

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 31 janvier 2006

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(Procès-verbal de la réunion du mardi 29 novembre 2005)

Etaient présents :

M. CARON (président),
M. ANDREJAK (vice-président),
Mme AUTRET-LECA, Mme BARBAUD, M. BONNETERRE, M. BOULU, Mme BRUNET, M. CARLIER, Mme COSTAGLIOLA, M. DOUARD, M. ESCHALIER, M. BENICHOU (suppléant de Mme FOURRIER-REGLAT), M. GIROUD, M. HANSLIK, M. IMBS, M. JACQUES, Mme JEAN-PASTOR (suppléante de Mme JOLLIET), Mme JOUAN-FLAHAULT, M. LAGIER, Mme LAINE-CESSAC, Mme LEMER-MALLE, M. LIOTE, M. MERLE, M. MONTASTRUC, M. MUNERA, M. PELLETIER, M. SCHMITT, Mme SGRO, M. VIAL
Mme GUYOT (Représentant la Direction Générale de la Santé)
Mme CASTOT (Représentant le Directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé).

Déclaration publique d'intérêts :

M. BOULU, ayant un conflit d'intérêts majeur avec les laboratoires SANOFI-AVENTIS, est sorti de la séance lors du traitement du dossier concernant l'enquête officielle relative aux atteintes hépatiques sous chloroquine et/ou proguanil

LABORATOIRES :**ASTRA ZENECA**

Enquête officielle relative aux atteintes hépatiques sous chloroquine et / ou proguanil

GLAXO SMITH KLINE

Enquête officielle relative aux atteintes hépatiques sous chloroquine et / ou proguanil

JANSSEN CILAG

Enquête officielle relative aux effets indésirables neurologiques observés avec la spécialité VESADOL[®] (halopéridol, buzépide métiédure)

Résurgences de délires / échecs thérapeutiques sous RISPERDAL CONSTA[®] (rispéridone)

SANOFI AVENTIS

Enquête officielle relative aux atteintes hépatiques sous chloroquine et / ou proguanil

SERVIER

Enquête officielle relative aux hypertensions artérielles pulmonaires et aux troubles neuro-psychiatriques observés avec MEDIATOR[®] (benfluorex)

WYETH LEDERLE

Suivi national intensif et enquête de pharmacovigilance relatifs aux effets indésirables observés avec PREVENAR[®] (vaccin conjugué pneumococcique heptavalent)

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU MARDI 27 SEPTEMBRE 2005	4
II - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX HYPERTENSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES ET AUX TROUBLES NEURO-PSYCHIATRIQUES OBSERVES AVEC MEDIATOR® (BENFLUOREX).	5
III - SUIVI NATIONAL INTENSIF ET ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIFS AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC PREVENAR® (VACCIN CONJUGUE PNEUMOCOCCIQUE HEPTAVALENT)	9
IV - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX ATTEINTES HEPATIQUES SOUS CHLOROQUINE ET/OU PROGUANIL	11
V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES OBSERVES AVEC LA SPECIALITE VESADOL® (HALOPERIDOL, BUZEPIDE METIODURE)	13
VI – RESURGENCES DE DELIRES / ECHECS THERAPEUTIQUES SOUS RISPERDAL CONSTA®	15
ANNEXES	16

I – ADOPTION DU PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU MARDI 27 SEPTEMBRE 2005

Le procès-verbal de la séance du mardi 27 septembre 2005 a été adopté sans modification.

II - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX HYPERTENSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES ET AUX TROUBLES NEURO-PSYCHIATRIQUES OBSERVES AVEC MEDIATOR® (BENFLUOREX).

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 7 décembre 2004, plusieurs notifications d'effets indésirables pouvant évoquer un effet de type amphétaminique ont été rapportées avec MEDIATOR® (benfluorex). Une actualisation des données relatives aux troubles neuro-psychiatriques observés avec cette spécialité pharmaceutique a alors été décidée. Par la suite, du fait d'une notification d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire associée à la prise de MEDIATOR® rapportée lors du Comité Technique du 8 mars 2005, l'enquête menée par le CRPV de BESANCON a été étendue aux hypertensions artérielles pulmonaires.

MEDIATOR® est commercialisé en France depuis 1976 par les laboratoires SERVIER (BIOPHARMA), sous forme de comprimés dosés à 150 mg.

Ses indications sont :

- adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies ;
- adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

HISTORIQUE

Le benfluorex n'est pas classé parmi les anorexigènes, mais lors de l'enquête sur les effets indésirables de ces produits et étant donné les restrictions de leur délivrance, le Comité Technique de Pharmacovigilance a craint une dérive de l'utilisation du benfluorex comme anorexigène. Ainsi, le benfluorex a été inscrit sur la liste des substances interdites dans l'exécution et la délivrance des préparations magistrales en même temps que les anorexigènes le 10 mai 1995.

Le dossier relatif aux effets indésirables du benfluorex a été présenté lors de différentes réunions du Comité Technique de Pharmacovigilance en 1998 et au groupe de travail européen de Pharmacovigilance le 30 novembre 2000, entraînant les modifications de la rubrique « effets indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (ajout des effets indésirables en *italique* ci-dessous) :

- troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, *confusion*, somnolence, état vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles ;
- *très rares cas de réactions anaphylactiques, hypotension, choc, rash cutané, urticaire, œdème de Quincke ;*
- *élévation des enzymes hépatiques, hépatite (très rare).*

RESULTATS DE L'ENQUETE

1. Troubles neuro-psychiatriques

A. Troubles psychiatriques pendant le traitement

Trente cinq cas ont été rapportés dont 10 déclarés depuis l'enquête présentée en juillet 1999. Ils concernent 18 hommes (âge moyen : 58,5 ans) et 17 femmes (âge moyen : 60 ans).

Les troubles psychiatriques sont variés :

- agressivité (4), nervosité (3), irritabilité (1) ;
- cauchemars (2), angoisse (1), stupeur (1), dépression (1) ;
- désorientation (7), confusion (5), aggravation des troubles cognitifs (1) ;
- agitation (3), troubles du comportement (3) ;
- délire (2), bouffées délirantes aiguës (1).

Les cas graves ayant nécessité une hospitalisation sont :

- 4 cas de confusion (dont un provenant de la littérature) chez des patients ayant des traitements associés ;
- 3 cas de désorientation temporo-spatiale ;
- 2 cas de bouffées délirantes aiguës, avec d'autres troubles associés, d'évolution rapidement favorable après traitement symptomatique par neuroleptiques.

B. Troubles psychiatriques au sevrage

Dix notifications de troubles psychiatriques apparaissant lors du sevrage ont été rapportés. Ils concernent 2 hommes de 27 et 34 ans et 8 femmes de 30 à 65 ans (âge moyen : 45,25 ans).

Le délai d'apparition des troubles après l'arrêt du MEDIATOR[®] est très variable : de 1 jour (après un traitement de 8 ans) à 3 semaines (après un traitement de 4 mois, 6 mois ou 15 mois).

La durée de traitement par MEDIATOR[®] est très variable : de 1 mois à 8 ans.

Trois cas ont nécessité une hospitalisation chez des femmes ayant par ailleurs des antécédents de troubles psychiatriques. Une évolution favorable a été constatée dans un des cas après traitement symptomatique par neuroleptiques, les deux autres cas sont d'évolution inconnue.

C. Autres troubles neurologiques

Douze notifications ont été rapportées. Elles concernent 8 hommes et 4 femmes :

- 2 cas de convulsions d'évolution favorable ;
- 2 cas de neuropathie, chez deux patients diabétiques présentant de multiples autres étiologies possibles ;
- 7 cas de paresthésies, d'apparition rapide et d'évolution favorable en quelques heures, dont deux mésusages ;
- 1 cas de tremblement des mains.

D. Abus

Deux cas d'abus ont été rapportés :

- chez un homme augmentant les doses de MEDIATOR[®] à 10 comprimés par jour pendant 11 mois, sans effet indésirable associé ;
- chez un sportif, consommant (sur prescription médicale) des doses croissantes (1 comprimé/semaine au début et jusqu'à 9 comprimés/jour) de MEDIATOR[®] comme « dopant » et présentant une excitation lors du sevrage.

2. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) :

Dix-sept notifications dont 2 doublons ont été rapportées.

A. Notifications où MEDIATOR[®] est associé à un anorexigène :

Lors de la présentation du rapport MEDIATOR[®] en décembre 1998, 11 notifications d'«hypertension artérielle pulmonaire » avaient été rapportées (9 d'entre elles avaient été présentées lors de l'enquête « Anorexigènes et hypertensions artérielles pulmonaires » au Comité Technique du 28 avril 1995) :

- 7 ont été classées en HTAP idiopathique
- 3 en HTAP post-capillaire
- 1 en HTAP post-embolique

Le MEDIATOR[®] n'était jamais prescrit seul : il était associé à un ou plusieurs anorexigènes :

- ISOMERIDE[®] : 7 fois ;
- ISOMERIDE[®] + PONDERAL[®] : 2 fois ;
- ISOMERIDE[®] + FENPROPorex[®] : 1 fois ;
- DININTEL[®] + TENUATE DOSPAN[®] + FRINGANOR[®] : 1 fois ;

La durée de traitement par MEDIATOR[®] était précisée dans 7 cas sur 11 et allait de plusieurs mois à 5 ans.

Par rapport à la prise d'anorexigènes, la prise de MEDIATOR[®] était :

- concomitante dans 5 cas ;
- antérieure dans 2 cas ;
- postérieure dans 3 cas ;
- imprécise dans 1 cas.

Sur les 3 cas où la prise de MEDIATOR® était postérieure à la prise d'anorexigènes, 2 cas présentaient une dyspnée avant la prise de MEDIATOR, et un cas une double atteinte valvulaire aortique et mitrale.

B. Notifications où MEDIATOR® n'est pas associé à la prise d'un anorexigène

Six notifications ont été rapportées chez des femmes (dont 2 présentaient une HTAP post capillaire sur valvulopathie et une autre une HTAP sur embolie pulmonaire) n'ayant pas de traitement anorexigène associé. Il est à noter que l'un des cas rapportés est très succinct et ne peut, dans ces conditions, être retenu.

C. Incidence des cas notifiés

Depuis le début de la commercialisation de MEDIATOR®, le nombre de boîtes de 30 comprimés vendues est de : 110 693 331, correspondant à 45 515 349 mois de traitement (estimation établie sur la base d'une posologie quotidienne moyenne à 2,4 comprimés).

Après élimination des HTAP post-emboliques (2) et post-capillaires (5), il reste 10 cas d'HTAP idiopathique soit :

- 1 cas notifié pour 11 069 333 boîtes vendues ;
- ou 1 cas notifié pour 4 551 534 mois de traitement.

Si on considère uniquement les diagnostics d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique en excluant les cas associés aux anorexigènes et les antécédents d'embolie pulmonaire et de valvulopathie, il reste 2 cas soit une incidence très faible de :

- 1 cas notifié pour 55 346 666 boîtes vendues ;
- 1 cas notifié pour 22 757 675 mois de traitement.

Conclusion du rapporteur :

Troubles neuro-psychiatriques : cette enquête confirme la réalité du risque de survenue de « confusions » en présence de Médiator®. Il est proposé que cet effet, déjà mentionné dans le RCP soit détaillé comme suit : « troubles des fonctions cognitives : désorientation temporo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception : hallucinations. »

Hypertensions artérielles pulmonaires : compte-tenu de l'incidence des HTAP idiopathiques (1 à 2 de cas par million et par an), le nombre de cas d'HTAP idiopathique rapportés dans l'enquête ne constitue pas un signal significatif de toxicité du MEDIATOR® dans la classe organe cardio-vasculaire.

DISCUSSION

Les ventes de MEDIATOR® en Europe sont réalisées en quasi totalité en France. Les données DOREMA d'avril 2005 montrent une utilisation dans 46,3% dans les dyslipidémies, dans 33,5% dans le diabète, dans 9,6% dans l'obésité, dans 2,3% dans la régulation métabolique et dans 8,3% dans d'autres indications. L'effet anorexigène du benfluorex n'a pas été démontré. Toutefois, les membres de la Commission nationale craignent un mésusage, en particulier dans l'obésité. Dans ce contexte, une étude d'utilisation/ de prescription serait utile.

Il est à noter que le renouvellement quinquennal du produit intervient dans 2 ans et que des données d'efficacité dans le diabète de type 2 existent mais restent limitées et mériteraient d'être réévaluées.

Le bilan de pharmacovigilance confirme les données de sécurité d'emploi du MEDIATOR® déjà connues. Les effets neuro-psychiatriques décrits actuellement dans le RCP sous le terme « confusion » doivent être détaillés. Il n'y a pas actuellement assez de données pour affirmer l'existence de syndrome de sevrage. Le faible nombre de cas décrits d'HTAP idiopathique associées au MEDIATOR® doit être interprété par rapport à la sous-notification habituelle en pharmacovigilance.

Afin d'évaluer au mieux les risques potentiels de l'utilisation de MEDIATOR®, la Commission nationale de pharmacovigilance a demandé la réalisation de :

- une étude d'utilisation / prescription de MEDIATOR® ;
- une étude expérimentale sur un modèle animal permettant d'évaluer le potentiel de MEDIATOR® à engendrer des HTAP ;

- une étude au niveau des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) afin d'évaluer un éventuel problème de pharmacodépendance. A ce titre, une saisine de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes sera effectuée.

Enfin, il a été proposé d'étudier la possibilité d'interroger les registres d'HTAP existant dans 17 centres, afin de rechercher, dans une étude rétrospective cas-témoins, le rôle éventuel du benfluorex.

CONCLUSION

Devant les différentes questions posées par l'enquête de pharmacovigilance, plusieurs membres de la commission ont souhaité une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit. La Commission s'est prononcée en faveur de cette réévaluation par 13 voix pour, 10 voix contre et 5 abstentions.

III - SUIVI NATIONAL INTENSIF ET ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIFS AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC PREVENAR® (VACCIN CONJUGUE PNEUMOCOCCIQUE HEPTAVALENT)

Conformément à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) du 14 septembre 2001 relatif à la vaccination des enfants par le vaccin conjugué pneumococcique heptavalent Prévenar®, l'unité de Pharmacovigilance de l'Afssaps a confié au CRPV de Tours la coordination d'un suivi national intensif de pharmacovigilance de ce vaccin.

Méthodologie

Ce suivi était basé sur une sollicitation de l'ensemble des pédiatres libéraux français à notifier systématiquement durant 19 mois (28 février 2003 – 30 septembre 2004), tout effet indésirable grave et/ou inattendu post-vaccinal. Cette étude avait pour objectif la détection d'effets indésirables non encore identifiés pouvant modifier le rapport bénéfice/risque du Prévenar®.

Le 28 février 2003, un total de 2462 pédiatres français ont reçu de l'Afssaps une lettre présentant l'étude accompagnée d'une demande de participation. Seuls 349 (14%) d'entre eux ont renvoyé leur accord de participation. Plus de 91% de ces pédiatres (n=319) ont indiqué le nombre de vaccinations par Prévenar® et par jour qu'ils estimaient effectuer, soit un total de 274 511 actes vaccinaux pendant la période d'étude.

Le CRPV de Tours a présenté une analyse globale du suivi national intensif de pharmacovigilance et des cas de pharmacovigilance notifiés au réseau national des CRPV et à la firme entre le 2 avril 2001 (date de commercialisation du Prévenar® en France) et le 30 septembre 2004.

Résultats

La répartition des cas graves et inattendus non graves rapportés durant l'enquête de pharmacovigilance et le suivi national intensif est présenté dans le tableau ci-dessous :

	ENQUETE (02/04/2001 30/09/2004)	SUIVI NATIONAL INTENSIF – (28/02/2003 – 30/09/2004)
Durée	3,5 ans	19 mois
N° cas graves ou jugés graves	107	24
N° cas inattendus non graves	46	8
Total cas graves ou inattendus non graves	153	32*

* Enfants âgés entre 2 et 28 mois (médiane :13 mois)

Par ailleurs, 340 cas non graves et attendus ont été notifiés.

L'incidence des notifications d'effets indésirables graves rapportés après administration de Prevenar® seul est de l'ordre de 5.5/ 100 000 actes vaccinaux [IC_{95%} : 2.7 – 8.7] pour le suivi national et, de 2.5 [IC_{95%} : 1.9 – 3.2] pour l'enquête.

L'incidence des effets indésirables attendus rapportés durant le suivi national et l'enquête, à savoir fièvre élevée (> 38°C), éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke, érythème polymorphe, convulsions fébriles ou non et hypotonie (pouvant être assimilée au syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) est inférieure à celle mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les effets indésirables inattendus étaient :

- une hypertonie isolée (5 cas dont 4 après Prévenar® seul) ;
- des cris anormaux (5 cas dont 1 après Prévenar® seul) ;
- un œdème aigu hémorragique (3 cas dont 1 après Prévenar® seul) ;
- un purpura vasculaire (3 cas) ;
- un purpura thrombopénique (3 cas) ;
- une érythrose palmo-plantaire (2 cas dont 1 après Prévenar® seul) ;

- un eczéma (2 cas) ;
- un abcès (1 cas) et une cellulite (1 cas).

Leur incidence est également inférieure à celle mentionnée dans l'article de Wise RP et Coll. relatif à l'analyse globale des données de pharmacovigilance du Prevenar[®] recueillies aux Etats-Unis durant deux années (JAMA, 2004; 292 : 1702-10).

Parmi les 10 cas d'infections invasives à pneumocoque rapportés durant le suivi national et l'enquête, le sérotype est non vaccinal ou inconnu dans 7 cas.

Dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance, un total de trois cas de syndrome de Kawasaki ont été notifiés au réseau national des CRPV. Un bilan actualisé de pharmacovigilance fait état de quatre observations supplémentaires peu documentées rapportées dans le monde depuis mars 2000 jusqu'à ce jour. Le pronostic vital de cette vascularite artérielle infantile est liée à la constitution d'anévrismes coronaires dans 15 à 25% des cas.

Limites de ce suivi

Le suivi a concerné 13% des pédiatres libéraux et 14% des doses vendues pendant cette période en France (total = 2 002 386 doses) ce qui lui confère une représentativité a priori satisfaisante.

L'estimation du nombre d'actes vaccinaux réalisés par les pédiatres participant au suivi intensif (274 511 actes) permet d'estimer que seuls les effets indésirables graves apparaissant avec une fréquence supérieure à 0,001% ont pu être détectés.

Par ailleurs, le niveau d'exhaustivité du recueil n'a pas été parfait dans la mesure où certains pédiatres ne déclaraient que les manifestations pouvant justifier un arrêt de la vaccination.

Conclusions

Bien que l'analyse globale des cas de pharmacovigilance n'ait pas mis en évidence de signal particulier, le CRPV de Tours a suggéré une réactualisation du RCP actuel par l'ajout de certains effets indésirables inattendus (graves ou non) tels que : abcès et cellulite au site d'injection, purpura vasculaire et effets neurologiques à type de cris anormaux, hypertonie. Prevenar[®] étant enregistré selon une procédure centralisée, le Groupe de Travail de Pharmacovigilance Européen analysera cette proposition dès la mise à disposition par la firme de l'ensemble des cas similaires rapportés dans le monde jusqu'à ce jour.

Enfin, aux sept observations de maladie de Kawasaki post-vaccinales citées précédemment s'ajoutent les résultats préliminaires d'une étude post-marketing menée aux Etats-Unis sur 3 années à partir de mars 2000 avec la mise en évidence d'un risque relatif non ajusté de cette pathologie statistiquement significatif après administration du Prevenar[®] (RR=2.02 [95%CI : 1.16-3.63 ; p=0.012]) d'où la question posée par ce signal potentiel tant sur le plan national qu'europpéen.

Afin d'infirmier ou de confirmer ce signal dans les meilleurs délais, l'Afssaps a sollicité le concours de l'unité INSERM 149 et de la CNAM impliquées étroitement dans un suivi national d'une cohorte de 300 000 nourrissons exposés/non exposés au Prevenar[®]. Dans cette étude, commanditée par la Direction Générale de la Santé en 2002 pour l'évaluation à long terme de l'impact épidémiologique de la vaccination et du profil de sécurité d'emploi du Prevenar[®], les sujets inclus sont identifiés à l'aide de la base de données ERASME de la CNAMTS. Les représentants de l'Inserm récemment contactés, ont accepté d'analyser ce signal avec une mise à disposition de résultats préliminaires dans un délai de l'ordre de 2 à 3 mois, sous réserve de disposer de l'ensemble des données d'identification issues de la base de données ERASME.

IV - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX ATTEINTES HEPATIQUES SOUS CHLOROQUINE ET/OU PROGUANIL

Objectifs de l'enquête

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Angers a présenté les résultats de l'enquête concernant la survenue d'atteintes hépatiques sous chloroquine et proguanil.

Cette enquête fait suite à une notification d'atteinte hépatique mixte chez une patiente traitée par une association chloroquine-proguanil dans le cadre d'une prophylaxie antipalustre et à l'existence d'autres cas d'atteintes hépatiques enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance alors que cet effet indésirable ne figure pas dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différents médicaments concernés.

La période de recueil remonte à 1985 pour la chloroquine, molécule la plus ancienne, et à la date de commercialisation pour les autres médicaments. La fin de la période de recueil a été fixée au 30/06/2004.

Une analyse a été faite de toutes les notifications spontanées d'atteinte hépatique associée à un traitement par chloroquine et/ou proguanil faites aux CRPV et aux firmes, et enregistrées au 30/06/2004.

L'incidence des notifications a été estimée par mois de traitement prophylactique.

Une analyse des données de la littérature a également été réalisée.

Cinq spécialités contiennent l'un ou l'autre des principes actifs : NIVAQUINE® (Sanofi-Aventis) - chloroquine, PALUDRINE® (Astra Zénéca) - proguanil, SAVARINE® (Astra Zénéca) - associant chloroquine et proguanil, MALARONE® (GSK) - associant atovaquone et proguanil, et NOPALU® (Pharmacie Centrale des Armées) - associant chloroquine et proguanil.

Toutes ont l'indication de prophylaxie antipalustre. NIVAQUINE® et MALARONE® sont également indiquées dans le traitement curatif de l'accès palustre.

Résultats

Au total, 69 observations françaises ont été analysées. Elles se répartissent selon le tableau suivant:

	Atteintes cytolytiques	Atteintes mixtes	Atteintes cholestatiques	Anomalies isolées du BBH	Total
Chloroquine seule	12	4	2	10	28
Proguanil seul	0	0	0	0	0
Chloroquine + proguanil	17	7	4	2	30
Proguanil + atovaquone	7	1	1	2	11
Total	36	12	7	14	69

BBH : Bilan Biologique Hépatique

Atteintes cytolytiques sous chloroquine seule :

Un seul cas plausible C₂S₂ pour lequel la chloroquine est le seul médicament suspect a été notifié. Il s'agit d'une femme de 21 ans traitée pour un accès palustre. L'évolution a été très rapidement favorable.

Atteintes mixtes sous chloroquine seule :

Un seul cas plausible C₂S₂ pour lequel la chloroquine est le seul médicament suspect a été notifié : il s'agit d'un homme de 48 ans traité pour un lupus, ayant eu une évolution favorable en moins d'un mois.

Atteintes cytolytiques sous chloroquine + proguanil :

Deux cas plausibles C₂S₂ pour lesquels l'association chloroquine-proguanil est le seul médicament suspect ont été notifiés. Il s'agit d'une femme de 23 ans ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité à J8 d'un traitement prophylactique et d'une femme de 39 ans ayant présenté une cytololyse modérée à J28 du traitement avec récidence à la reprise.

Atteintes mixtes sous chloroquine + proguanil :

Trois cas plausibles C₂S₂ ont été notifiés où l'association chloroquine-proguanil est le seul médicament suspect. Dans ces 3 cas, un mécanisme immunoallergique est suspecté, soit du fait des signes cliniques associés, soit du fait d'éléments chronologiques.

Atteintes hépatiques sous proguanil + atovaquone :

Aucun cas plausible C₂S₂ n'a été notifié avec l'association atovaquone/proguanil comme seul médicament suspect.

Neuf cas, survenus hors France et issus des bases des données des industriels, ont également été analysés. Parmi eux 3 cas sont survenus sous proguanil seul et 3 cas, survenus sous l'association chloroquine-proguanil, sont associés à des symptômes d'hypersensibilité.

L'analyse de la bibliographie fait apparaître qu'il existe une toxicité hépatique dose-dépendante de la chloroquine chez le patient atteint de porphyrie cutanée tardive (PCT), maladie dont la chloroquine à dose faible constitue par ailleurs un des traitements possibles (utilisation hors AMM). Dans les cas analysés pour l'enquête, cette pathologie sous-jacente n'est confirmée que chez un seul patient traité par chloroquine et suspectée chez un autre. Le proguanil, dont certains effets de nature immunoallergique sont déjà validés, semble être capable d'induire une atteinte hépatique dans un contexte d'hypersensibilité.

Discussion

Les observations où le médicament antipaludéen est le seul médicament suspect avec une imputabilité au moins plausible sont au nombre de 7 (2 sous chloroquine utilisée seule et 5 sous l'association chloroquine-proguanil). Il s'agit soit d'hépatites cytolytiques (3 cas), soit d'hépatites mixtes (4 cas). L'évolution, quand elle est connue, est favorable. Aucun cas d'hépatite fulminante n'a été rapporté en France.

L'analyse des observations fait souvent apparaître, lorsque le proguanil est présent, des manifestations évoquant une réaction d'hypersensibilité (fièvre, éruption, hyperéosinophilie...). Ces effets indésirables sont très rarement notifiés eu égard aux chiffres de vente des différentes spécialités étudiées.

La littérature fait état d'une toxicité hépatique dose-dépendante de la chloroquine en cas de PCT sous-jacente. La chloroquine et le proguanil peuvent donc être responsables d'atteintes hépatiques de survenue exceptionnelle selon un mécanisme vraisemblablement différent.

Proposition et Conclusion

La rareté des effets indésirables hépatiques notifiés et l'absence de cas particulièrement sévères incitent à délivrer auprès des professionnels de santé une simple information sur la survenue possible de ce type d'effet indésirable.

Les modifications des rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » proposées consistent en :

- Rubrique « effets indésirables » du RCP des spécialités contenant de la chloroquine :
« très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant notamment chez les patients porteurs d'une porphyrie cutanée tardive (cf. mises en garde et précautions d'emploi) ».
- Rubrique « effets indésirables » du RCP des spécialités contenant du proguanil :
« très rares cas d'élévation des enzymes hépatiques ou d'hépatite survenant principalement dans un contexte d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, éosinophilie...) ».
- Rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP des spécialités contenant de la chloroquine :
« Chez les sujets atteints de porphyrie cutanée tardive, la prise de chloroquine peut favoriser la survenue d'une atteinte hépatique et ce de façon dose-dépendante (cf. effets indésirables). »

Les membres de la Commission Nationale ont voté à l'unanimité pour l'adoption de ces modifications de RCP.

V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES OBSERVES AVEC LA SPECIALITE VESADOL® (HALOPERIDOL, BUZEPIDE METIODURE)

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse a présenté les résultats de l'enquête sur les effets indésirables neurologiques observés avec la spécialité VESADOL® (halopéridol, buzépidé métioldure). Cette enquête a été mise en place à la suite du courrier d'un neurologue qui s'interrogeait sur le bien-fondé de l'utilisation de ce produit, pourvoyeur de mouvements iatrogènes anormaux, dans les troubles fonctionnels digestifs.

En accord avec l'Unité de Pharmacovigilance de l'AFSSAPS, il a été décidé que l'enquête porterait exclusivement sur les effets indésirables extrapyramidaux de ce médicament.

La spécialité VESADOL®, commercialisée en France et dans certains pays d'Afrique Noire par les Laboratoires JANSSEN-CILAG depuis 1970, est une association de buzépidé métioldure et d'halopéridol. L'halopéridol est un neuroleptique, chef de file des butyrophénones, exerçant des effets extrapyramidaux puissants, des effets sédatifs et hypotenseurs faibles. Le buzépidé est un ammonium quaternaire ayant des propriétés antimuscariniques. Ses effets sont similaires à ceux de l'atropine.

L'association d'un atropinique à un neuroleptique a, dans la spécialité VESADOL®, été proposée d'une part pour ses propriétés antispasmodiques digestives et d'autre part pour obtenir une réduction des effets extrapyramidaux du neuroleptique.

L'association halopéridol + buzépidé est indiquée dans les «manifestations de l'anxiété associées à des troubles fonctionnels digestifs à composante spasmodique». L'AMM française indique que «cette spécialité contient un neuroleptique et doit être réservée aux cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance des thérapeutiques usuelles de l'anxiété». Dans cette indication, la posologie d'halopéridol est de 3 à 4 comprimés par jour, soit 0,9 ou 1,2 mg par jour d'halopéridol.

Bilan de l'enquête

Au total, 17 observations d'effets indésirables neurologiques extrapyramidaux ont été rapportés avec VESADOL® (14 observations étaient enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance en date du mois d'avril 2005 et 3 observations supplémentaires ont été fournies par les Laboratoires JANSSEN-CILAG). Ces observations se répartissent comme suit :

- 12 observations, dont 6 graves, de syndrome parkinsonien survenant dans un délai de 24 heures à plusieurs années chez des patients d'âge moyen 73 ans traités à la dose de 0,3 mg/j le plus souvent. Dans tous les cas, VESADOL® est le seul médicament suspect. L'imputabilité est possible dans 9 cas et probable dans 1 cas.
- 3 observations de dyskinésies tardives survenant dans un délai de 9 semaines dans un cas et plusieurs années dans l'autre (donnée non documentée dans le dernier cas). Elles concernent des patients âgés de 49 et 80 ans (1 cas d'âge inconnu) traités à des posologies de 0,3 et 0,9 mg/j (donnée non documentée dans un cas). VESADOL® est le seul médicament suspect dans 1 cas et l'imputabilité est douteuse dans les 3 cas. Dans 2 cas, une interaction médicamenteuse est suspectée (avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine dans 1 cas, un autre neuroleptique dans l'autre cas).
- 1 observation grave de dyskinésies aiguës et 1 observation grave de dystonie aiguë survenant dans un délai de 48 heures chez des sujets jeunes (14 et 22 ans) traités dans les deux cas à la dose de 0,3 mg/j. Dans ces 2 cas, VESADOL® est le seul médicament suspect et l'imputabilité est possible.

A partir des chiffres de vente fournis par le laboratoire, le taux de notification des effets indésirables extrapyramidaux peut être estimé à 1 pour 1.200.000 boîtes vendues. Ce chiffre doit bien sûr tenir compte d'une sous-notification notable, puisqu'il s'agit d'un effet indésirable « attendu ».

Discussion

Cette enquête montre que l'on retrouve, avec VESADOL®, les effets indésirables neurologiques habituellement décrits avec les neuroleptiques, c'est à dire des syndromes parkinsoniens, des dyskinésies tardives et enfin des dystonies-dyskinésies aiguës. Ces effets indésirables s'observent aux posologies usuelles malgré le faible dosage d'halopéridol présent dans VESADOL®. Comme attendu, les dyskinésies-dystonies aiguës se retrouvent plutôt chez les sujets jeunes et les syndromes parkinsoniens plutôt chez des sujets âgés. On constate que l'association d'un anticholinergique, le buzépidé métioldure, à l'halopéridol n'empêche en rien la survenue du

syndrome parkinsonien induit par l'halopéridol. Enfin, la gravité de ces effets indésirables doit être soulignée: c'est en particulier le cas des dyskinésies tardives, dont on sait qu'il s'agit d'un tableau qui n'est jamais régressif à l'arrêt du médicament.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit de VESADOL[®] semble suffisamment informatif puisqu'il précise très clairement la possibilité de survenue d'effets indésirables neurologiques dès les plus faibles doses, à type de syndrome extrapyramidal, de dyskinésies tardives ou encore précoces. On pourrait cependant ajouter le fait qu'en cas de survenue de syndrome parkinsonien, il convient d'arrêter le médicament. De même, la conduite à tenir devant les dyskinésies précoces (traitement par les médicaments anticholinergiques) devrait être précisée. Par ailleurs, il a été rappelé que ce médicament qui contient de l'iode à raison de 0,8mg par comprimé expose les patients traités au long cours à un risque de surcharge iodée.

Au final, cette enquête a permis de rediscuter le rapport bénéfice / risque de ce médicament à la lumière des données actualisées. Le risque d'effets indésirables neurologiques graves et parfois irréversibles n'est plus acceptable au vu des alternatives thérapeutiques.

En date du 23 juin 2005, les laboratoires JANSSEN-CILAG ont informé le CRPV de Toulouse et l'Afssaps de leur décision d'arrêter la commercialisation de VESADOL[®]. Il convient de rappeler que cette spécialité s'est vue octroyer un Service Médical Rendu insuffisant en 2001 et que depuis janvier 2004, le médicament est déremboursé et que de ce fait le nombre de boîtes vendues continue à régresser significativement.

Dans le cadre de la décision de la cessation de la commercialisation de VESADOL[®], les laboratoires JANSSEN-CILAG ont présenté le plan d'action suivant :

- information et arrêt de la distribution de VESADOL[®] aux grossistes : début décembre 2005
- information des professionnels de santé par un communiqué dans la presse médicale et pharmaceutique : courant décembre 2005
- arrêt de la commercialisation par les grossistes aux officines : 31 décembre 2005
- reprise des stocks existant chez les grossistes : janvier 2006
- écoulement des produits disponibles en officine au plus tard jusqu'au 30 septembre 2006 (l'écoulement des stocks ne devrait durer que 2 à 3 mois mais il sera possible jusqu'à la péremption du dernier lot produit).
- Radiation de l'AMM en septembre ou octobre 2006 lorsque la péremption du produit sera atteinte.

Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Compte tenu de la cessation de commercialisation de VESADOL[®] par les laboratoires JANSSEN-CILAG avant la fin de l'année 2006, décision indépendante de l'enquête en cours, il n'apparaît pas nécessaire de ré-évaluer le bénéfice-risque de ce médicament. La Commission Nationale de Pharmacovigilance a pris acte du plan d'action proposé par les laboratoires JANSSEN-CILAG, tout en soulignant la nécessité que le communiqué destiné aux professionnels de santé rappelle le risque de survenue d'effets indésirables extrapyramidaux sous VESADOL[®]. Le document final devra être validé par l'Afssaps et le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse en charge de l'enquête avant sa diffusion.

Depuis la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance, le laboratoire a cessé les ventes auprès des grossistes et effectué une reprise des stocks existants chez ceux-ci.

L'Afssaps et le laboratoire JANSSEN-CILAG ont convenu d'une abrogation de l'AMM le 15 avril 2006.

VI – RESURGENCES DE DELIRES / ECHECS THERAPEUTIQUES SOUS RISPERDAL CONSTA®

Risperdal Consta® LP (rispéridone) est un antipsychotique atypique à action retard, bénéficiant d'une AMM nationale depuis octobre 2003, et commercialisé en France depuis mars 2005. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement des psychoses, en particulier des psychoses schizophréniques, en relais d'un traitement antipsychotique par rispéridone par voie orale. Le Risperdal Consta® LP doit être administré toutes les 2 semaines en injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier. La posologie initiale de Risperdal Consta® LP doit être établie en tenant compte de la dose de rispéridone orale. La posologie habituelle est de 25 mg par voie intramusculaire toutes les 2 semaines. La posologie maximale ne doit pas dépasser 50 mg toutes les 2 semaines. L'administration de rispéridone par voie orale à posologie efficace doit être poursuivie pendant les 3 premières semaines de traitement par Risperdal Consta® LP, compte tenu de l'existence d'une période de latence de 3 semaines avant l'apparition de l'effet thérapeutique après la première injection de Risperdal Consta® LP.

La rispéridone est métabolisée par le cytochrome P450 2D6 en 9-hydroxy-rispéridone. L'ensemble rispéridone plus 9-hydroxy-rispéridone constitue la fraction active.

Un premier point relatif à Risperdal Consta® et résurgences des délires a été présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance le 7 juin 2005.

Depuis mars 2004, 25 cas de résurgences de délires/hallucinations et d'échecs thérapeutiques ont été rapportés par notification spontanée en France chez des patients traités par Risperdal Consta® LP en relais d'un traitement oral par rispéridone. Dans 9 cas, aucun facteur de risque ni d'explication alternative à cette décompensation n'ont été retrouvés. Dans les autres cas, ont été notés un défaut d'observance, ou une absence de rispéridone orale en début de traitement par Risperdal Consta® LP, ou enfin un non-respect des recommandations concernant les doses de rispéridone orale/Risperdal Consta®.

Par ailleurs, le CRPV a analysé les observations notifiées dans le cadre de l'étude de phase IV DEPIST (Diagramme de l'Etat Psychotique utilisable par l'Infirmier dans la Schizophrénie Traitée au long cours). Sur 932 patients inclus, 3, 65% (34 observations) ont présenté des résurgences de délire/rechutes.

Plusieurs questions ont été soulevées par le CRPV pour expliquer ces observations : variabilité inter-individuelle ? Polymorphisme génétique au niveau de la métabolisation ? Modification de l'occupation des récepteurs ? Traitement de 3 semaines par rispéridone insuffisant en terme de durée ? Positionnement du Risperdal Consta® par rapport aux patients nécessitant de fortes doses de rispéridone orale ? Dosage plasmatique de rispéridone et de 9-hydroxy-rispéridone après l'arrêt de la rispéridone orale utile ?

Lors de la présentation, il a été décidé de transformer le point en enquête officielle de pharmacovigilance, et l'enquête a été officiellement mise en place sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier. Ce dossier doit être à nouveau présenté à la Commission nationale de Pharmacovigilance du 31 Janvier 2006.

ANNEXES

SUJETS ABORDES LORS DES SEANCES DU COMITE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE DU 14 OCTOBRE 2005 ET 8 NOVEMBRE 2005 ET NON PRESENTES EN COMMISSION NATIONALE

1/ Comité technique du 14 octobre 2005

- **Etude sur les conditions d'utilisation du misoprostol dans l'interruption de grossesse**

A la suite de 4 cas mortels de septicémie aux Etats-Unis lors d'IVG utilisant 200 mg de mifépristone par voie orale et 800 µg de misoprostol par voie intravaginale, une lettre a été adressée par l'Afssaps aux gynécologues, obstétriciens et pharmaciens hospitaliers afin de rappeler les conditions d'utilisation de la mifépristone : 600 mg de mifépristone par voie orale, suivis 36 à 48 heures après de l'administration d'un analogue d'une prostaglandine, 400µg de misoprostol par voie orale ou 1 mg de géméprost par voie vaginale.

Cette lettre et le communiqué de presse sont accessibles sur le site internet de l'Afssaps depuis le 18 octobre 2005. Par ailleurs, un arbitrage européen a été déclenché en décembre 2005, où la question des doses et des voies d'administration de la mifépristone et du misoprostol à recommander lors d'une interruption de grossesse a été posée.

- **Point sur les tendinopathies observées durant les traitements corticoïdes administrés par voie générale**

Au cours du Comité technique de pharmacovigilance du 10 mai 2005, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Caen a présenté le cas d'un patient de 57 ans décrivant des douleurs bilatérales des tendons d'Achille au cours d'une corticothérapie par voie orale de 9 jours, suivies d'une rupture du tendon d'Achille droit 8 jours après le début d'un traitement par une fluoroquinolone administrée en solution auriculaire. Alors que ce type d'effet semblait connu, le CRPV de Caen a souligné qu'il ne figurait pas dans les différents Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des corticoïdes administrés par voie générale.

A l'issue de la présentation de ce cas, un point portant sur les tendinopathies observées sous corticothérapie par voie générale a été demandé par le comité technique.

Ce point s'est appuyé sur une analyse de la base nationale de pharmacovigilance ainsi que sur l'analyse de la littérature.

Il apparaît que les corticoïdes systémiques peuvent favoriser la survenue de tendinopathies, en présence de facteurs de risque médicamenteux (fluoroquinolones) ou pathologiques (lupus érythémateux systémique, dialysés et greffés rénaux, maladies rhumatismales). Parallèlement, la vingtaine de cas recensée dans la littérature chez des patients sous corticothérapie le plus souvent prolongée pour une affection broncho-pulmonaire chronique ne semble pas expliquée par la pathologie traitée ayant justifié l'utilisation de corticoïdes.

Le risque de rupture tendineuse, au niveau de lésions préexistantes, trouve des explications pharmacologiques qui s'appuient sur des travaux expérimentaux. Les effets d'une corticothérapie locale sont ainsi mieux compris. Cependant, aucune étude expérimentale effectuée après corticothérapie systémique n'a été identifiée par la recherche bibliographique.

La présence dans la base nationale de pharmacovigilance de plusieurs cas de tendinites, éventuellement suivies de ruptures, dans des indications non réputées en relation avec ces complications, en particulier dans 1 cas d'otite, est un argument à souligner en faveur du rôle propre de cette classe de médicament dans le cadre d'une administration par voie générale.

Au total, le Comité technique a proposé les modifications suivantes dans les RCPs des corticoïdes systémiques :

- Rubrique Effets indésirables : « possibilité de ruptures tendineuses (et douleurs ?) »
- Rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi : « préconiser la surveillance de l'apparition de signes tendineux pour mettre au repos les tendons et réévaluer la nécessité du traitement à un stade précoce »
- Rubrique Interactions : « à prendre en compte avec les fluoroquinolones »

La question reste en suspens pour les corticoïdes inhalés, les dermocorticoïdes et les autres formes locales (ophtalmiques, auriculaires).

2/ Comité technique du 8 novembre 2005

- **Point sur les effets indésirables extrapyramidaux de la trimétazidine (Vastarel®, Centrophène® Gé)**

A la suite de la notification spontanée d'un cas de syndrome parkinsonien au CRPV de Toulouse et de la publication dans la littérature de plusieurs observations, le CRPV de Toulouse a présenté à la demande de l'Afssaps un point sur les effets extrapyramidaux de la trimétazidine.

La trimétazidine est un dérivé pipérazinique dont le mécanisme d'action reste mal connu. Elle est indiquée dans :

- la prophylaxie de la crise d'angor (Service Médical Rendu « modéré »)
- le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes (Service Médical Rendu « modéré »)
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel d'origine vasculaire (Service Médical Rendu « insuffisant »).

L'analyse des données de la littérature et des notifications spontanées, permet de mettre en évidence un signal, certes faible mais certain de survenue de syndrome parkinsonien sous trimétazidine. Le mécanisme reste inconnu mais une action sur les neurones dopaminergiques n'est pas exclue du fait de la structure chimique pipérazinique de la trimétazidine.

Le Comité Technique propose que la survenue exceptionnelle de syndrome parkinsonien soit ajoutée dans la monographie de la trimétazidine dans la rubrique « effets indésirables ». Une demande de modification de l'information a été envoyée par l'unité pharmacovigilance aux laboratoires concernés.