

**Direction de l'Evaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 24 Janvier 2012

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 22 novembre 2011

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
Mme ANGLADE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. MALLARET (représentant de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
Mme FALIP (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. CAMENEN
M. CAMUS (suppléant de Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY)
M. CARLIER
M. CHENIQUE
M. DERAY
M. ESCHALIER
M. GIROUD
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
M. JACQUES
M. JAVAUDIN
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER
M. LIEVRE
M. MERLE
M. MONTASTRUC
Mme PAULMIER-BIGOT
Mme PERAULT-POCHAT
M. SAVIUC
M. TESTE
Mme VEYRAC (suppléante de Mme SGRO)

DGS :
Mme COLONNIER

Membres suppléants présents :
M. ANDREJAK
M. WESTPHAL

CRPV :
M. LE BOISSELIER

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

GSK : Suivi national de pharmacovigilance de Gardasil®- Cerbarix® (vaccins papilloma- virus)

SANOFI PASTEUR MSD : Suivi national de pharmacovigilance de Gardasil®- Cerbarix® (vaccins papilloma- virus)

AMDIPHARM : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

BAYER SANTE SAS : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

BIOGARAN : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

CHIESI SA : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

LISA PHARMA : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

MEDA PHARMA : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

PFIZER HOLDING France : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

PIERRE FABRE MEDICAMENTS : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

SANOFI AVENTIS : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

SIGMA TAU : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

TEVA SANTE : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

UCB PHARMA : Enquête relative aux dérivés ergotés et risque de fibrose et de valvulopathies cardiaques

JANSSEN CILAG : Enquête officielle de pharmacovigilance relative au méthylphénidate

NOVARTIS PHARMA : Enquête officielle de pharmacovigilance relative au méthylphénidate

SHIRE PHARMACEUTICALS : Enquête officielle de pharmacovigilance relative au méthylphénidate

NYCOMED France : Enquête officielle de pharmacovigilance relative au Gutron® (midodrine) et hypotension orthostatique

ASTELLAS France : Suivi national de pharmacovigilance de Protopic® (tacrolimus topique)

ASTELLAS Europe : Suivi national de pharmacovigilance de Protopic® (tacrolimus topique)

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Deux situations de conflit d'intérêt majeur concernant les dérivés de l'ergot de seigle ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la commission nationale de pharmacovigilance :

- M. Eschalier, responsable du centre régional de pharmacovigilance de Clermont-Ferrand ayant participé à un groupe d'expert sur l'antalgie, mis en place par le laboratoire Sanofi-Aventis, a quitté la séance lors du traitement du dossier concernant les dérivés de l'ergot de seigle.
- M. Camenen, pharmacien à l'hôpital Necker Enfants malades, effectuant un stage de qualification de pharmacien responsable d'un établissement pharmaceutique au sein du laboratoire Sanofi-Aventis, a quitté la séance lors du traitement du dossier concernant les dérivés de l'ergot de seigle.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 27/09/2011	6
II - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS ANTI-PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV)	7
III - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX DERIVES ERGOTES ET RISQUE DE FIBROSE ET DE VALVULOPATHIES CARDIAQUES.....	11
IV – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LE METHYLPHENIDATE.....	39
V - ENQUETE OFFICIELLE GUTRON® (MIDODRINE)	42
VI - SUIVI DU RISQUE DE CANCER A LONG TERME SOUS PROTOPIC® 0,03% ET 0,1% POMMADE (TACROLIMUS).....	45

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 27/09/2011

Le compte rendu de la CNPV du 27 septembre 2011 a été adopté sans modification.

Par ailleurs, le département de pharmacovigilance a procédé à une explication de vote de la CNPV concernant le dossier Arixtra®, notamment la proposition de communication auprès des professionnels de santé où 13 membres se sont abstenus, 12 ont voté pour et un membre contre. Il a alors été convenu d'inclure la note post-CN suivante :

Note Post-CN : explication de vote

Concernant la mesure de communication à l'attention des professionnels de santé proposée par la DGS, la commission s'étant abstenue à 13 voix, aucune tendance de vote n'a été dégagée.

La décision revient donc à l'Afssaps, qui en l'absence à ce jour de remboursement de la forme dosée à 1,5 mg, estime que cette communication n'est pas justifiée.

Pour rappel, une lettre aux prescripteurs, alertant sur le risque hémorragique lié à l'utilisation d'Arixtra® et annonçant la mise à disposition prochaine de la forme à 1,5 mg, avait déjà été adressée par l'Afssaps en 2007.

II - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS ANTI-PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV)

1. Introduction

Dès la mise sur le marché des vaccins anti-HPV (Gardasil® en 2006 puis Cervarix® en 2008), l'Afssaps a mis en place un plan national de gestion des risques (PGR) en complément du PGR européen pour ces deux vaccins. Ce PGR national comporte :

- Un suivi des effets indésirables assuré par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux comportant notamment la transmission des données de pharmacovigilance et la rédaction de rapports de sécurité par les fabricants, la communication des données de ventes et de prescription et l'organisation régulière de points téléphoniques.
- Un suivi du registre national des grossesses pour le Gardasil®, confié au CRPV de Lyon, les cas nationaux, canadiens et américains d'exposition avec ce vaccin durant la grossesse étant enregistrés dans un registre international de grossesse
- Une étude visant à évaluer le risque éventuel de maladies auto-immunes (MAI) chez les sujets exposés à un vaccin anti-HPV *versus* une population de sujets non exposés. Cette étude a été rendue possible grâce à la contribution de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), qui a mis à disposition de l'Afssaps les données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM).
- La participation d'un « Groupe national référent » mis en place par l'Afssaps, composé d'experts cliniciens et épidémiologistes, chargé, d'analyser les éventuels cas de manifestations auto-immunes qui pourraient être notifiées au réseau des CRPV et aux laboratoires et d'anticiper la mise en place d'études épidémiologiques en France pour la surveillance de ces vaccins.

La Commission Nationale a pris connaissance :

- Du bilan des données de pharmacovigilance recueillies par le réseau national des CRPV et des laboratoires Sanofi Pasteur MSD et GlaxoSmithKline depuis la mise sur le marché des vaccins anti-HPV jusqu'au 20 septembre 2011 dans le cadre de l'enquête officielle initiée par l'Afssaps en novembre 2006 et confiée aux CRPV de Bordeaux et Lyon.
- Des résultats intermédiaires de deux études pharmaco-épidémiologiques évaluant le risque de MAI après vaccination anti-HPV : une étude de cohorte menée par l'Afssaps à partir des données du SNIIR-AM et une étude cas-témoins réalisée à la demande du laboratoire Sanofi Pasteur MSD et menée par la société LA-SER à partir des données du réseau d'étude pharmaco-épidémiologique PGRx-maladies auto-immunes.

2. Bilan des données de pharmacovigilance rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins anti-HPV jusqu'au 20 septembre 2011

Pour le Gardasil®, un total de 1672 notifications spontanées, dont 352 cas graves, a été rapporté pour plus de 4,3 millions de doses de Gardasil® délivrées sur le marché national depuis novembre 2006 jusqu'au 20 septembre 2011, soit un taux de 38 notifications spontanées et de 8 cas graves/100 000 doses. Ces 1672 notifications correspondent à 4615 effets indésirables, plusieurs effets pouvant être codés pour une même notification. Les effets indésirables recueillis concernent principalement des réactions attendues, transitoires, et le plus souvent sans caractère de gravité (Tableau ci-dessous).

EI les plus fréquents (PT)

EI (PT)	Gardasil® n (%)
Fièvre	155 (3,3)
Douleur au point d'injection	149 (3,2)
Malaise	135 (2,9)
Céphalées	130 (2,8)
Urticaire	122 (2,6)
Nausées	116 (2,5)
Perte de conscience	110 (2,3)
Syncope	95 (2,0)
Asthénie	86 (1,8)
Vomissements	73 (1,8)
Autres	3444 (74,6)
Total	4615 (100)

Quant au Cervarix®, depuis sa mise sur le marché en mars 2008 jusqu'au 21 septembre 2011, le nombre de doses distribuées en France est peu important, de l'ordre de 131 000 doses (dont 24% d'échantillons), pour 25 notifications spontanées, dont 9 graves (taux de notifications respectivement de l'ordre de 19 et 7/100 000 doses). La nature des effets indésirables est comparable à celle observée pour Gardasil®.

Le taux de notifications estimé d'affections auto-immunes pour chacun de ces deux vaccins est de l'ordre de 2/100 000 avec une prédominance d'affections démyélinisantes (0,97/100 000 pour Gardasil®, soit un nombre de cas observés inférieur à celui attendu dans la population générale).

Enfin, l'examen des données du registre international de grossesse fait état de 2406 cas d'exposition au Gardasil® durant la grossesse, dont 3,1% de cas en France. Un suivi prospectif de ces grossesses est actuellement disponible pour 1432 patientes vaccinées dans le mois précédent ou après le début de la grossesse. Le nombre de cas de malformations majeures (29), de fausses couches spontanées (83) et de mort fœtale in utero (11) est comparable au nombre de cas attendus de chacune de ces complications dans la population générale des femmes enceintes (cf ci-dessous). Le taux de prématurité (12,3%) est plus élevé que celui attendu (environ 7% en France) mais ne peut être interprété en l'absence de groupe de comparaison ou de prise en compte des facteurs de risque de prématurité.

Données du registre international Évaluation des principaux risques

<p>29 malformations majeures 2,3 % (IC_{95%}: 1,5 - 3,3)</p>
<p>83 fausses couches spontanées 6,2 % (IC_{95%}: 4,9 - 7,7)</p>
<p>11 morts fœtales in utero 0,9 % (IC_{95%}: 0,49 - 1,65)</p>
<p>77 prématurés 12,3% (IC_{95%}: 9,8 - 15,1)</p>

3. Etude de cohorte sur les données du SNIIR-AM (Afssaps/Cnamts)

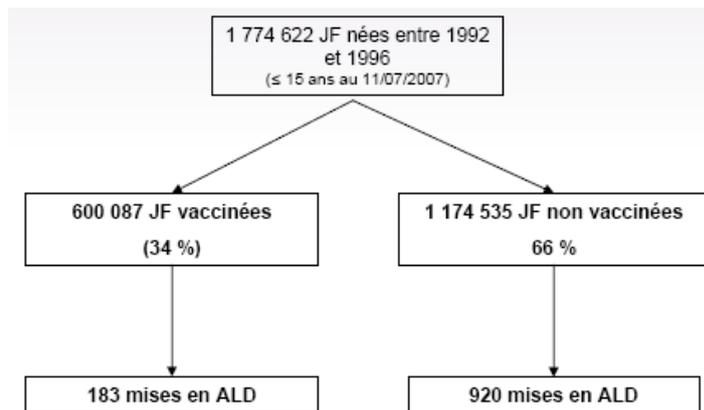
En complément du PGR européen des vaccins HPV, l'Afssaps a mis en place des mesures additionnelles nationales, parmi lesquelles une étude visant à évaluer le risque éventuel de maladies auto-immunes (MAI) chez les sujets exposés à un vaccin anti-HPV *versus* une population de sujets non exposés.

Une cohorte de jeunes filles affiliées au Régime général de l'Assurance Maladie, nées entre 1983 et 1996, a été constituée en 2007 (jeunes filles âgées de 11 à 24 ans à l'entrée dans la cohorte) et suivie pendant trois ans. Pour chaque sujet inclus, les données relatives aux consommations médicamenteuses, aux Affections de Longue Durée (ALD), ainsi qu'aux hospitalisations étaient recueillies.

Afin de s'affranchir du biais lié au changement de régime d'Assurance Maladie, la population de l'étude a été restreinte aux sujets âgés de 11 à 15 ans à l'entrée dans la cohorte. Les jeunes filles non vaccinées (aucun remboursement d'un vaccin HPV) ou pour lesquelles au plus trois remboursements d'un vaccin HPV étaient recensés (jeunes filles vaccinées), et chez qui aucune prise en charge au titre d'une ALD pour MAI n'était listée à leur entrée dans la cohorte, étaient éligibles.

Pour chacune d'entre elles, une mise en ALD pour MAI était recherchée, la date de début d'ALD étant considérée comme la date de début des symptômes.

Au total, 1 774 622 jeunes filles âgées de 11 à 15 ans à l'entrée dans la cohorte ont été incluses dans l'étude parmi lesquelles 33,8 % ont reçu au moins une délivrance d'un vaccin anti-HPV. Chez les jeunes filles vaccinées, l'âge moyen à la première délivrance était de 15 ans.



Après trois ans de suivi de la cohorte, 1103 mises en ALD pour MAI ont été recensées au total.

A la date du mois de novembre 2011, l'analyse intermédiaire des résultats montre que les taux d'incidence, toutes MAI confondues, ne sont pas significativement différents chez les patientes vaccinées comparativement aux non vaccinées : respectivement 2,01/10 000 patients-année vs 2,09/10 000 patients-années (HR = 1,08 [0,91 – 1,29] dans le modèle de Cox retenu avec ajustement sur l'âge et sur l'affiliation à la CMU complémentaire).

4. Etude cas-témoins menée à partir des données du réseau d'études pharmaco-épidémiologique PGRx-maladies auto-immunes (société LA-SER)

Le système PGRx est une systématisation de la méthodologie cas-témoins avec, pour objectif, la constitution en continu d'une base de données sur 14 maladies dont neuf maladies auto-immunes. Les cas sont collectés prospectivement via un réseau de centres spécialisés en France et au Canada. Parallèlement et indépendamment des patients témoins sont recrutés en médecine générale.

La présente étude, menée à partir du système PGRx, s'inscrit parmi les mesures mises en œuvre dans le cadre du PGR européen de la spécialité Gardasil. Mise en place à l'initiative de l'Afssaps (Rapporteur du dossier d'AMM), l'étude visait à évaluer le risque éventuel de maladies auto-immunes (MAI) associé à la vaccination anti-HPV par Gardasil®. Les MAI ciblées étaient les suivantes : sclérose en plaques et autres affections démyélinisantes centrales (MSCD), connectivites (CTD : lupus érythémateux systémique, polyarthrites, myosite et dermatomyosite), purpura thrombopénique idiopathique (ITP), diabète de type I (T1DM), thyroïdites auto-immunes (AITD), et syndrome de Guillain-Barré (GBS).

Au total, parmi les cas et les témoins collectés dans la base de données PGRx, 26/247 cas et 232/995 témoins (23,3%), nés entre 1985 et 1997, ont reçu au moins une injection de Gardasil® pendant la période définie à risque (2 ans pour les CTD, MSCD et AITD, 6 mois pour les PTI et 2 mois pour les GBS).

Après ajustement sur l'âge, les antécédents de MAI, la région de naissance, la prise de contraceptifs oraux dans les deux années précédentes, le statut tabagique, la consommation d'alcool, les autres vaccinations et l'activité professionnelle, les analyses préliminaires ne montrent pas d'association entre la vaccination par Gardasil® et la survenue de MAI - tout risque de MAI confondu (OR = 0,73 [0,45 – 1,18]). Les résultats pour chacune des MAI surveillées (ITP, MSCD, CTD, AITD et GBS) sont similaires ; l'étude n'est cependant pas assez puissante pour conclure définitivement à une absence de risque entre Gardasil® et chaque MAI considérée.

5. Discussion

L'analyse des données de pharmacovigilance rapportées à mi-septembre 2011 par le CRPV de Bordeaux ainsi que celle des cas de grossesse exposée à fin mai 2010 par le CRPV de Lyon, n'ont identifié aucun nouveau signal concernant la sécurité de ces vaccins après administration de plus de 4 millions de doses de vaccins anti-HPV. En effet, ce bilan confirme des effets indésirables déjà connus, avec une majorité d'effets locaux. Il confirme également des effets indésirables déjà identifiés, notamment en France, dès les premiers mois de commercialisation, avec la possible survenue de syncopes, parfois convulsivantes ou accompagnées de traumatisme/fracture dus à une chute brutale, ainsi que la survenue d'adénopathies. Le taux de notifications estimé de cas de syncope après Gardasil® est de l'ordre de 4/100 000 doses. Afin de minimiser le risque de blessure consécutif à un épisode syncopal postvaccinal, l'Afssaps a recommandé une surveillance de la personne vaccinée durant les 15 minutes suivant la vaccination. Toutefois, ces recommandations semblent peu mises en pratique puisqu'en 2011 des cas de syncopes avec blessure restent notifiés.

Les données de la notification spontanée ne peuvent pas apporter de réponse complètement satisfaisante au débat sur l'éventuel lien entre vaccination et maladies auto-immunes. Ce bilan permet tout au plus de s'assurer qu'il n'y a pas un nombre particulièrement important de maladies auto-immunes ou un type particulier de l'une de ces maladies par rapport à ce qui est attendu dans la population cible en dehors de toute vaccination. Le CRPV de Bordeaux a souligné que pour le Gardasil®, le nombre de cas d'affections démyélinisantes notifiés arrivait largement en tête des maladies auto-immunes avec 43 cas, sans néanmoins apporter d'explication à l'exception d'un possible biais de notification lié au dossier très médiatisé en France du risque de SEP après vaccination contre l'hépatite B.

Afin de conforter les données de notification, le recours aux études de pharmaco-épidémiologie est utile. L'éventualité d'une majoration du risque de survenue de diverses maladies auto-immunes après vaccination anti-HPV a été examinée à partir des données de deux études épidémiologiques réalisées en France (étude de cohorte « vaccinées/non vaccinées » réalisée par l'Afssaps à partir de la base de données SNIIRAM et étude cas-témoins réalisée par la société LA-SER et menée à partir des données du réseau d'études pharmaco-épidémiologique PGRx-maladies auto-immunes). Les résultats préliminaires de ces études sont concordants et ne montrent pas d'association significative entre cette vaccination et le risque de survenue de ces maladies auto-immunes. La puissance de ces deux études a été jugée suffisante par les membres de la CNPV pour valider leur pertinence.

L'ensemble de ces résultats est concordant avec les données de surveillance internationale et les résultats d'études épidémiologiques réalisées dans d'autres pays, notamment d'études récemment publiées qui faisaient partie du PGR européen. Les déclarations d'effets indésirables ne montrent pas de signal particulier. Les données des études pharmaco-épidémiologiques ne montrent pas de lien statistiquement significatifs entre vaccination et maladies auto-immunes.

6. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Compte-tenu de l'ensemble de ces présentations, les membres de la Commission Nationale ont, à l'unanimité, adopté les conclusions suivantes :

1. Rappel des recommandations pratiques aux médecins-vaccinateurs afin de minimiser le risque d'accident traumatique consécutif à la survenue d'une syncope vaso-vagale après vaccination. Ces recommandations consistent en une vaccination du sujet en position allongée ou de relaxation, et une surveillance de 15 mn après vaccination.
2. Harmonisation des sections 4.8 « Effets indésirables » du RCP des deux vaccins, en raison du décalage entre les révisions du RCP des deux vaccins au niveau européen.
3. Maintien d'un suivi renforcé de pharmacovigilance ciblé sur les affections auto-immunes.
4. Poursuite de l'étude de cohorte « vaccinées/non vaccinées » dont les résultats, cohérents avec les données nationales et internationales disponibles, devront être affinés par un groupe d'experts afin de s'assurer que l'ensemble des biais ont été correctement pris en compte. Ces résultats seront complétés par une analyse des données relatives aux hospitalisations (données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)). Les résultats définitifs feront l'objet d'une diffusion sur le site de l'Afssaps

III - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX DERIVES ERGOTES ET RISQUE DE FIBROSE ET DE VALVULOPATHIES CARDIAQUES

CRPVs rapporteurs : Amiens, Grenoble, Lyon, Saint-Etienne, Toulouse

Date de passage en Comité Technique de pharmacovigilance : 07/10/2011

La plupart des dérivés de l'ergot de seigle sont reconnus comme pouvant être responsables de fibrose, notamment pulmonaire, rétro-péritonéale ou valvulaire cardiaque. Le risque de valvulopathie semble en grande partie lié aux propriétés agonistes partielles de forte affinité qu'exercent certains de ces médicaments sur les récepteurs 5HT_{2B}, comme c'est notamment le cas pour la cabergoline, l'ergotamine et le méthysergide, alors que le lisuride est un antagoniste de ces mêmes récepteurs.

A la suite des comités techniques de janvier et de février 2011, une enquête officielle portant sur l'ensemble des dérivés ergotés autorisés en France (à l'exclusion de la méthylergométrine) a été ouverte et confiée aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens, Grenoble, Lyon, Saint-Etienne et Toulouse.

Les médicaments concernés sont la bromocriptine, la cabergoline, la dihydroergocristine, la dihydroergocryptine, la dihydroergotoxine, le lisuride, la nicergoline, le méthysergide, l'ergotamine, et la dihydroergotamine. Pour chacun de ces médicaments, les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), enregistrés depuis le 1^{er} janvier 1984, ont été extraits à partir des termes MedDRA « valvulopathies » selon le High Level Group Term (HLGT) correspondant, « fibroses » selon une liste de Low level Term (LLT) proposée par l'Afssaps, et « hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) » selon le High Level Term (HLT) correspondant. Les données de la notification spontanée des laboratoires pharmaceutiques ont été obtenues pour chaque CRPV rapporteur, sauf pour le méthysergide, l'ergotamine et la dihydroergotamine.

• BROMOCRIPTINE, CARBERGOLINE, DIHYDROERGOCRYPTINE, LISURIDE – CRPV de Lyon

Noms commerciaux	- PARLODEL®, BROMOKIN®	DOSTINEX®, CABERGOLINE TEVA®	AROLAC®, DOPERGINE®	VASOBRAL®
DCI	Bromocriptine,	Cabergoline	Lisuride	Dihydroergocryptine
Formes pharmaceutiques	Comprimés 2,5mg, 5mg et 10mg	Comprimés 0,5 mg	Comprimés 0,2mg et 0,5 mg	Comprimés 0,2mg
Classe pharmacologique	Agoniste dopaminergique	Agoniste dopaminergique	Agoniste dopaminergique	Vasodilatateur périphérique
Procédures d'enregistrement	Procédure nationale	Procédure nationale	Procédure nationale	Procédure nationale
Action sur les récepteurs 5-HT _{2B}	Antagoniste faible	Agoniste	Antagoniste	Inconnue
Titulaires des AMM	Méda, Sanofi-Aventis	Pfizer, Téva	Lisapharm, Bayer	Chiesi

- La bromocriptine est indiquée dans la prévention ou l'inhibition de la lactation, dans l'hyperprolactinémie, le prolactinome et la maladie de Parkinson. Les formes dosées à 5mg et 10mg sont uniquement indiquées dans la maladie de Parkinson.
- La cabergoline est indiquée dans l'hyperprolactinémie idiopathique ou liée à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire.
- Le lisuride est indiqué dans l'inhibition de la lactation (pour la spécialité Arolac® uniquement), dans les hyperprolactinémies symptomatiques et la maladie de Parkinson. La forme 0,5 mg est uniquement indiquée dans la maladie de Parkinson.
- La dihydroergocryptine est indiquée dans le traitement du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) et comme traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

Résultats :

Pour la bromocriptine, 78 cas ont été retenus :

- 6 cas de valvulopathie mono- ou plurivalvulaire (atteinte mitrale dans 6 cas, aortique dans 4 cas et tricuspide dans 1 cas),
- 69 cas de fibrose, majoritairement pleuropulmonaires (39) ou rétro-péritonéales (29)
- 3 cas d'HTAP (aucun cas d'HTAP primitive n'est signalé).

La majorité des cas de valvulopathie et de fibrose concerne des patients traités pour une maladie de Parkinson (57/75).

La dose moyenne cumulée au moment du diagnostic est de l'ordre de 40g pour des durées moyennes de traitement de 43 à 67 mois selon qu'il s'agit d'une fibrose pleuropulmonaire ou rétropéritonéale ou d'une valvulopathie. Un seul décès a été notifié. Selon les données de ventes entre 2001 et 2010, l'incidence estimée des valvulopathies et des fibroses serait de 0,86 à 1,7 cas par million de DDD dans la maladie de Parkinson et de 0,22 à 1,3 cas par million de Defined daily doses (DDD) dans les hyperprolactinémies.

Pour la *cabergoline*, 8 cas ont été retenus :

- 7 cas de valvulopathie (atteinte aortique dans 4 cas et mitrale dans 3 cas),
- 1 cas de fibrose rétro-péritonéale.

La durée moyenne d'exposition avant la survenue des premiers signes évocateurs est de 41 mois pour les valvulopathies. Selon les données de ventes entre 2000 et 2010, l'incidence estimée des valvulopathies et des fibroses est de 0,7 cas par million de DDD dans les hyperprolactinémies.

Pour le *lisuride*, un seul cas de fibrose pleurale peu informatif a été notifié en 1996, ceci étant à mettre en regard avec un niveau de vente inférieur à celui de la bromocriptine et une action antagoniste des récepteurs 5HT_{2B}.

Pour la *dihydroergocryptine*, 4 cas ont été retenus :

- 1 cas de valvulopathie chez une patiente coexposée au benfluorex,
- 3 cas de fibroses pulmonaires dont un pour lequel une autre étiologie est évoquée.

Conclusion du rapporteur :

Les données issues de l'enquête officielle sur le risque de fibrose et de valvulopathies n'attirent pas l'attention vers un nouveau signal, l'ensemble de ces effets indésirables étant déjà clairement mentionné dans le résumé des caractéristiques de ces médicaments.

Le rapporteur demande cependant que la place de la bromocriptine dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Parkinson (en 1^{ère} intention selon le résumé des caractéristiques du Produit - RCP) soit discutée en regard du risque de fibrose non cardiaque observé. De la même façon, le rapporteur souhaiterait une réévaluation de la place respective dans l'arsenal thérapeutique, des différents médicaments utilisés dans les hyperprolactinémies, en prenant en compte la structure ergotée ou non ergotée des alternatives thérapeutiques disponibles, et en soulignant que malgré sa structure ergotée, le lisuride ne semble pas associé à un risque important de fibrose.

Enfin, le rapporteur demande une harmonisation des RCP des spécialités à base de cabergoline (CABERGOLINE TEVA et DOSTINEX) et l'ajout dans tous les RCP des spécialités concernées d'une contre-indication en cas d'antécédents d'évènements indésirables pulmonaires associés à l'administration de dérivés ergotés.

Discussion et Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont été informés par l'Afssaps qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de dihydroergocryptine était en cours. Les groupes de travail concernés se sont prononcés sur un bénéfice insuffisant dans les indications revendiquées.

Au vu des avis des groupes de travail et des données de pharmacovigilance, la Commission Nationale s'est prononcée à l'unanimité pour un rapport bénéfice/risque défavorable des médicaments contenant de la dihydroergocryptine.

Concernant la bromocriptine, pour laquelle le risque de fibroses pulmonaire et rétropéritonéale et, à un moindre degré de valvulopathie, est bien établi, la Commission Nationale a demandé, à l'unanimité, une réévaluation du rapport bénéfice/risque, dans l'indication Maladie de Parkinson d'une part, et dans l'indication hyperprolactinémie d'autre part (l'indication de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation faisant l'objet actuellement d'une enquête spécifique de pharmacovigilance). Par ailleurs, la Commission nationale de pharmacovigilance a également demandé que soit discutée la place de la bromocriptine dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Parkinson par rapport aux autres agonistes dopaminergiques, ergotés ou non ergotés, si la réévaluation du bénéfice/risque par la commission d'AMM apparaissait favorable dans cette indication.

Enfin, la Commission nationale de Pharmacovigilance a voté à l'unanimité pour une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de cabergoline d'une part, et à base de lisuride d'autre part, dans les indications autorisées.

• **DIHYDROERGOCRISTINE et DIHYDROERGOTOXINE – CRPV de Toulouse**

Noms commerciaux	ISKEDYL®, ISKEDYL FORT®, (dihydroergocristine) HYDERGINE®(dihydroergotoxine)
DCI	Dihydroergocristine, raubasine Dihydroergotoxine
Formes pharmaceutiques	Iskédyl®/Iskédyl fort® : comprimé 0,6/2,4 mg dihydroergocristine + 4,8/19,2 mg raubasine HyderGINE® : solution buvable 1mg/ml, comprimé 4,5 mg
Classe pharmacologique	Vasodilatateur périphérique
Action sur les récepteurs 5-HT2B	Inconnue
Procédures d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaires des AMM	Laboratoire Pierre Fabre Laboratoire Sigma Tau

La dihydroergocristine et la dihydroergotoxine sont indiquées dans le traitement du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) et dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Résultats :

	Valvulopathie	Fibrose pulmonaire	Fibrose rétropéritonéale	HTAP
Dihydroergocristine	Pas de cas	6 cas (base nationale et industrie) : - aux doses usuelles, - délai d'apparition connu pour 3 cas (de 15 mois, 33 mois et 6 ans) - évolution favorable à l'arrêt pour 2 cas et imprécise pour les autres cas - association à d'autres médicaments suspects dans 3 cas 3 cas (littérature) : - doses usuelles dans 2 cas et 9 mg/jour dans 1 cas - délai d'apparition de 8 mois, 9 ans et 15 ans, - Amélioration à l'arrêt en 2 et 6 mois pour 2 cas et guérison en 3 semaines pour le dernier cas	1 cas (littérature)	1 cas succinct (patiente de 54 ans traitée pendant 3 ans par dihydroergocristine.)
Dihydroergotoxine	Pas de cas	3 cas : - patients âgés de 60 à 87 ans - pas de notion de surdosage - délai de survenue connu dans 1 cas (plusieurs années) - évolution inconnue dans 2 cas et favorable 10 mois après l'arrêt dans 1 cas	3 cas : - patients âgés de 60 à 87 ans - délai de survenue connu dans 2 cas (35 ans et 20 ans) - évolution favorable dans 1 cas, inconnue dans 1 cas et régression partielle après arrêt et chirurgie dans 1 cas	Pas de cas

Conclusion du rapporteur :

Le nombre de cas retrouvés de fibrose avec ces médicaments reste très faible compte tenu des chiffres de ventes et de la durée du suivi. Aucun cas de valvulopathie n'a été rapporté. Le rapporteur souligne l'absence de la mention «fibrose pulmonaire» dans le RCP de la dihydroergotoxine et souhaiterait que les risques de réactions fibrosantes soient plus détaillés dans les RCP de ces produits, et harmonisés avec les mentions incluses dans les RCP des ergotés dopaminergiques antiparkinsoniens, comme celui de la bromocriptine. Le rapporteur conclut qu'une réévaluation du rapport bénéfice-risque est justifiée.

Discussion et Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

Une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de dihydroergocristine ou dihydroergotoxine est en cours. Les groupes de travail concernés se sont prononcés en faveur de l'absence de bénéfice pour ces spécialités dans les indications revendiquées.

Au vu de l'avis des groupes de travail et des données de pharmacovigilance, la Commission Nationale s'est prononcée à l'unanimité pour un rapport bénéfice/risque défavorable de ces médicaments dans les indications autorisées.

NICERGOLINE – Rapporteur : CRPV d'Amiens

Noms commerciaux	<u>SERMION®, NICERGOLINE® BIOGARAN, EG, MYLAN, QUALIMED, RANBAXY, TEVA</u>
DCI	nicergoline
Formes pharmaceutiques	Gélules 5 mg et 10 mg
Classe pharmacologique	Vasodilatateur périphérique
Action sur les récepteurs 5-HT2B	Inconnue
Procédures d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaires des AMM	Laboratoires Sanofi-Aventis, Biogaran, EG Labo, Mylan, Qualimed, Ranbaxy, Teva

La nicergoline est indiquée dans le traitement du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences), dans le traitement d'appoint de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade 2) et dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

Résultats :

Au total, 23 cas ont été rapportés (13 par les CRPV et 10 par les laboratoires Sanofi-Aventis) pendant la période de l'enquête (cf tableau ci-dessous). Aucun n'a été déclaré aux laboratoires génériques.

Valvulopathie	Fibrose pulmonaire	Fibrose rétropéritonéale	Fibrose pleurale	HTAP
4 cas classés valvulopathie : - 2 cas de décompensation cardiaque sur des atteintes valvulaires au cours d'essais cliniques - 1 rétrécissement aortique après 20 ans de traitement par SERMION - 1 cas enregistré en mai 2011 de double valvulopathie survenue 13 ans après arrêt de benfluorex (pris entre 1990 et 1994) et sous traitement poursuivi par la nicergoline (déjà prescrit en 1988 et poursuivi jusqu'à 2011)	13 cas : - patients âgés, dans 9 cas sur 12, de 70 ans ou plus - évolution favorable dans 2 cas, ayant pu entraîner le décès dans 1 cas, inconnue dans 5 cas, favorable à l'arrêt dans 4 cas et en cours dans 1 cas	2 cas : - patients de 67 et 46 ans - durées de traitement et évolutions non précisées	3 cas : - après 10 ans, 18 ans et « plusieurs années » de traitement - évolution favorable dans 1 cas et inconnue dans 2 cas	1 cas : - patiente de 79 ans traitée depuis plusieurs années - évolution favorable

Par ailleurs, ont également été rapportés :

- 15 cas d'épanchement pleuraux d'évolution favorable ou inconnue, souvent peu documentés,
- 5 cas de pneumopathie interstitielle d'évolution favorable ou inconnue à l'arrêt, et 2 cas très peu documentés de pneumopathie interstitielle d'évolution fatale.

Conclusion du rapporteur :

Les données rapportées dans le cadre de l'enquête officielle confirment le risque de fibrose pulmonaire et pleurale déjà clairement mentionné dans les rubriques « Effets indésirables » des RCP concernés. Par ailleurs, elles indiquent également la possibilité de survenue de fibroses rétropéritonéales (ne figurant pas dans le RCP), et ne permettent pas d'exclure un risque d'HTAP et d'atteintes valvulaires. La majorité des cas retenus correspond à des prises prolongées voire très prolongées de nicergoline.

Discussion et Conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

L'Afssaps a informé les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance qu'une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nicergoline était en cours. Les groupes de travail concernés, se sont prononcés sur l'absence de bénéfice pour ces spécialités dans les indications revendiquées.

Au vu des avis des groupes de travail concernés et des données de pharmacovigilance, la Commission nationale s'est prononcée à l'unanimité pour un rapport bénéfice/risque défavorable de la nicergoline dans les indications revendiquées.

METHYSERGIDE - Rapporteur : CRPV de Grenoble (Michel MALLARET)

1 – Introduction

Noms commerciaux	<u>DESERNIL®</u>
DCI	méthysergide
Formes pharmaceutiques	Comprimé 1,65mg
Classe pharmacologique	Antimigraineux, agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques
Action sur les récepteurs 5-HT_{2B}	Agoniste partiel
Procédures d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaires des AMM	Laboratoire Amdipharm

Le méthysergide (DESERNIL®) est indiqué dans le traitement de fond de la migraine, et les algies vasculaires de la face, à la posologie de 2 à 3 comprimés par jour avec interruption de 1 mois tous les 6 mois. La commission de la transparence (CT) a conclu à un rapport bénéfice/risque faible et considéré qu'il s'agit un médicament de 3^{ème} intention avec Service Médical Rendu (SMR) modéré.

Le méthysergide et son métabolite, la méthylergonovine sont des agonistes partiels de forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2B} impliqués dans la survenue de fibroses. Cet agonisme partiel leur assure une affinité plus forte (fixation pour des concentrations plus faibles, dès la concentration de 10⁻¹⁰ M) que les agonistes pleins (par exemple, la méthylergonovine a une affinité 100 fois plus forte que la norfenfluramine).

Les chiffres de vente du méthysergide en 2010 sont de 36695 boîtes. Pour l'année 2010, il a été estimé que le nombre de patients traités avec respect des recommandations d'interruption de 6 mois de l'AMM était de 1970 et celui des patients traités sans respect de cette recommandation était de 1810.

2 – Méthode

Les cas analysés sont ceux de « troubles des valves cardiaques/valvulopathies, hypertensions pulmonaires, fibroses » associés à la prise de méthysergide, colligés par le réseau des CRPV depuis le 1^{er} janvier 1984 jusqu'au 31 juillet 2011.

Les cas du laboratoire n'ont pas été reçus suite à un changement d'exploitant.

3 – Résultats

Au total, 12 cas ont été déclarés pendant la période de l'enquête et un 13^{ème} notifié après a été inclus dans l'enquête :

- 11 cas de fibrose rétropéritonéale,
- 2 cas de polyvalvulopathie cardiaque.

La durée de traitement moyenne était de 52,5 mois, le délai moyen de survenue des EI était de 18,2 mois. Dans 3 cas de fibrose rétropéritonéale, la fenêtre thérapeutique a été respectée.

La littérature¹ rapporte des cas de fibrose rétropéritonéale essentiellement en cas de non-respect des durées de prescription (> 6 mois : 136 cas), mais également en cas de respect des durées de prescriptions (< 6 mois : 12 cas). Le respect des fenêtres de prescription (1 mois tous les 6 mois) n'empêche donc pas le risque de survenue de fibrose.

4 – Conclusions du rapporteur

Les recommandations de « fenêtre thérapeutique » ne sont pas respectées en France le plus souvent. De plus, malgré le respect de ces mesures, 3 cas de fibroses ont été notifiés, soulignant l'insuffisance de la fenêtre thérapeutique pour éviter la survenue de fibroses. Le mésusage, la prescription hors AMM probables et la pharmacodépendance aux ergotés participent à l'usage prolongé.

¹Rascal A et al. Antimigraineux en Pharmacologie Clinique, bases de la thérapeutique Expansion Scientifique Française. Giroud, Mathé, Meyniels Eds 1988 ; 1182-205.

Le méthysergide est inscrit sur liste II et est donc renouvelable sans nouvelle prescription, ce qui renforce le risque de mésusage et de non respect de la fenêtre thérapeutique.

Le rapporteur conclut donc qu'une réévaluation du bénéfice/risque de cette spécialité est nécessaire, au vu de la nature de la pathologie traitée (migraine, algie vasculaire de la face), de la gravité des cas de fibrose, parfois mortelles sous traitement par méthysergide dans la littérature, mais aussi de la fréquence de survenue des valvulopathies puisque plus de 3% de souffles cardiaques, audibles au stéthoscope, apparaissent chez le migraineux après mise sous traitement par méthysergide¹

Si au décours de la réévaluation, le rapport bénéfice/risques était considéré comme favorable, le rapporteur propose d'inscrire le méthysergide sur la liste I des substances vénéneuse et de limiter son utilisation prolongée :

- en restreignant sa durée de prescription (inférieure à 3 mois) ;
- en déconseillant le renouvellement des prescriptions par une information aux prescripteurs, pharmaciens, patients et des évaluations avant et après action ;
- en limitant l'usage hors AMM par une prise en charge des patients dépendants aux ergotés par des structures spécialisées ;
- en mettant en place un « plan de minimisation » du risque, au besoin inscrit dans un Plan de Gestion de Risques ;
- en révisant le RCP du méthysergide, et notamment sa rubrique pharmacologie, en précisant qu'il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques et non pas un antagoniste compétitif de la sérotonine.

5 – Conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

La CNPV a été informée que le rapport bénéfices/risques du méthysergide dans le traitement de fond de la migraine avait été réévalué par le groupe de travail Pharmaco-Toxico-Clinique du 6 octobre 2011 où il a été proposé de réserver le produit en dernière ligne, chez le patient souffrant d'au moins 4 crises de migraines par mois et avec arrêt du traitement au bout de 3 mois.

La CNPV estime que le méthysergide doit être inscrit en liste I des substances vénéneuses et a proposé que sa prescription soit réservée aux neurologues avec une surveillance échographique/radiographique (à la recherche d'une valvulopathie mais aussi d'une fibrose rétropéritonéale ou pleurale).

La CNPV a estimé que le RCP du méthysergide devait être modifié pour ajouter la surveillance renforcée et pour modifier la rubrique 5.1.

La CNPV ne s'est pas prononcée sur le rapport bénéfice/risque du produit en l'absence de précision sur son bénéfice et a approuvé les mesures proposées par le rapporteur

¹ Bana DS et al. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. Am Heart J 1974; 88:640-55.

ERGOTAMINE

1 - Introduction

Noms commerciaux	GYNERGENE CAFEINE®
DCI	Ergotamine + caféine
Formes pharmaceutiques	Comprimé 1mg ergotamine + 100 mg caféine
Classe pharmacologique	Antimigraineux, agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques
Action sur les récepteurs 5-HT_{2B}	Agoniste partiel
Procédures d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaires des AMM	Laboratoire Amdipharm

L'ergotamine (GYNERGENE CAFEINE®) est indiquée dans le traitement de la crise de migraine, à la posologie maximale de 6 comprimés par jour en 3 prises, en se limitant à 10 comprimés par semaine. La commission de la transparence a conclu à un rapport bénéfice/risque moyen et considéré qu'il s'agit un médicament de 2^{ème} intention avec SMR modéré. L'ergotamine est un agoniste partiel et à forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2B}.

En 2010, les chiffres de vente étaient de 206 809 boîtes avec une durée moyenne de traitement estimée de 32,5 jours (HAS).

2 – Méthode

Les cas analysés sont ceux de « troubles des valves cardiaques/valvulopathies, hypertensions pulmonaires, fibroses » associés à la prise d'ergotamine, colligés par le réseau des CRPV depuis le 1^{er} janvier 1984 jusqu'au 31 juillet 2011.

Les cas du laboratoire n'ont pas été reçus suite à un changement d'exploitant.

3 – Résultats

Au total, 4 cas ont été déclarés pendant la période de l'enquête, survenant pour des prises chroniques supérieures à 180 mois dans 2 cas et correspondant à

- un cas de fibrose rétropéritonéale,
- un cas de fibrose pleurale,
- une hypertension pulmonaire sans précision,
- une polyvalvulopathie chez une patiente ayant par ailleurs reçue de la dexfenfluramine et du benfluorex

La littérature confirme que l'usage prolongé de cette substance, qui ne correspond pas à l'indication du traitement de la crise, et la pharmacodépendance favorisent la survenue de valvulopathies. L'estimation du nombre de patients traités en chronique en France n'est pas connue.

4 – Conclusions du rapporteur

Le rapporteur conclut à la nécessité d'une réévaluation du bénéfice/risque de cette spécialité dans la migraine du fait d'un usage hors AMM comme traitement de fond et donc en dehors de la crise migraineuse.

Il propose également de mettre en place des mesures pour limiter cette utilisation prolongée :

- en réduisant la durée de prescription et la possibilité de renouvellement avec des informations aux prescripteurs, pharmaciens, patients et des évaluations avant et après action, en bénéficiant des données de la CNAM.

- en limitant, de manière importante, le nombre de comprimés contenus dans le conditionnement car le nombre actuel de 20 comprimés n'est pas adapté au traitement de la crise de migraine et constitue une incitation à la poursuite du traitement.

- en enquêtant sur l'usage hors AMM,

- en incitant à prendre en charge les patients dépendants aux ergotés par des structures spécialisées,

- en mettant en place un « plan de minimisation » du risque,

- en révisant le RCP pour mieux informer le médecin, le pharmacien et le patient.

Le rapporteur note que les valvulopathies avec les dérivés de l'ergot sont trop peu connues des cliniciens, des pharmaciens et des patients.

5 – Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

L'utilisation réelle de l'ergotamine est mal connue, notamment en traitement prolongé où le risque apparaît le plus important. Il a été suggéré de demander les données de ventes et d'utilisation à l'assurance maladie mais l'estimation qui pourrait en être tirée exposerait vraisemblablement à un biais important puisque ce médicament est souvent acheté et non remboursé (prix faible).

La nécessité d'une réévaluation du bénéfice-risque de l'ergotamine est a été votée à l'unanimité. En cas de bénéfice/risque jugé favorable, les mesures proposées par le rapporteur pour limiter une utilisation prolongée sont approuvées.

DIHYDROERGOTAMINE (DHE) - Rapporteur : CRPV de Saint-Etienne (Claire GUY)

1 - Introduction

Noms commerciaux	<u>IKARAN, SEGLOR, TAMIK</u> <u>DIERGOSPRAY, DHE AMDIPHARM</u>
DCI	Dihydroergotamine (DHE)
Formes pharmaceutiques	Comprimé LP, Solution buvable, gélule, lyophilisat oral, capsule, solution injectable, solution pour pulvérisation nasale
Classe pharmacologique	Antimigraineux, agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques
Action sur les récepteurs 5-HT_{2B}	Agoniste partiel
Procédures d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaires des AMM	Pierre Fabre Médicament, UCB Pharma, IPRAD, Amdipharm Ltd

La DHE possède une action pharmacologique complexe associant une action sur les récepteurs adrénergiques α , dopaminergiques et sérotoninergiques. C'est un agoniste partiel des récepteurs 5HT_{2B}.

Les spécialités IKARAN comprimé à libération prolongée, IKARAN, solution buvable en gouttes, TAMIK capsule, DHE AMDIPHARM solution buvable et DHE AMDIPHARM comprimé sont des formes orales de DHE ; elles sont indiquées dans le traitement de fond de la migraine, l'amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolympatique et proposées dans le traitement de l'hypotension orthostatique.

Les spécialités SEGLOR gélule, lyophilisat oral et solution buvable, sont indiquées dans le traitement de fond de la migraine et proposées dans le traitement de l'hypotension orthostatique.

La spécialité DIERGO SPRAY, en pulvérisation nasale est indiquée dans la crise de migraine avec ou sans aura.

La spécialité DHE AMDIPHARM forme injectable est indiquée dans le traitement de la crise de migraine.

2 – Méthode

L'enquête nationale de pharmacovigilance a repris tous les cas notifiés en France du 01/01/1994 au 31/03/2011 aux différents Laboratoires et aux CRPV à partir des termes MedDRA « valvulopathies » selon le HLT correspondant, « fibroses » selon une liste de LLT proposée par l'Afssaps, et « hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) » selon le HLT correspondant, et ce que la DHE soit codée en suspect, concomitant ou interaction.

3 – Résultats

L'analyse fait apparaître :

- 21 cas de fibroses (11 rétropéritonéales, 3 médiastinales, 4 pleurales, 1 myocardique et 2 pulmonaires). Dans deux observations, il est mentionné une fibrose multiple : médiastinale et rétropéritonéale dans 1 cas, et rétropéritonéale et pleurale dans 1 cas.

- 6 cas de valvulopathies. Dans 5 cas, on retrouve un autre médicament suspect associé (Médiator®, Célance®). A noter que, depuis la fin de la période d'enquête, 7 nouveaux cas ont été notifiés (dont 5 avec du Médiator® en médicament suspect).
- 5 cas d'HTAP, hors contexte de valvulopathie. Dans 4 cas, on retrouve un anorexigène associé.

L'analyse de la littérature retrouve 5 publications faisant état de divers cas de fibroses après un traitement prolongé par DHE, et aucun cas de valvulopathie ou HTAP.

4- Conclusions du rapporteur

Les fibroses font suite à des traitements prolongés et peuvent être graves. Elles sont mentionnées dans les RCP des différentes spécialités.

Concernant les valvulopathies et les HTAP il n'y a pas de signal fort, mais la notification récente de nouveaux cas et le mécanisme d'action pharmacologique de la DHE ne permettent pas d'exclure ce risque.

5 – Discussion et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Le groupe de travail Pharmaco-Toxico-Clinique du 6 octobre 2011 a proposé un retrait de l'indication du traitement de fond de la migraine pour la DHE, celle-ci étant moins efficace que le méthysergide dans cette indication.

La réévaluation du B/R de la DHE sera revue dans l'indication « hypotension orthostatique », en même temps que celle du Gutron® et du Praxinor®.

La CNPV a conclu à l'unanimité que la balance B/R de la DHE dans le traitement de fond de la migraine n'est pas favorable. Le groupe de travail Pharmaco-Toxico-Clinique du 6 octobre 2011 a proposé la suppression de cette indication pour les spécialités à base de DHE par voie orale.

Pour la DHE indiquée dans le traitement de la crise (spray nasal et forme injectable) le rapport bénéfice/risque reste favorable en encadrant la prescription pour limiter la durée d'utilisation. Il est demandé de diminuer le nombre d'unités dans le conditionnement, de modifier l'information pour avertir sur le risque en usage prolongé et d'inscrire les spécialités en liste I.

Post-CN:

Ce dossier a été examiné par la commission d'AMM le 15 décembre 2011 qui a conclu à un rapport bénéfice risque négatif pour tous les produits sauf ceux indiqués dans la maladie de Parkinson et l'inhibition de la lactation. Aussi, un arbitrage sous l'article 31 de la Directive 2004/27/CE a été déclenché afin qu'une évaluation soit menée au niveau européenne, et qui aboutira à une décision de la commission européenne contraignante pour tous les états membres.

ANNEXE

Résumé des caractéristiques pharmacodynamiques communes, notamment sérotoninergiques, de certains dérivés de l'ergot de seigle CRPV Grenoble, St Etienne, Amiens, Lyon, Toulouse CNPV 22 novembre 2011

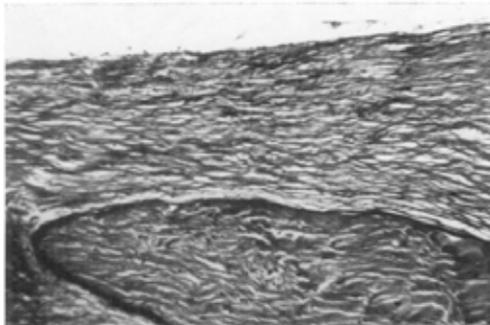


FIG. 11. Chorda tendinea from the patient described in Fig. 10 demonstrating the orderly deposit of fibrous tissue around the chorda in a fashion similar to that seen in carcinoid heart disease. (Pathology slide supplied by Drs. Clair E. Basting and Dale L. Keeler of Grand Rapids, Michigan.)

CARDIAC AND PULMONARY FIBROSIS DURING METHYSERGIDE THERAPY FOR HEADACHE

By JOHN R. GRAHAM, M.D.*

Trans Am Clin Climatol
Assoc. 1967 : 79-92

Les dérivés de l'ergot de seigle ont une structure pharmacologique proche de la sérotonine : ils vont interférer avec les récepteurs sérotoninergiques ; il est donc important de faire un rappel sur ce neuromédiateur et sur la découverte progressive des récepteurs à la sérotonine (5-HT) puis des récepteurs 5-HT₂ et enfin des récepteurs 5-HT_{2B}.

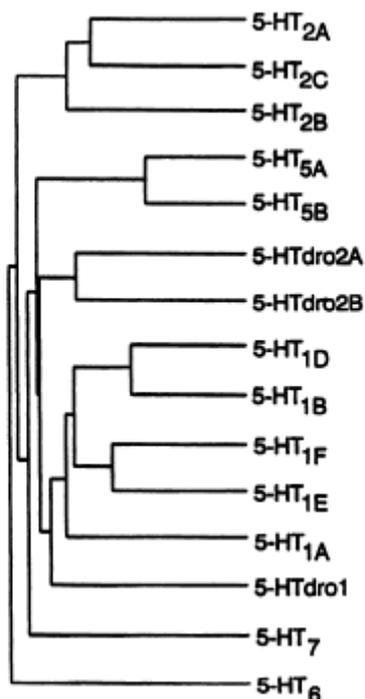
A Rappel physiologique : de la sérotonine aux récepteurs 5-HT_{2B}

Rappel sur la sérotonine

La sérotonine (5 hydroxytryptamine, 5-HT) est un agent vasoactif, un modulateur de l'activité musculaire lisse de l'appareil cardiovasculaire, du tractus gastro-intestinal ; elle augmente l'agrégation plaquettaire ; c'est également un neuromédiateur du système nerveux central. La sérotonine a été étudiée dans les années suivant 1930 (Erspamer) puis isolée par Page. Au cours de pathologies tumorales, elle peut être sécrétée en grande quantité par les tumeurs carcinoïdes dont les symptômes regroupent de nombreux signes « sérotoninergiques », y compris les valvulopathies.

Rappel sur les récepteurs sérotoninergiques

A partir des données initiales des effets sérotoninergiques, les premiers chercheurs ont fait l'hypothèse que la sérotonine agissait sur de multiples récepteurs (actuellement 7), ce qui a été confirmé par les études de clonage. Les récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄₋₇ sont couplés avec la protéine G (« superfamille », Rhodopsin-like G protein-coupled receptor - GPCR -), les récepteurs 5-HT₃ sont associés à un canal ionique. Le dernier consensus international a été publié en 1994 par l'International Union of Pharmacology Classification of Receptors (IUPHAR) (Hoyer D et al., 1994).



Le groupe des récepteurs 5-HT₂ comprend les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et 5-HT_{2C}. Les substances qui agissent sur les récepteurs 5-HT₂ ont surtout des effets sur le système nerveux central, notamment des antipsychotiques atypiques qui sont des agonistes inverses des récepteurs 5-HT_{2A} et des anorexigènes ou des antipsychotiques atypiques qui sont des agonistes des récepteurs 5-HT_{2C}.

Le récepteur 5-HT_{2B} est présent dans de nombreux tissus, surtout dans l'appareil cardio-vasculaire, le tractus gastro-intestinal (la contraction sérotonine-dépendante du fundus gastrique, découverte en 1959, est liée, entre autres, à la stimulation du récepteur 5-HT_{2B}), l'os ; le récepteur 5-HT_{2B} est moins présent dans le cerveau : il est peu impliqué dans les effets des substances psychoactives et les travaux de Duxon (et al., 1997) sur un effet de type anxiolytique chez le Rat demandent confirmation. Néanmoins, des études génétiques et pharmacologiques récentes montrent que le récepteur 5-HT_{2B} est impliqué dans les effets biologiques de la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA ou « ecstasy ») ou de la fenfluramine.

Les récepteurs 5-HT_{2B} sont impliqués au niveau cardiaque où ils régulent la structure musculaire cardiaque comme le suggère déjà le développement cardiaque anormal chez la Souris K.O. pour le récepteur 5-HT_{2B}. La stimulation des récepteurs 5-HT_{2B} induit une prolifération des fibroblastes valvulaires* cardiaques, conduisant à une valvulopathie sévère. Les modifications expérimentales valvulaires chez le Rongeur (la distribution tissulaire de ces récepteurs est similaire à celle de l'Homme) se traduisent par une augmentation de l'expression du récepteur 5-HT_{2B} et à une diminution de l'expression du transporteur de la sérotonine. (A signaler que les récepteurs 5-HT_{2B} sont surexprimés en cas d'insuffisance cardiaque). Dans les fibroblastes et les cellules musculaires lisses, l'activation des récepteurs 5-HT_{2B} induit des mitoses et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et des composants de la matrice extra-cellulaire. Les récepteurs 5-HT_{2B} sont impliqués dans la vasoconstriction artérielle pulmonaire. Au niveau du système nerveux central, la stimulation des récepteurs 5-HT_{2B} induit une inhibition présynaptique et des effets comportementaux. Par ailleurs, les récepteurs 5-HT_{2B} participent à la régulation de la libération de sérotonine via son transporteur.

* valves cardiaques humaines sur lesquelles on trouve, exprimés, les récepteurs 5-HT_{2B} davantage que les récepteurs 5-HT_{2A} (Fitzgerald et al., 2000).

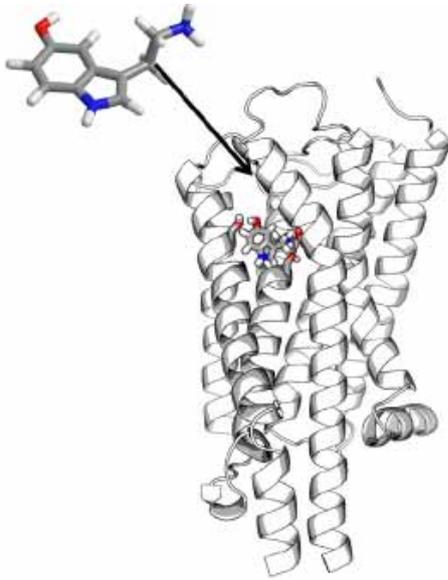


Fig. 2. A three-dimensional homology model of the 5-HT_{2B} receptor. The model is based on the crystal structure of squid rhodopsin, which has a high degree of homology with the 5-HT_{2B} receptor. Shown are two TM3 residues and one TM6 residue known to interact with serotonin.

Peu de ligands sont sélectifs pour le récepteur 5-HT_{2B} alors qu'il y a de nombreux agents non sélectifs pour ce récepteur, se fixant également sur le récepteur 5-HT_{2C}. Certains sont sélectifs comme le BW-723C86 ; d'autres sont non sélectifs comme la chlorphentermine, l'aminorex, la norfenfluramine, la cabergoline, le pergolide, le mCPP, la MDMA ; d'autres sont des antagonistes comme le RS-127,445.

Récepteurs 5-HT_{2B}, désensibilisation, « down-regulation », internalisation et tolérance pharmacodynamique ?

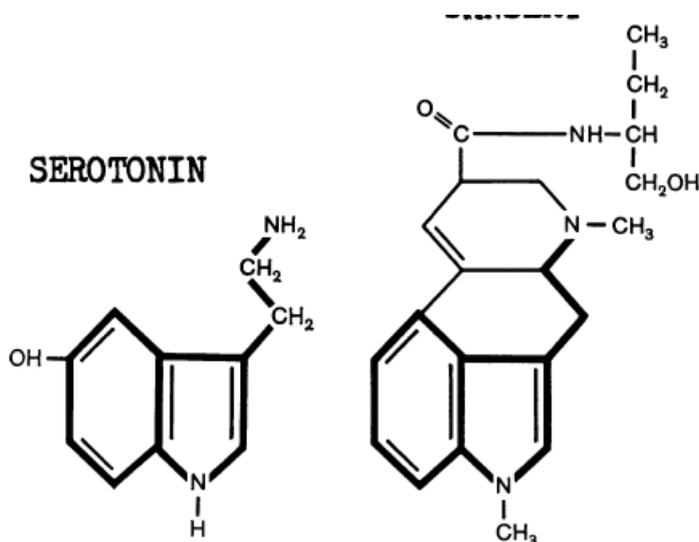
Après stimulation par un agoniste, la désensibilisation et la « down-regulation » des récepteurs couplés à la protéine G jouent un rôle important dans les mécanismes d'homéostasie. L'internalisation des récepteurs 5-HT_{2B} est de survenue plus rapide que celle après stimulation des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}. A noter que la stimulation de récepteurs 5-HT_{2B} modifie également l'internalisation des récepteurs 5-HT_{1B} et vice-versa (Janoshazi A et al., 2007), notamment lorsqu'ils sont co-exprimés dans la même cellule. La désensibilisation et l'éventuelle internalisation des récepteurs est secondaire à l'action d'un agoniste : elles participent à la tolérance pharmacodynamique d'une substance mais n'empêchent pas la substance d'avoir ses effets pharmacologiques et toxiques aigus ou chroniques.

B Les dérivés de l'ergot de seigle

Les dérivés de l'ergot de seigle (*claviceps purpurea*, un parasite des céréales responsable de l'ergotisme) ont été étudiés dès 1906. Les dérivés de l'ergot de seigle s'obtiennent par extraction à partir de diverses souches du champignon ou par synthèse partielle ou totale. Les deux principales familles des composés qui comportent le noyau tétracyclique de l'ergoline ont été identifiées : les alcaloïdes aminés (6-méthyl-ergoline, acide lysergique, lysergide (LSD), méthysergide, méthylergonovine, ergométrine –appelée également ergonovine-, lisuride, lysergol, lergotriple, métergoline) et les alcaloïdes peptidiques (ergotamine, dihydroergotamine, ergosine, groupe de l'ergotoxine : ergocornine, ergocristine, dihydroergocristine, α-ergocryptine, β-ergocryptine, dihydroergotoxine, bromocriptine, nicergoline). L'ergotoxine est un mélange d'ergocornine, d'ergocristine et d'ergocryptine. La cabergoline et la nicergoline sont également des dérivés de l'ergot de seigle.

I Pharmacodynamie des dérivés de l'ergot de seigle

Il existe une parenté de structure entre la sérotonine et les dérivés de l'ergot de seigle (exemple : méthysergide)



Chemical structure of serotonin and of methysergide (Sansert).

Le risque d'ergotisme (vasoconstriction aboutissant à une gangrène des extrémités, ou « feu de St Antoine ») n'est plus du au parasite du seigle (*claviceps purpurea*) mais aux dérivés synthétiques médicamenteux qui peuvent induire également des lésions fibrosantes cardio-thoraciques et parfois rétropéritonéales.

En raison de la discussion de ce rapport sur les dérivés de l'ergot de seigle et leurs effets fibrosants cardio-thoraciques, ce rappel pharmacodynamique sera approfondi quant aux effets sérotoninergiques de ces substances, et plus particulièrement aux interactions avec les récepteurs 5-HT_{2B}.

Les dérivés de l'ergot de seigle ont une pharmacodynamie complexe : un exemple de cette complexité est leur activité opposée, vasoconstrictrice (ergotisme) ou vasodilatatrice, selon la substance, le contexte (présence d'un agoniste, etc.) et le tissu concerné. Dès 1906, Dale a montré que l'ergotoxine inverse l'action hypertensive de l'adrénaline (voir Revue dans Tran MA et al., 1983). Selon les meilleurs traités de Pharmacologie, on peut déceler des affirmations, en apparence contradictoires (une substance peut être présentée agoniste ou antagoniste sur le même récepteur), liées en réalité, aux conditions expérimentales décrites très différentes. Si certains dérivés sont des agonistes complets ou des antagonistes, d'autres - c'est une connaissance plus récente - sont des agonistes partiels, ce qui explique leur forte affinité pour les récepteurs, leurs comportements de type agoniste ou antagoniste en fonction de la présence préalable ou pas du ligand naturel ou d'un agoniste, mais aussi la difficulté de les déplacer de leurs récepteurs en cas d'ergotisme.

Les propriétés pharmacologiques de ces dérivés de l'ergot de seigle traduisent leurs interactions avec 3 populations de récepteurs : adrénorécepteurs α , dopaminergiques et sérotoninergiques. Le spectre des effets est donc fonction de la substance, de la dose utilisée, des substances associées, des récepteurs (concernés par l'effet recherché ou indésirable) et de leur répartition dans les tissus et organes. Ainsi, pour un récepteur donné, l'affinité varie selon l'alcaloïde et/ou le territoire concerné.

Les effets des alcaloïdes de l'ergot de seigle incluent des effets agonistes, agonistes partiels et antagonistes sur les adrénorécepteurs α et les récepteurs de la sérotonine, mais aussi des actions agonistes ou agonistes partielles sur les récepteurs dopaminergiques du système nerveux central.

1) Effets sur les systèmes et organes (voir Revue dans Katzung, 2004 et Goodman & Gilman's 11^{ème} édition)

- Système nerveux central

L'ergot de seigle, comme ses dérivés, a des effets centraux bien répertoriés (hallucinations connues depuis l'Antiquité pour le parasite de la céréale ; hallucinations du lysergide – LSD – et du méthysergide ; convulsions). Les hallucinations sont partiellement liées à l'effet dopaminergique de ces substances ; néanmoins, ces effets centraux sont aussi liés à l'agonisme, au niveau des récepteurs 5-HT₂ cérébraux, notamment pour le LSD (agonisme 5-HT₂ pré- ou post-synaptique cérébral - l'effet antagoniste 5-HT₂ du LSD n'existerait qu'au niveau périphérique-) et pour le méthysergide (agonisme partiel). Certains dérivés de l'ergot de seigle ont un effet agoniste partiel ou complet dopaminergique, ce qui explique leur utilisation dans le traitement de la maladie de Parkinson et celui de l'hyperprolactinémie.

- Muscle lisse vasculaire

L'effet des alcaloïdes de l'ergot dépend des espèces et des vaisseaux concernés. L'ergotamine et substances apparentées contractent (effet agoniste α) la plupart des vaisseaux sanguins de l'Homme, de manière prévisible, durable et importante. Cet effet est associé à un blocage de l'effet des autres agonistes α et à une inversion des effets de l'adrénaline. Cette dualité est la conséquence d'un agonisme partiel de l'ergotamine au niveau des adrénorécepteurs α avec, secondairement, dissociation très lente de la substance de ce même récepteur. Bien que la plus grande partie de la vasoconstriction provoquée par les dérivés de l'ergot puisse être attribuée à des effets sur les adrénorécepteurs α , une autre partie résulte d'effets sur les récepteurs 5-HT_{2B}.

Lorsque les dérivés de l'ergot se comportent comme des antagonistes α (effet agoniste partiel), ils ont un effet vasodilatateur, expliquant qu'ils puissent être proposés pour prévenir la phase ischémique de la migraine.

- Muscle lisse utérin

L'effet agoniste α et sérotoninergique de contraction et de relaxation rythmique utérine par ces dérivés est fonction de l'état hormonal et de la prédominance croissante des adrénorécepteurs α , au cours de la grossesse.

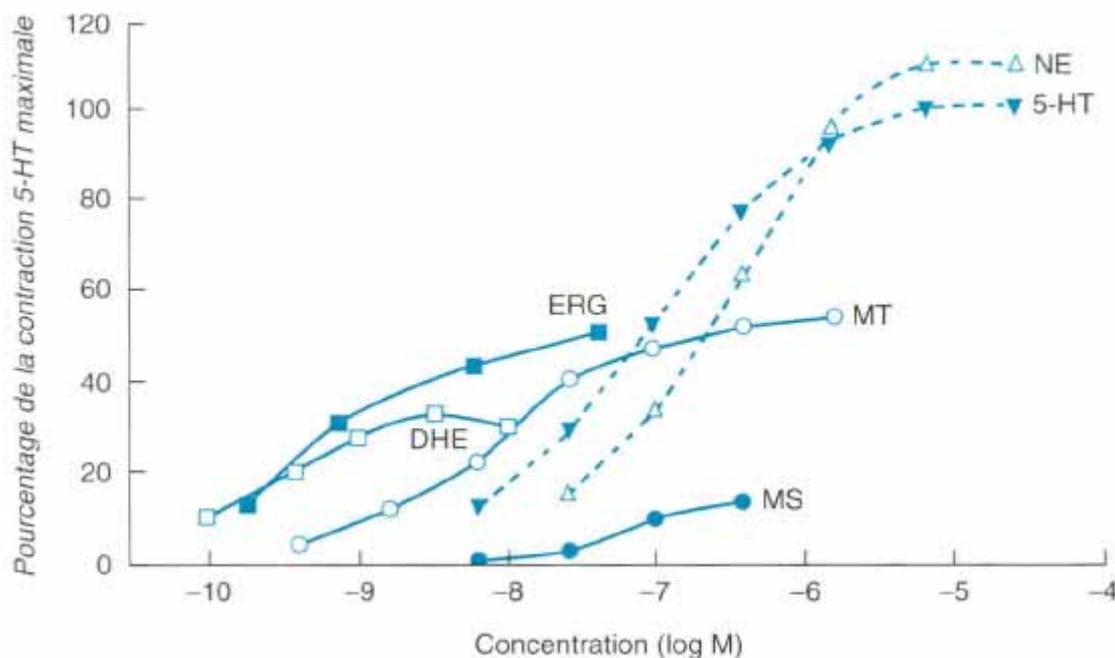
- Autres muscles lisses

Les manifestations indésirables digestives (nausées, vomissements, diarrhée) de ces dérivés sont liées, outre les effets dopaminergiques centraux (sur le centre chimique du vomissement ou *area postrema*), à leurs effets « périphériques » sur les récepteurs sérotoninergiques gastro-intestinaux, notamment les récepteurs 5-HT_{2B}.

2) Effets sur les récepteurs

Un exemple manifeste de l'agonisme partiel de plusieurs dérivés de l'ergot de seigle est visualisé (cf graphique ci-dessous reproduit dans Katzung, 2004 : Müller-Schweinitzer, 1992*) : les segments d'artère basilaire humaine se contractent sous l'effet de l'ergotamine (ERG), de la dihydroergotamine (DHE) et de la méthylergonovine (MT), métabolite du méthysergide. Cet effet apparaît à une concentration plus faible (en raison de la forte affinité de ces 3 dérivés de l'ergot) que la noradrénaline (NE) et que la sérotonine (5-HT). Ces dérivés de l'ergot ont un effet plafond, à la différence de la noradrénaline et de la sérotonine, agonistes complets.

*Müller-Schweinitzer E in *5 hydroxytryptamine Mechanisms in Primary Headaches*. Oleson J. Saxena PR Eds, Raven Press, 1992



Effets sur les adrénorécepteurs α

L'ergotamine et la dihydroergotamine sont des agonistes partiels sur les adrénorécepteurs α des vaisseaux sanguins ainsi qu'à un degré moindre, l'ergonovine* et la méthylergonovine (voir revue dans Goodman & Gilman's, 11^{ème} édition).

L'hydrogénation des dérivés de l'ergot favorise une activité de type antagoniste α qu'ils soient agonistes partiels ou antagonistes. Ainsi, l'ergocristine et la dihydrocristine sont des antagonistes α_1 et agonistes α_2 (Roquebert et Demichel, 1987). A signaler qu'il existe un effet α stimulant au niveau des veines (vénoconstriction) pour la dihydroergotamine, l'ergocristine et la dihydrocristine. Le méthysergide aurait peu ou pas d'effet sur ces récepteurs, à la différence de son métabolite (méthylergonovine). La bromocriptine est un agoniste des récepteurs α_1 et un antagoniste des récepteurs post-synaptiques α_2 . La nicergoline est un antagoniste des récepteurs α_1 vasculaires.

*Dans Katzung (2004), l'ergonovine - ergométrine - est considérée comme un agoniste.

Effets sur les récepteurs dopaminergiques

L'ergonovine et la méthylergonovine sont des agonistes partiels sur les récepteurs dopaminergiques cérébraux (voir revue dans Goodman & Gilman's, 11^{ème} édition). L'effet émétisant de l'ergotamine est très probablement induit par son interaction avec les récepteurs dopaminergiques de l'*area postrema*. La bromocriptine est un

agoniste des récepteurs dopaminergiques D2, utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et de l'hyperprolactinémie.

Effets des dérivés de l'ergot de seigle sur les récepteurs sérotoninergiques

« Bien que la plus grande partie de la vasoconstriction provoquée par les alcaloïdes de l'ergot puisse être attribuée à des effets agonistes partiels sur les adrénorécepteurs α , une partie pourrait résulter d'effets sur les récepteurs de la 5-HT » (Katzung, 2004). Certains dérivés ont une affinité élevée pour les récepteurs pré-synaptiques, alors que d'autres sont plus sélectifs pour des récepteurs post-synaptiques.

Cette affinité des dérivés de l'ergot de seigle pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ cérébraux a été étudiée par Hagen JD et al. (1994). Même s'il est noté des différences importantes d'affinité de ces substances pour ces récepteurs selon leur origine qu'elle soit humaine ou animale, l'affinité (K_i) de ces dérivés est élevée pour les récepteurs 5-HT₂ cérébraux humains : ergonovine (2,3 \pm 0,3 nM), métergoline (2,4 \pm 0,3 nM), dihydroergotamine (4,6 \pm 0,3 nM), lisuride (4,4 \pm 1 nM), ergotamine (5,2 \pm 2 nM), pergolide (10 \pm 4 nM), méthysergide (17 \pm 3 nM), nicergoline (230 \pm 20 nM).

La dihydroergocryptine a une plus grande sélectivité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₁ que pour les récepteurs 5-HT₂ (Beart PM et al., 1986), outre ses effets sur les récepteurs α .

Sont des agonistes partiels sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ des vaisseaux sanguins, l'ergotamine, l'ergonovine, méthylergonovine et le méthysergide (voir revue dans Goodman & Gilman's, 11^{ème} édition). L'hydrogénation (DHE) des dérivés de l'ergot réduit les effets agonistes (partiels) de ceux-ci : la dihydroergotamine est, malgré cette atténuation, un agoniste partiel de récepteurs 5-HT de certains muscles lisses. La vénoconstriction de la dihydroergotamine et de la dihydrocristine fait intervenir les récepteurs 5-HT₁ (Müller-Schweinitzer, 1990). La bromocriptine aurait des effets antagonistes faibles. La dihydroergocristine serait un antagoniste non compétitif des récepteurs sérotoninergiques (Coppi G, 1992), un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B} pour Kemp et al. (1999). Peu d'études concernent les effets de la nicergoline, en dehors de son antagonisme des adrénorécepteurs α . Néanmoins des études anciennes (Mirzoyan RS et al., 1989) signalent l'effet de la nicergoline sur les récepteurs sérotoninergiques : cette substance se comporte comme un antagoniste en bloquant les effets vasoconstricteurs de la sérotonine sur les artères cérébrales du Lapin. A plus forte concentration (10⁻⁴ M), la nicergoline inhibe la recapture de la sérotonine dans le modèle des synaptosomes de Rat.

a) Affinité des dérivés de l'ergot de seigle sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B}

L'ergotamine, le méthysergide, le pergolide et la cabergoline ont une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2B}. Plus récemment, le « screening » de différentes substances par divers auteurs (Huang XP et al., 2009 ; voir revue dans Hutcheson et al., 2011) confirme l'effet agoniste de la méthylergonovine (métabolite du méthysergide), de puissance équivalente sur les récepteurs 5-HT_{2B} que la norfenfluramine (métabolite du benfluorex) et que la sérotonine.

Comparison of receptor subtype affinity (K_i in nM).

Drug	Receptor subtype		
	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
5-HT ^a	614 ^b	4.0	12.2
(+)-Fenfluramine ^c	2470	2080	3920
(-)-Fenfluramine ^c	1430	1620	680
(+)-Norfenfluramine ^c	187	56	27
(-)-Norfenfluramine ^c	267	99	65
Cabergoline ^d	7.8	2.6	190
Pergolide ^{d,e}	1.6	14	45
Ergotamine ^d	9.0 ^b	3.0	12.0
Methysergide ^d	15.0 ^b	9.1	1.8
Methylergonovine ^d	12.5 ^b	0.49	12.4
Phenteramine ^d	>10,000 ^b	>10,000	>10,000

^a Rothman, R.B., et al., Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation*, 2000. 102(23): p. 2836-41.

^b From rat 5-HT_{2A}.

^c Fitzgerald, L.W., et al., Possible role of valvular serotonin 5-HT_{2B} receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol*, 2000. 57(1): p. 75-81.

^d Newman-Tancredi, A., et al., Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT₁ (1) and 5-HT₂ (2), receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002. 303(2): 815-22.

^e Setola, V., et al., 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol Pharmacol*, 2003. 63(6): p. 1223-9.

L'effet agoniste de la cabergoline (et du pergolide) sur les récepteurs 5-HT_{2B} est confirmé par les travaux de Newman-Tancredi (2002) qui montre également que le lisuride est un antagoniste puissant sur ces récepteurs, la bromocriptine ayant des effets antagonistes modérés.

On connaît mieux le mécanisme pharmacologique des dérivés de l'ergot de seigle sur les récepteurs 5-HT_{2B} car la substitution sur l'azote (N6) du pergolide ou de la cabergoline ou sur la chaîne latérale (C8) du pergolide modifie grandement l'agonisme de ces substances sur ces récepteurs (Görneman et al., 2008 ; Kekewska et al., 2011).

b) Activité fonctionnelle des dérivés de l'ergot de seigle après fixation sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B}

La fixation d'une substance agoniste sur un récepteur est suivie de diverses activités fonctionnelles qui peuvent être mesurées : Huang (et al., 2009) a étudié plusieurs activités fonctionnelles liées à la stimulation des récepteurs 5-HT_{2B}. Au cours de l'évaluation, en aveugle, de 2.200 principes actifs de médicaments autorisés aux USA par la FDA et substances en cours d'évaluation, peu (27) étaient des agonistes des récepteurs 5-HT_{2B}. La plupart étaient des agonistes connus de ces récepteurs. Parmi ceux-là, on décèle des substances agonistes, connues également pour induire des valvulopathies : la norfenfluramine, l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergométrine - ergonovine -, la méthyl ergonovine, la cabergoline et le pergolide. Les différentes actions fonctionnelles liées à la stimulation des récepteurs 5-HT_{2B} sont :

1. La stimulation de flux entrant de calcium dans des cellules FlpIn HEK293 (HEK : Human Embryonic Kidney) exprimant le récepteur 5-HT_{2B}.

Agonist efficacies and potencies at 5-HT_{2B} (E_{max} given as % of 5-HT, EC₅₀ for calcium flux in nM)^a.

Drug	E _{max}	EC ₅₀
5-HT	100.0	1.78
BW 723C86	92.9	1.41
DOI	88.2	1.45
Norfenfluramine	107.4	2.45
Cabergoline	98.5	398
Pergolide	88.5	74.1
Methylergonovine	49.5	21.4
Ropinirole	73	2570
Guafacine	93	123
Oxymetazoline	70.9	45.7
Quinidine	55.9	186
Xylometazoline	55.7	240
Fenoldopam	92.5	77.6

^a Adapted from: Huang, X.P., et al, *Parallel functional activity profiling reveals valvulopathogens are potent 5-hydroxytryptamine(2B) receptor agonists: implications for drug safety assessment*. Mol Pharmacol, 2009. 76(4); p. 710-22.

2. L'activation d'un facteur de transcription NFAT (Nuclear Factor Activated in T cells) était mesurée en utilisant une β-lactamase stimulée par l'activation des récepteurs 5-HT_{2B}.

3. La phosphorylation d'une kinase (ERK 1/2 ou Extracellular signal-Regulated Kinase) induite par un agoniste au niveau de cellules FlpIn HEK293 (HEK : Human Embryonic Kidney) exprimant le récepteur 5-HT_{2B}.

4. La stimulation d'une translocation de β-arrestine stimulée par l'activation des agonistes des récepteurs 5-HT_{2B}.

5. L'accumulation d'InsP (Inositol phosphate : IP) du fait de la stimulation de l'hydrolyse du phosphatidylinositide dans des cellules FlpIn HEK293 exprimant le récepteur 5-HT_{2B}. (Setola V et al., 2003)

MDMA and MDA, similar to other valvulopathic drugs, activates h5-HT_{2B} serotonin receptors in vitro

Data represent mean ± S.E.M. For estimates of efficacy (relative to 5-HT) and potency (EC₅₀) for activation of PI hydrolysis (*n* = 3 separate experiments) or estimates of potency (EC₅₀) for in vitro neurotransmitter release, assays used rat brain synaptosomes preloaded with [³H]5-HT, [³H]DA, or [³H]NE (see *Materials and Methods* for details). Data for methysergide and methylethergonovine are from ref. 10. The chemical structures are shown below the table, and the arrows indicate the dealkylated nitrogen. Drugs in bold are those known to induce VHD in humans.

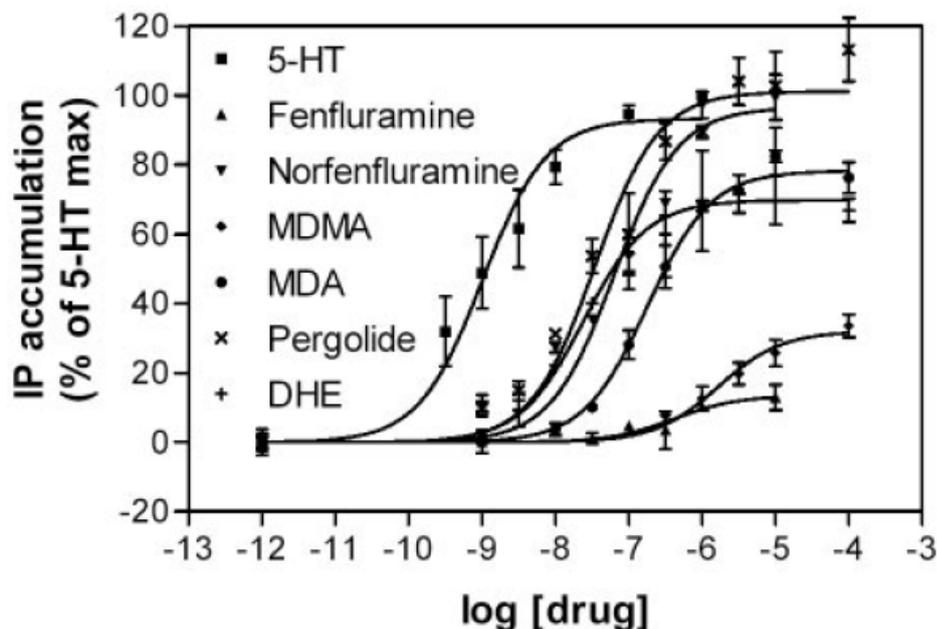
Drug	pEC ₅₀ for 5-HT _{2B} -Mediated PI Hydrolysis	Relative Efficacy for 5-HT _{2B} -Mediated PI Hydrolysis	Release EC ₅₀		
			5-HT	DA	NE
	<i>nM</i>		<i>nM</i>		
5-HT	1 (9.0 ± 0.1)	1.00 ± 0.06	44 ± 3	>10,000	>10,000
Fenfluramine	400 (6.4 ± 0.2)	0.13 ± 0.02	108 ± 4	>10,000	740 ± 30
Norfenfluramine	60 (7.2 ± 0.1)	0.96 ± 0.03	104 ± 3	1900 ± 200	170 ± 10
Dihydroergotamine	30 (7.52 ± 0.09)	0.73 ± 0.02	N.D.	N.D.	N.D.
Pergolide	53 (7.27 ± 0.09)	1.12 ± 0.04	N.D.	N.D.	N.D.
<i>(R,S)</i> -MDMA	2000 (5.8 ± 0.1)	0.32 ± 0.02	72 ± 3	278 ± 7	110 ± 10
<i>(R)</i> -MDMA	900 (6.0 ± 0.2)*	0.27 ± 0.02	340 ± 20	3700 ± 100	560 ± 40
<i>(S)</i> -MDMA	6000 (5.2 ± 0.2)*†	0.38 ± 0.03	74 ± 3	142 ± 4	136 ± 9
<i>(R,S)</i> -MDA	190 (6.73 ± 0.05)	0.80 ± 0.02	160 ± 7	190 ± 6	108 ± 7
<i>(R)</i> -MDA	150 (6.83 ± 0.05)	0.76 ± 0.02	310 ± 10	900 ± 30	290 ± 10
<i>(S)</i> -MDA	100 (6.9 ± 0.1)	0.81 ± 0.04	100 ± 4	98 ± 4	50 ± 5
Methysergide	150 (6.8 ± 0.1)	0.18 ± 0.02	N.D.	N.D.	N.D.
Methylethergonovine	0.8(9.2 ± 0.1)	0.40 ± 0.02	N.D.	N.D.	N.D.

N.D., not determined

* Significantly different (*P* < 0.05) from the other enantiomer by two-tailed *t* test.

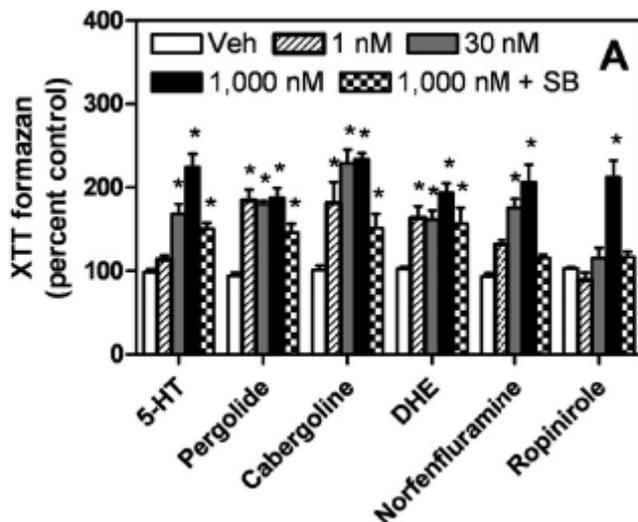
† Significantly different from racemate (*P* < 0.05) by two-tailed *t* test.

Les cellules interstitielles valvulaires cardiaques humaines expriment des récepteurs 5-HT_{2B} fonctionnels couplés à l'hydrolyse du phosphatidylinositide. Ainsi, comme le montre le schéma ci-dessous, les agonistes des récepteurs 5-HT_{2B} entraînent une accumulation d'IP, visualisant l'activation de ces récepteurs (Setola V et al., 2003).



6. La réponse proliférative dans des cellules FlpIn HEK293 exprimant le récepteur 5-HT_{2B}.

Cette réponse proliférative rend compte de la réponse fibrosante tissulaire des substances stimulant ces récepteurs 5-HT_{2B}. Le test est le XTT (tétrazolium hydroxide) cell proliferation assay (Roche Applied Science). La réponse proliférative de ces cellules (exprimant le récepteur 5-HT_{2B}) est augmentée, lors de l'exposition pendant 48heures, aux substances signalées ci-dessous (Huang, 2009).



Les agonistes des récepteurs 5-HT_{2B} (Setola V et al., 2003) induisent la mitogénèse des cellules intersitiales valvulaires cardiaques humaines. Setola l'a montré pour la fenfluramine, la norfenfluramine, la MDA, la MDMA mais n'a pas étudié, pour cette expérience, les dérivés de l'ergot. La mitogénèse de ces cellules est bloquée par les antagonistes des récepteurs 5-HT_{2B-2C} (Setola V et al., 2003).

Ces études (notamment Huang et al., 2009) ont montré que d'autres substances (non dérivées des ergots de seigle) étaient des agonistes des récepteurs 5-HT_{2B} : la guanfacine, l'oxymétazoline, la xylométazoline, la quinidine, le fenoldopam et le ropinirole, ce dernier étant certes 526 moins puissant que le pergolide dans le test de la β -lactamase et 77 fois moins puissant que la norfenfluramine dans le test de la β -arrestine.

Le schéma ci-dessous résume les actions fonctionnelles (entrée de Calcium, phosphorylation de kinase, β -lactamase, InsP, β -arrestine) sur des récepteurs 5-HT_{2B} par différentes substances : plus la représentation colorée de l'effet de la substance est claire (jaune), plus la substance induit une activité fonctionnelle ; à l'inverse, plus la représentation est sombre (jusqu'au noir), plus l'activité est faible.



II Discussion sur les dérivés de l'ergot de seigle, récepteurs 5-HT_{2B}, valvulopathies et fibroses diverses

Dès 1966, chez les patients prenant un dérivé de l'ergot de seigle (méthysergide ; méthysergide et DHE dans un cas décrit en 1967), (Graham JR et al., 1966 ; Graham JR, 1967), il est signalé des cas de fibrose pulmonaire et myocardique, pouvant s'associer à des atteintes valvulaires et une atteinte des cordages valvulaires. Ces données ont été confirmées au cours du temps (Mason JW et al., 1977). En 1974, des souffles cardiaques étaient décrits par Bana et al. chez des patients traités en continu, entre 1959 et 1966, par méthysergide : dans leur série

d'environ 1.000 patients, l'incidence de survenue de souffles cardiaques était de 3,6 %. L'interruption du méthysergide était souvent suivie d'une disparition des souffles cardiaques. Chez les patients décédés (Bana DS et al., 1974), notamment après une chirurgie cardiaque, l'atteinte valvulaire et des cordages était similaire à celle induite par les tumeurs carcinoïdes, ce qui avait justifié, chez les patients sous méthysergide, la recherche d'une telle étiologie, en pratiquant une recherche (négative dans ces cas) du métabolite urinaire (5-HIAA) de la sérotonine. En 1992, Redfield et ses collaborateurs notaient que la similitude entre sérotonine, méthysergide et ergotamine peut « suggérer un mécanisme physiopathologique commun entre la valvulopathie induite par les alcaloïdes de l'ergot et celle induite par les tumeurs carcinoïdes » (excès de libération de sérotonine dans ce dernier cas).

Depuis ces premiers cas, d'autres cas ont été publiés et les mécanismes pharmacologiques ont été précisés pour expliquer la genèse de la fibrose endocardique, valvulaire cardiaque mais aussi rétropéritonéale et pleurale. Néanmoins, il persiste des incertitudes : les dérivés de l'ergot de seigle ne sont pas les seules substances pouvant induire une valvulopathie : celle-ci n'est donc pas liée à la classe chimique de ces substances. Comme le montrent les discussions entre différents auteurs (Chaudhuri et al., 2004 ; Rascol et al., 2004), les valvulopathies semblent liées à l'agonisme des substances sur les récepteurs 5-HT_{2B}.

D'autres mécanismes physiopathologiques devront être recherchés d'autant que certains modèles expérimentaux (Rat Sprague-Dawley) de valvulopathies (épaississement, augmentation des glycosaminoglycanes et diminution du collagène) induites par 7 jours d'injection sous-cutanée de sérotonine font intervenir les récepteurs 5-HT_{2B} mais aussi le transporteur de la sérotonine (désensibilisation) (Elangbam CS et al., 2008).

D'autres récepteurs peuvent être concernés dans la genèse des valvulopathies, notamment le récepteur 5-HT_{2A} : son activation induit également une mitogénèse cellulaire ; les valves cardiaques humaines ont des niveaux élevés d'ARN messager de récepteurs 5-HT_{2A} (Fitzgerald et al., 2000). La cabergoline induit des valvulopathies cardiaques chez le Porc avec activation de kinase (ERK), un initiateur de prolifération cellulaire mais aussi stimulation de la matrice extracellulaire (collagène et glycosaminoglycane) : ces effets sont bloqués soit par un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2A} soit des récepteurs 5-HT_{1B} (Kekewska A et al., 2011).

Il existe des exceptions puisque la bromocriptine qui induit des fibroses n'aurait pas d'effet sur les récepteurs 5-HT_{2B} ou serait un antagoniste faible (Newman-Tancredi A et al., 2002) : il est donc nécessaire de rechercher des interactions avec d'autres récepteurs que les récepteurs 5-HT_{2B} pour expliquer ces effets indésirables de la bromocriptine. Dans le cas où le dérivé n'a pas d'effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2B}, la fibrose pourrait être liée à un effet sur les récepteurs 5-HT_{2A} (la bromocriptine est un agoniste partiel sur ce récepteur – Newman-Tancredi, 2002) ou sur les récepteurs 5-HT_{1B} (le lisuride est un agoniste de ce récepteur) (Newman-Tancredi, 2002).

Si les valvulopathies induites par les dérivés de l'ergot de seigle peuvent régresser – au moins partiellement - à l'arrêt de ces médicaments, les données expérimentales montrent la possibilité de survenue rapide des lésions. Par ailleurs, l'absence de régression de certaines lésions valvulaires rend hasardeuse la préconisation d'un usage intermittent. Un possible mésusage prolongé de ces substances et la pharmacodépendance aux dérivés de l'ergot, décrite par Beau-Salinas et al. (2010), favorisent certainement le risque de survenue de valvulopathies.

Les données de la littérature récente (Huang et al, 2009 ; Setola V, communication personnelle) montrent que, parmi des milliers de molécules évaluées (« screening ») par la FDA (USA), l'agonisme des récepteurs 5-HT_{2B} avec ses conséquences fonctionnelles est recherchée pour toutes ces nouvelles substances : le cas échéant, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux agonistes de ces récepteurs ou pas de nouvelles indications pour de « vieux » médicaments (guanfacine) qu'on découvre tardivement être des agonistes de ces mêmes récepteurs. De nouvelles thérapeutiques sont envisagées : sont également actuellement évalués des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2B} mais aussi 5-HT_{2A} afin de développer des traitements des fibroses pulmonaires (idiopathiques ou iatrogènes) et cardiaques.

III Conclusion

Les dérivés de l'ergot de seigle interagissent avec les adrénorécepteurs α , les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques. Ces dérivés sont, pour la plupart, des agonistes partiels des récepteurs 5-HT_{2B}.

L'ergotamine, le méthysergide ont une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2B}. Encore plus instructives sont les actions fonctionnelles (preuve d'un effet biologique après fixation sur le récepteur) liées à la stimulation des récepteurs 5-HT_{2B} par l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergométrine - ergonovine -, la méthyl ergonovine et la cabergoline (ainsi que le pergolide et la norfenfluramine).

On peut donc retenir que l'ergotamine, la dihydroergotamine, l'ergométrine - ergonovine -, la méthyl ergonovine et la cabergoline sont des agonistes (habituellement partiels) des récepteurs 5-HT_{2B}. L'absence de données récentes sur la dihydrocryptine, la dihydrocristine et la nicergoline ne permet pas de conclure sur ces substances et leurs effets potentiels sur les récepteurs 5-HT_{2B} découverts après le développement de ces molécules. La bromocriptine et le lisuride sont des antagonistes plus ou moins puissants de ces mêmes récepteurs.

Les dérivés de l'ergot de seigle sont reconnus, pour la plupart (voire rapports spécifiques de chaque substance) et depuis longtemps, comme pouvant induire divers tableaux cliniques de fibrose, notamment de fibrose valvulaire

cardiaque. Il faut rappeler néanmoins que tous les dérivés de l'ergot de seigle ne sont pas décrits comme inducteurs de valvulopathie, selon les données actuelles de la littérature et que tous ne sont pas des agonistes des récepteurs 5-HT_{2B}.

Différents modèles expérimentaux existent comme, pour exemple, celui des valvulopathies cardiaques du Porc induites par la cabergoline (Kekewska et al., 2011).

Tous les dérivés de l'ergot de seigle, induisant une valvulopathie, sont des agonistes des récepteurs 5-HT_{2B} (à l'exception de la bromocriptine) : ces substances ont une forte affinité pour ces récepteurs ; leurs effets fonctionnels, secondaires à la stimulation de ces récepteurs, ont été démontrés, y compris leurs effets prolifératifs (Huang XP et al., 2009). D'autres substances qui ne sont pas des dérivés de l'ergot de seigle mais des agonistes (norfenfluramine) des récepteurs 5-HT_{2B} peuvent induire également des valvulopathies.

- 1) Il y a donc une grande plausibilité pharmacologique pour que les dérivés de l'ergot de seigle agonistes des récepteurs 5-HT_{2B} puissent induire une valvulopathie « sérotoninergique » proche de celle induite par les tumeurs carcinoïdes ; les lésions fibrosantes d'autres tissus peuvent être également expliquées par de tels effets.
- 2) L'absence d'effet (si elle était démontrée) d'un dérivé sur les récepteurs 5-HT_{2B} n'est pas suffisante pour ne pas imputer à un dérivé de l'ergot une valvulopathie inexpliquée : en effet, d'autres mécanismes de lésions fibrosantes valvulaires sont possibles, notamment l'agonisme des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{1B}.
- 3) Il serait souhaitable que les dérivés de l'ergot de seigle, non étudiés quant à leur effet sur les récepteurs 5-HT_{2B}, le soient pour éviter ces complications de fibrose variée, en raison d'une méconnaissance de ces substances.
- 4) Des études expérimentales (modèles de mitose de cellules interstitielles valvulaires humaines ou de valvulopathie Animale) pourraient être effectuées systématiquement ou en cas d'affinité de substances pour des récepteurs sérotoninergiques.
- 5) Toutes ces données pharmacologiques exposées justifient, au vu du risque, une réévaluation du rapport bénéfice-risque de ces dérivés de l'ergot de seigle.
- 6) La plausibilité pharmacologique entre agonistes des récepteurs 5-HT_{2B} et valvulopathie « sérotoninergique » justifie que tous les agonistes des récepteurs 5-HT_{2B}, y compris les non ergotés, soient également réévalués.

Bibliographie

Bana DS, Mc Neal PS, Lecompte PM et al., Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associates with methysergide therapy. *Am Heart J* 1974; 88: 640-55.

Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Brancheck TA, Weinshank RL. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 23422-23426.

Barzilla JE, Acevedo FE, Grande-Allen KJ. Organ culture as a tool to identify early mechanisms of serotonergic valve disease. *J Heart Valve Dis.* 2010 Sep;19(5):626-35.

Beart PM, McDonald D, Cincotta M et al., Selectivity of some ergot derivatives for and receptors of rat cerebral cortex. *Gen Pharmacol.* 1986; 17: 57-62.

Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP, Cissoko H, Bensouda-Grimaldi L, Autret-Leca E. Drug dependence associated with triptans and ergot derivatives: a case/non-case study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 ;66(4):413-7.

Bonhaus DW, Bach C, DeSouza A, et al. (1995). "The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine_{2B} (5-HT_{2B}) receptor gene products: comparison with 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors". *Br. J. Pharmacol.* 115 (4): 622–8.

Callebert J, Esteve JM, Hervé P, Peoc'h K, Tournois C, Drouet L, Launay JM, Maroteaux L. Evidence for a control of plasma serotonin levels by 5-hydroxytryptamine(2B) receptors in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 317 (2): 724–31.

Coppi G Dihydroergocristine. A review of pharmacology and toxicology. *Arzneimittelforschung.* 1992; 42: 1381-90

Chaudhuri KR, Dhawan V, Basu S et al. Valvular heart disease and fibrotic valvular disease may be related to ergot dopamine agonists but non-ergot agonists may also not be spared *Mov Disord.* 2004; 19: 1522-3.

Choi DS, Birraux G, Launay JM, Maroteaux L (1994). "The human serotonin 5-HT_{2B} receptor: pharmacological link between 5-HT₂ and 5-HT_{1D} receptors". *FEBS Lett.* 352 (3): 393–9.

- Diaz SL, Maroteaux L (January 2011). "Implication of 5-HT_{2B} receptors in the serotonin syndrome". *Neuropharmacology*. 2011; 61: 495-502.
- Doly S, Valjent E, Setola V, Callebert J, Hervé D, Launay JM, Maroteaux L (March 2008). "Serotonin 5-HT_{2B} receptors are required for 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced hyperlocomotion and 5-HT release in vivo and vitro". *J. Neurosci*. 28 (11): 2933–40.
- Duxon MS, Kennett GA, Lightowler S et al., Activation of 5HT_{2B} receptors in the medial amygdala causes anxiolysis in the social interaction test in the rat. *Neuropharmacology* in 1997; 36: 601-8.
- Elangbam CS, Job LE, Zadrozny LM, Barton JC, Yoon LW, Gates LD, Slocum N. 5-hydroxytryptamine (5HT)-induced valvulopathy: compositional valvular alterations are associated with 5HT_{2B} receptor and 5HT transporter transcript changes in Sprague-Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2008 Aug; 60(4-5):253-62.
- Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS et al. Possible role of valvular serotonin receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000; 57: 75-81.
- Görnemann T, Hübner H, Gmeiner P, et al. Characterization of the molecular fragment that is responsible for agonism of pergolide at serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2B} and 5-Hydroxytryptamine_{2A} receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 324 (3): 1136–45.
- Goodman Gilman's. 5-hydroxytryptamine (serotonin): receptor agonists and antagonists . In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11^{ed} Laurence L. Brunton, editor-in-chief . John S. Lazo and Keith L. Parker, Associate Editors McGraw Hill companies. Chap 11
- Graham JR. Suby HI, Lecompte PR et al. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med*. 1966; 274: 359-68.
- Graham JR. Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1967; 78: 79-92
- Hagen JD, Pierce PA, Peroutka SJ. Differential binding of ergot compounds to human versus Rat 5-HT_{2B} cortical receptors. *Biol Signals* 1994; 3: 223-9.
- Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jähnichen S, Horowski R, Latté KP, Palla D, Schurad. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis *Clin Neuropharmacol* 2006 ; 29 (2): 80–6.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR et al. VII. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol.Rev.* 1994; 46: 157-203
- Huang X, Setola V, Yadav PN, Allen JA, Rogan SC, Hanson BJ, Revankar C, Robers M, Doucette C, Roth BL. Parallel functional activity profiling reveals valvulopathogens are potent 5-hydroxytryptamine_{2B} receptor agonists: implications for drug safety assessment. *Mol. Pharmacol.* 2009; 76:710-722.
- Humbert H, Cabiac MD, Dubray C, et al. Human pharmacokinetics of dihydroergotamine administered by nasal spray. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:265-275.
- Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, Merryman WD. Serotonin receptors and heart valve disease – It meant 2B. *Pharmacol. Therap.* 2011; 132: 146-57.
- Janoshazi A, Deraey M, Callebert J, et al., Modified receptor internalization upon coexpression of 5-HT_{1B} receptor and 5-HT_{2B} receptors. *Mol Pharmacol. Exp.* 2007; 71: 1463- 74.
- Jaffré F, Callebert J, Sarre A, Etienne N, Nebigil CG, Launay JM, Maroteaux L, Monassier L. "Involvement of the serotonin 5-HT_{2B} receptor in cardiac hypertrophy linked to sympathetic stimulation: control of interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha cytokine production by ventricular fibroblasts". *Circulation* 2004; 110 (8): 969–74.
- Kekewska A, Hübner H, Gmeiner P et al. The bulky N6 substituent of cabergoline is responsible for agonism of this drug at 5-hydroxytryptamine 5-HT_{2A} and receptors 5-HT_{2B} and thus is a determinant of valvular heart disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011; 338: 361-91.
- Kennett GA, Trail B, Bright F. Anxiolytic-like actions of BW 723C86 in the rat Vogel conflict test are 5-HT_{2B} receptor mediated. *Neuropharmacology* 1998; 37 (12): 1603–10.
- Histamine, serotonin, and the ergot alkaloids, in Katzung BG 2004 Basic and clinical Pharmacology
- Kursar JD, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M. "Molecular cloning, functional expression, and mRNA tissue distribution of the human 5-hydroxytryptamine_{2B} receptor". *Mol. Pharmacol.* 1994; 46 (2): 227–34.
- Launay JM, Hervé P, Peoc'h K, Tournois C, Callebert J, Nebigil CG, Etienne N, Drouet L, Humbert M, Simonneau G, Maroteaux L. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nat. Med.* 2002; 8 (10): 1129–35.
- Launay JM, Birraux G, Bondoux D, et al. Ras involvement in signal transduction by the serotonin 5-HT_{2B} receptor. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (6): 3141–7.
- Le Coniat M, Choi DS, Maroteaux L, et al. The 5-HT_{2B} receptor gene maps to 2q36.3-2q37.1. *Genomics* 1996; 32 (1): 172–3.

- Lesage AS, Wouters R, Van Gompel P, Heylen L, Vanhoenacker P, Haegeman G, Luyten W, Leysen JE. Agonistic properties of alniditan, sumatriptan and dihydroergotamine on human 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors expressed in various mammalian cell lines *Br. J. Pharmacol.* 1998; 123: 1655-1665.
- Lin Z, Walther D, Yu XY, et al. The human serotonin receptor 2B: coding region polymorphisms and association with vulnerability to illegal drug abuse. *Pharmacogenetics* 2005; 14 (12): 805–11.
- Manivet P, Mouillet-Richard S, Callebert J, et al. PDZ-dependent activation of nitric-oxide synthases by the serotonin 2B receptor. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (13): 9324–31.
- Manivet P, Schneider B, Smith JC, et al. (2002). The serotonin binding site of human and murine 5-HT_{2B} receptors: molecular modeling and site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 2000; 277 (19): 17170–8.
- Mason JW, Billingham ME, Friedman JP. Methysergide-induced heart disease: a case of multivalvular and myocardial fibrosis. *Circulation* 1977; 56: 889-90.
- Mirzoyan RS, Ganshina TS, Pukhalskaya TG et al. Effects of nicergoline in experimental models related to pathogenesis of migraine. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11: 671-6.
- Monassier L, Laplante MA, Jaffré F, Bousquet P, Maroteaux L, de Champlain J. Serotonin 5-HT_{2B} receptor blockade prevents reactive oxygen species-induced cardiac hypertrophy in mice. *Hypertension* 2008; 52 (2): 301–7.
- Müller-Schweinitzer E in 5 hydroxytryptamine Mechanisms in Primary Headaches. Oleson J, Saxena PR Eds, Raven Press, 1992.
- Nebigil CG, Hickel P, Messaddeq N, Vonesch JL, Douchet MP, Monassier L, György K, Matz R, Andriantsitohaina R, Manivet P, Launay JM, Maroteaux L. Ablation of serotonin 5-HT_{2B} receptors in mice leads to abnormal cardiac structure and function. *Circulation* 2001; 103 (24): 2973–9.
- Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y et al. Differential actions of antiparkinsonian agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III agonist and antagonist properties at serotonin, 5HT₁, and 5HT₂ receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303: 815-22
- Porter RHP, Malcolm CS, Allen NH, Lamb H, Revell DF, Sheardown MJ. Agonist-induced functional desensitization of recombinant human 5-HT₂ receptors expressed in CHO-K1 cells. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62: 431-438.
- Rodman RE, Willson TD, Connolly MM, Podbielski FJ. Ischemic colitis secondary to ergotamine use: A case study. *Case Reports in Gastroenterology.* 2011; 5: 1-4.
- Roth BL Drugs and valvular heart disease. *N. Engl. J Med* 2007; 356 (1): 6-9.
- Schaerlinger B, Hickel P, Etienne N, Guesnier L, Maroteaux L. Agonist actions of dihydroergotamine at 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors and their possible relevance to antimigraine efficacy. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 140: 277-284.
- Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol. Ther.* 2002; 92 (2–3): 179–212.
- Rascol o, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL. New concerns about old drugs : valvular heart disease on ergot derivative dopamine agonists as an exemplary situation of pharmacovigilance *Mov Disord.* 2004; 19: 611-3
- Rascol o, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL Dopamine agonists and fibrotic valvular disease : further considerations. *Mov Disord.* 2004; 19: 1524-5.
- Roquebert J Demichel P. Agonist/antagonist activity of ergocristine at alpha-adrenoreceptors in the rat. *Fundam. Clin Pharmacol.* 1987; 1 : 23-33.
- Schmuck K, Ullmer C, Engels P, Lübbert H. Cloning and functional characterization of the human 5-HT_{2B} serotonin receptor. *FEBS Lett.* 1994; 342 (1): 85–90.
- Setola V, Hufeisen SJ, Grande-Allen KJ, Vesely I, Glennon RA, Blough B, Rothman RB, Roth BL. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol. Pharmacol.* 2003; 63: 1223-1229.
- Shyu KG. Serotonin 5-HT_{2B} receptor in cardiac fibroblast contributes to cardiac hypertrophy: a new therapeutic target for heart failure? *Circulation Research* 2009; 104 (1): 1–3
- Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache* 2003; 43: 144-166.
- Tran MA, Montastruc JL, Montastruc P. Pharmacological basis for the therapeutic use of ergot alkaloids. *Presse Med* 1983; 12: 517-20.
- Vérin P, Bresque E, Vizdy A, Lagoutte F. Retroperitoneal fibrosis and ergot derivatives. Ophthalmological adverse effects. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1974 Mar;74(3):281-6.

M.A. Tran, J.L. Montastruc, P. Montastruc

Bases pharmacologiques de l'utilisation thérapeutique des alcaloïdes de l'ergot de seigle

Pharmacological basis for the clinical use of ergot alkaloids

The main mechanisms of action of ergot alkaloids are discussed. Their clinical use (migraine, uterine haemorrhage, orthostatic hypotension, senile cerebral insufficiency, hyperprolactinaemia or Parkinson's disease) and their adverse effects are explained by an affinity for three kinds of central and peripheral receptors: alpha adrenergic, serotonergic or dopaminergic receptors.

Presse Med., 1983, 12, pp. 517-520.

Tissu dur et violet qui envahit et consume tout le grain de seigle, le sclérote de l'ergot demeure toujours la source commerciale de médicaments utiles aux neurologues pour leur effet anti-migraineux et aux gynécologues pour leurs propriétés ocytociques. La puissante activité des derniers dérivés, diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) et bromocriptine, confirme l'importance de l'ergot dans l'histoire de la pharmacologie et de la médecine et même dans l'histoire de l'art depuis que Saint Antoine, patron des intoxiqués, inspira de nombreux peintres [6].

L'actualité toujours réelle de l'ergot nous conduit à proposer une courte mise au point pharmacologique

volontairement simplifiée et limitée aux principaux mécanismes d'action.

L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*), parasite des céréales, se développe sur les épis au cours des étés humides et chauds, sous la forme d'un éperon de couleur brun violacé. Ce champignon a été, dès le Moyen-Age, à l'origine d'intoxications alimentaires par farines contaminées connues sous le nom d'ergotisme. Diverses appellations, « mal des Ardents », « feu sacré », « feu de Saint-Antoine », évoquaient la sensation de brûlure liée à une gangrène des extrémités. Les effets toxiques affectaient les vaisseaux, le système nerveux central et l'utérus et se manifestaient par les signes suivants : spasmes artériels, confusions, hallucinations, contractions utérines [7].

En 1906, l'expérience historique de Dale [3], démontra les propriétés adrénolytiques des dérivés de l'ergot puisque l'ergotoxine inverse l'action hypertensive de l'adrénaline. Ainsi, l'adrénaline devient hypotensive après une injection d'extrait d'ergot. Cette découverte de laboratoire a, pendant longtemps, privilégié le seul effet sympatholytique des ergotés au point de masquer toutes les autres actions pharmacologiques.

RELATION ENTRE STRUCTURE ET ACTIVITE

Les dérivés de l'ergot s'obtiennent par extraction à partir de diverses souches du champignon « *Claviceps purpurea tulasne* » ou, encore, par synthèse partielle ou totale. Ces substances, fort nombreuses, se classent en plusieurs familles avec, parmi elles, au premier rang, celle des alcaloïdes polypeptidiques. Leur for-

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37, Allées Jules Guesde, F 31000 Toulouse.

TABLEAU I. — Affinité des alcaloïdes de l'ergot pour les récepteurs post-jonctionnels (d'après 8)

Récepteurs	Dérivés amidiques de l'acide lysergique	Dérivés peptidiques	Dérivés peptidiques dihydrogénés
Alpha-adrénergique	+	++	++
Sérotinergique	++	+	+
Dopaminergique	++	+	+
Bêta-adrénergique	0	0	0
Histaminergique	0	0	0
Cholinergique	0	0	0

mule chimique de base, le noyau « ergoline », base structurale de l'acide lysergique, présente des analogies évidentes avec les amines biogènes, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Cette parenté chimique rend compte de l'affinité élevée de ces substances pour les récepteurs spécifiques de ces 3 neuro-transmetteurs (Tableau I).

L'affinité pour les récepteurs alpha-adrénergiques caractérise les dérivés peptidiques comme le tartrate d'ergotamine ⁽¹⁾. Les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques présentent une affinité particulièrement importante pour les dérivés amidiques de l'acide lysergique : le diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D. 25) et le méthysergide ⁽²⁾. Les récepteurs bêta-adrénergiques, histaminergiques et cholinergiques ne montrent pas d'affinité pour les alcaloïdes de l'ergot [8].

Ainsi, les propriétés pharmacologiques de ces dérivés traduisent leur interaction avec 3 populations de récepteurs, alpha-adrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques. Pour un récepteur donné, l'affinité varie encore selon le dérivé ou selon le territoire. Ainsi s'expliquent l'étendue et la diversité de leur utilisation thérapeutique.

MÉDICAMENTS SE FIXANT SUR LES RECEPTEURS ALPHA-ADRENERGIQUES

Les stimulants alpha-adrénergiques

Leurs propriétés s'exercent sur 2 territoires : le territoire vasculaire et le myomètre. Dans le territoire vasculaire, la stimulation du récepteur alpha entraîne la vasoconstriction et, même, l'ischémie périphérique. Dans le myomètre, la mise en jeu de récepteurs alpha détermine l'effet ocytotique des dérivés de l'ergot puisque, expérimentalement, les inhibiteurs alpha, phentolamine (Regitine*) ou dihydroergotoxine, bloquent ce type de réponse. L'activation des récepteurs alpha-utérins se caractérise par une augmentation des 3 paramètres de la contraction utérine : fréquence, amplitude et tonus de base. Deux dérivés, le tartrate

d'ergotamine ⁽¹⁾ et la méthyl-ergométrine ⁽⁴⁾ présentent des indications thérapeutiques en rapport avec cette propriété agoniste alpha-adrénergique.

Le tartrate d'ergotamine ⁽¹⁾

Cette substance montre, à la fois, des actions vasoconstrictrices et utérotoniques. Sa propriété vasoconstrictrice très marquée au niveau des vaisseaux crâniens (territoires carotidien externe et basilaire) rend compte de son efficacité dans le traitement de la crise de migraine dont l'un des facteurs pathogéniques serait constitué par l'hypotonie, la distension et l'augmentation de la pulsatilité des artères extra et intra-crâniennes. Ces modifications entraînent une stimulation exagérée des terminaisons libres périvasculaires, à l'origine de la sensation douloureuse [4, 11]. Ce médicament de la crise migraineuse doit être absorbé dès les premiers symptômes cliniques.

Les propriétés utérotoniques de l'ergotamine la contre-indiquent durant la grossesse et l'accouchement jusqu'à la délivrance. Ses propriétés vasoconstrictrices rendent son administration dangereuse dans les affections vasculaires oblitérantes, l'insuffisance coronarienne, l'hypertension artérielle, le syndrome de Raynaud... En outre, le risque d'ergotisme aigu contre-indique l'administration prolongée et continue d'ergotamine en gynécologie et chez le migraineux.

L'association de la caféine à l'ergotamine ⁽⁵⁾ favorise l'absorption digestive de l'ergotamine et majore l'efficacité du dérivé de l'ergot.

La prise simultanée d'ergotamine et d'antibiotiques du groupe des macrolides (T.A.O. ; triacétololéandomycine) et des tétracyclines, favorise les accidents d'ergotisme aigu avec des manifestations cliniques de type ischémique. Le mécanisme étiologique de cette interaction n'est pas entièrement connu. On a envisagé une élévation du taux plasmatique de l'ergotamine par inhibition de la métabolisation hépatique [1].

La méthyl-ergométrine ⁽⁴⁾

Le profil pharmacologique de la méthyl-ergométrine diffère de celui de l'ergotamine. A la différence de l'ergotamine, elle exerce un effet vasoconstricteur très faible mais elle stimule très fortement le myomètre (action utérotonique). Son utilisation en cas d'hémorragies utérines résulte seulement de la contraction soutenue des fibres du myomètre [4].

L'ergométrine est donc le dérivé de l'ergot de seigle indiqué en obstétrique : en particulier, dans les hémorragies utérines (hémorragies du post-partum, ménor-

⁽¹⁾ Gynergène - Laboratoires Sandoz.

⁽²⁾ Désernil-Sandoz - Laboratoires Sandoz.

⁽³⁾ Hydergine - Laboratoires Sandoz.

⁽⁴⁾ Méthergin - Laboratoires Sandoz.

⁽⁵⁾ Gynergène caféiné - Laboratoires Sandoz.

ragies et métrorragies fonctionnelles sévères, hémorragies après interruption de grossesse ou curetage) et dans la rétraction utérine après expulsion du placenta.

L'ergométrine augmente le tonus de base de l'utérus gravide : cette propriété la contre-indique durant la grossesse et l'accouchement. Malgré son très faible pouvoir vasoconstricteur [2], ce médicament doit être utilisé avec précaution chez le sujet hypertendu ou atteint d'affection vasculaire oblitérante.

Les inhibiteurs alpha-adrénergiques

La dihydroergotamine ⁽⁶⁾

La dihydroergotamine est le prototype des alcaloïdes dihydrogénés. La dihydrogénation modifie considérablement les propriétés de base des dérivés polypeptidiques. Ainsi, l'effet stimulant alpha-adrénergique s'amoindrit et s'exerce sur les veines, tandis que l'activité bloquante alpha s'exacerbe et se manifeste surtout au niveau des artères.

En fait, pour un territoire donné, cette substance détermine des effets vasculaires complexes qui dépendent du tonus vasculaire préexistant.

La dihydroergotamine est donc proposée dans l'hypotension orthostatique et les insuffisances fonctionnelles de la circulation à basse pression : son action veino-constrictrice favorise le retour veineux et corrige la stase dans les parties déclives [4]. Dans le traitement de fond de la migraine, la dihydroergotamine contrôle le tonus des artères extra-crâniennes et prévient la phase de vasoconstriction contemporaine des prodromes [11].

Des accidents ischémiques peuvent s'observer après administration simultanée de dihydroergotamine et d'antibiotiques du groupe des macrolides et des tétracyclines. Il faut donc, comme pour l'ergotamine, proscrire l'association de ces médicaments à la dihydroergotamine [1].

La dihydroergotozine ⁽⁶⁾ et *la nicergoline* ⁽⁷⁾

Ces deux médicaments, doués d'une forte activité sympatholytique alpha, assurent une vasodilatation artérielle qui rend compte de leur utilisation dans les troubles vasculaires périphériques de nature ischémique [12]. De plus, ces substances amélioreraient le métabolisme cérébral en favorisant l'utilisation d'oxygène par le tissu nerveux. Elles sont donc proposées aussi dans le traitement des troubles de la sénescence cérébrale [12].

⁽⁶⁾ Dihydroergotamine-Sandoz - Laboratoires Sandoz.

⁽⁷⁾ Sernion - Specia.

MÉDICAMENTS SE FIXANT SUR LES RECEPTEURS SÉROTONINÉRIQUES

Les stimulants sérotoninergiques

La propriété agoniste sérotoninergique caractérise aussi l'ergotamine ⁽¹⁾. Ainsi, dans les territoires carotidiens externe et basilaire, l'effet vasoconstricteur de cette substance relève à la fois d'une stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques (voir plus haut) et sérotoninergiques. Cette vasoconstriction de nature sérotoninergique explique, en partie, l'activité de ce dérivé de l'ergot dans la crise de migraine [11].

Les antagonistes sérotoninergiques

Deux dérivés amidiques de l'ergot : le diéthylamide de l'acide lysergique (L.S.D. 25), substance hallucinogène sans intérêt thérapeutique, et le méthysergide ⁽²⁾ possèdent cette propriété. Le méthysergide exerce une puissante action antisérotoninergique par blocage des récepteurs sérotoninergiques centraux. Cette propriété explique l'utilisation de cette substance dans le traitement de fond de certaines migraines imputables à une libération excessive de sérotonine [4, 11]. Ce dérivé, par ailleurs, présente une activité utérotonique et vasoconstrictrice modérée [2] ; il doit cependant être utilisé avec les mêmes précautions que la méthylergométrine chez l'hypertendu et le sujet artériopathique. L'administration prolongée de méthysergide peut provoquer une réaction à type de fibrose, en particulier rétro-péritonéale, ou même péricardique, dont le mécanisme est encore mal connu (pas de prescription continue et prolongée).

MÉDICAMENTS SE FIXANT SUR LES RECEPTEURS DOPAMINÉRIQUES

La bromocriptine ⁽⁸⁾ est le chef de file des dérivés de l'ergot, agonistes des récepteurs dopaminergiques centraux. Elle reproduit les effets de la dopamine au niveau des voies hypothalamo-hypophysaire, méso-limbique, nigrostriée et, aussi, au niveau de l'area postrema (zone chémosensible bulbaire du vomissement). Ces sites d'actions centraux rendent compte de ses principales indications thérapeutiques et de ses effets adverses [5].

Indications thérapeutiques

Inhibition de la sécrétion de prolactine

La stimulation des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques active la sécrétion du prolactin-inhibiting factor (P.I.F.) et inhibe la sécrétion de prolactine. Cette propriété s'utilise dans tous les états d'hyperprolactinémie, en particulier les syndromes « aménorrhée-galactorrhée » idiopathiques du post-partum ou

⁽⁸⁾ Parlodel - Laboratoires Sandoz.

iatrogènes (neuroleptiques ou estroprogestatifs). La prescription de la bromocriptine est aussi possible en cas d'adénome hypophysaire à prolactine [5].

Traitement de la maladie de Parkinson

L'effet dopaminergique de la bromocriptine devait naturellement conduire à son utilisation dans la maladie de Parkinson, caractérisée par une déplétion des noyaux gris centraux en dopamine. Le médicament utilisé à fortes doses, seul ou en association avec la Dopa, s'avère plus efficace sur la symptomatologie akéto-hypertonique que sur le tremblement [5]. Il permet la réduction des effets secondaires de la Dopa et une relance de l'action thérapeutique de la dopa-thérapie chez le parkinsonien évolué [9]. Cependant, son intérêt comme traitement de première intention de la maladie reste encore discuté [10].

RÉSUMÉ

Bases pharmacologiques de l'utilisation thérapeutique des alcaloïdes de l'ergot de seigle

Les principaux mécanismes d'action pharmacologique des alcaloïdes de l'ergot de seigle sont détaillés. Leur utilisation thérapeutique dans la migraine, les hémorragies utérines, l'hypotension orthostatique, la sénescence cérébrale, les hyperprolactinémies ou la maladie de Parkinson et leurs effets adverses s'expliquent par leur interaction avec 3 populations de récepteurs des monoamines centrales et périphériques : alpha-adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques.

Presse Med., 1983, 12, pp. 517-520.

Effets secondaires

La stimulation des récepteurs dopaminergiques du système limbique et de l'area postrema (zone chémosensible du bulbe, centre du vomissement) peut expliquer, respectivement, les hallucinations et les nausées (ou vomissements) observées en début de traitement ou lors de l'utilisation de fortes doses de bromocriptine. L'activation de récepteurs dopaminergiques périphériques peut entraîner une baisse tensionnelle ou des syndromes orthostatiques. L'ensemble de ces manifestations indésirables disparaît généralement avec la poursuite du traitement.

Références

1. Azria M., Kiechel J.R., Lavene D. : Contribution à l'étude de l'interaction de la triacétylolaudamycine avec l'ergotamine ou de la dihydroergotamine. *J. Pharmacol.* (Paris), 1979, 10, 431-438.
2. Clark B.J. : Cardiovascular effects of ergot alkaloids. *J. Pharmacol.* (Paris), 1979, 10, 439-458.
3. Dale H.H. : On some physiological actions of ergot. *J. Physiol.* (London), 1906, 31, 163-206.
4. Fanchamps A. : Survol des applications thérapeutiques des dérivés de l'ergot. *J. Pharmacol.* (Paris), 1979, 10, 567-587.
5. Goldstein M., Calne D.B., Lieberman A., Thorner M.O. : Ergot compounds and brain function. Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* Vol. 23, Raven Press, 1980, pp 413.
6. Kleruff H. : L'ergotisme chez Bosch et Grünwald. *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11, 2803-2806.
7. Lurcan A., Lambert H. : Les intoxications par les dérivés de l'ergot de seigle. Masson, Paris, 1977, 194 pp.
8. Loew D.M., Müller-Schweinitzer E. : Alcaloïdes de l'ergot de seigle, récepteurs adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques. *J. Pharmacol.* (Paris), 1979, 10, 383-399.
9. Rascol A., Guiraud-Chaumel B., Montastruc J.L., David J., Claret M. : Long term treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 1979, 42, 143-150.
10. Rascol A., Montastruc J.L., Guiraud-Chaumel B., Claret M. : La bromocriptine comme premier traitement de la maladie de Parkinson. Résultats à long terme. *Rev. Neurol.* (Paris), 1982, 138, 367-385.
11. Raskin N.H. : Pharmacology of migraine. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1981, 21, 463-478.
12. Venn R.D. : Clinical pharmacology of ergot alkaloids in senile cerebral insufficiency. In : - Ergot alkaloids and related compounds -, Berde B. and Schild H.O. eds. Springer Verlag : Berlin, Heidelberg, New York : 1978, 533-560.

Article reçu le : 19.10.82

Acceptation définitive le : 17.11.82.

V – ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LE METHYLPHENIDATE

Rapporteur : CRPV Reims

Nom commercial	Ritaline®	Ritaline LP®	Concerta LP®	Quasym LP®	Medikinet®
DCI	Méthylphénidate				
Forme pharmaceutique	Comprimé 10 mg	Comprimé 20 mg, 30 mg et 40 mg	18 mg, 36 mg, 54 mg	10 mg, 20 mg, 30 mg	5 mg, 20 mg, à libération modifiée 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg non commercialisés
Classe pharmacologique	Sympathomimétique d'action centrale				
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale, AMM 31 juillet 1995	Procédure nationale AMM 5 mai 2003	Reconnaissance mutuelle AMM 28 mars 2003	Reconnaissance mutuelle	Procédure décentralisée AMM du 18 juillet 2011
Avis de la Transparence / date de l'avis	SMR important ASMR II (avis du 12 juin 2002)	SMR important ASMR IV (avis du 14 janvier 2004)	SMR important ASMR IV (avis du 29 octobre 2003)	SMR important ASMR V Pas d'intérêt de santé publique attendu (avis du 10 mars 2010)	
Titulaire de l'AMM	Novartis Pharma	Novartis Pharma	Janssen Cilag	Shire	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.KG
Indication	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans. (Ritaline®:Narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans)				
Conditions de prescription et de délivrance	Prescription limitée à 28 jours Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie, et aux centres du sommeil. Renouvelable par tous les médecins.				

I. Introduction

Les données de sécurité d'emploi du méthylphénidate ont été présentées au Comité Technique du 28 juin 2011. Ce point sur la mise à jour des données fait suite au Comité Technique du 05 mai 2009 et à la Commission Nationale du 24 novembre 2009. Pour rappel, les résultats de l'arbitrage européen déclenché en juillet 2007 concernant la réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits à base de méthylphénidate avait conduit à de nouvelles recommandations par l'EMA (cf. Point d'information Afssaps du 23 janvier 2009), et un résumé des caractéristiques du produit (RCP) commun à toutes les spécialités à base de méthylphénidate avait été adopté. Les précédents points dataient du 19 décembre 2000 (Ritaline®) et du 7 février 2006 (Ritaline®, Ritaline LP®, Concerta LP®).

Le rapporteur rappelle que le méthylphénidate a une structure chimique apparentée à l'amphétamine, et son activité amphétamine-like.

II. Méthode

Le CRPV rapporteur a analysé :

- les cas où le méthylphénidate était codé en « suspect » dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que les données nationales et internationales fournies par les laboratoires commercialisant le méthylphénidate sur la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010.
- le rapport périodique de pharmacovigilance couvrant la période du 01/11/2008 au 31/10/2009 (procédure UK/H/PSUR/0068/001), les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance des laboratoires Janssen, Novartis et Shire du 11 août 2008 au 31 octobre 2010 (selon les laboratoires) ;
- le plan de gestion des risques européen et les rapports de l'EMA ;
- les données de vente de 2005 à 2010 du méthylphénidate : données GERS ;
- les données de remboursement et de prescription : données XPONENT, données EPPM (Etude Permanente de la Prescription Médicale), données de l'enquête MEDICAM 2009.

III. Résultats et discussion

Cas notifiés en France entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2010 :

	Cas notifiés aux CRPV du 01/01/09 au 31/12/10	Cas notifiés aux laboratoires du 01/01/09 au 31/12/10	Total
Ritaline [®] et Ritaline LP [®]	26 (13 graves)	55 (12 graves)	81
Concerta LP [®]	11 (4 graves)	48 (10 graves)	59
Association Ritaline [®] + Concerta [®]	3 (1 grave)	1 cas en commun	3 ou 4
Prise consécutive de Ritaline [®] puis Concerta [®] et vice-versa	2 (1 grave)		2 ou 3
Medikinet [®] (pas d'AMM ni de commercialisation en France sur la période considérée)	1 (grave)	/	1
Total	43	104	147

Depuis le dernier point, le CRPV rapporteur souligne une augmentation des cas d'utilisation hors AMM de méthylphénidate dans les observations notifiées, et note aussi l'apparition de troubles érectiles, de troubles visuels (dyschromatopsies et troubles d'accommodation), d'un épisode de trouble du contrôle des impulsions, et d'une rhizalysse. Il note également une augmentation des notifications de mésusage (26 prescriptions hors AMM avec le Concerta[®] LP et 28 avec la Ritaline[®] ou Ritaline[®] LP), et une augmentation du nombre de notifications concernant la prise du méthylphénidate au cours de la grossesse qui soulève la question de remettre une contre-indication chez la femme enceinte dans le RCP.

Depuis le début de la commercialisation du méthylphénidate en 1991 jusqu'au 31 décembre 2010 :

- 133 notifications ont été enregistrées dans la BNPV qui concernent 87 garçons et 19 filles de moins de 18 ans (âge moyen de 10 ans +/- 3 ans) et 27 adultes (18 hommes, 9 femmes). Les déclarations dans le cadre d'une utilisation hors AMM représentent 37,6% des notifications.

- 535 notifications ont été enregistrées par les laboratoires Novartis et Janssen-Cilag.

Le profil de risque est similaire pour les deux formes de méthylphénidate (libération rapide et libération prolongée). Les manifestations neuropsychiatriques, en particulier les convulsions, les troubles du comportement, les hallucinations et les syndromes dépressifs, sont les plus fréquents (41%), suivis des affections cardiaques et vasculaires (14%) et des affections de la peau et des tissus sous-cutanés (14%).

Les données des derniers PSURs internationaux (période du 01/11/2008 au 31/10/2009) n'ont pas conduit à une remise en cause du rapport bénéfice/risque favorable du méthylphénidate dans les indications actuelles par l'agence européenne. Durant la période considérée (2009-2010), un total de 7162 notifications a été enregistré par les laboratoires pharmaceutiques, dont 330 cas d'anorexie ou perte de poids. Les titulaires d'AMM doivent, pour le prochain PSUR (dépôt prévu fin 2012), surveiller plus particulièrement les effets indésirables suivants : bruxisme, troubles érectiles, syndromes de sevrage, épistaxis, risques pré-conceptionnels paternels, spina-bifida et/ou atteintes du tube neural en cas de traitement chez la femme enceinte, troubles psychotiques et alopecie en surdosage ; Ils doivent également fournir des données d'interactions médicamenteuses et proposer des mesures de minimisation du risque de détournement, abus et usage hors AMM. Dans les données cumulées depuis sa commercialisation, le méthylphénidate a été utilisé dans plus de 66 « indications hors-AMM ».

Un point a été réalisé sur les conclusions de la commission nationale des Stupéfiants et Psychotropes du 16 juin 2011, qui a mis également en évidence une utilisation hors AMM du méthylphénidate en France (favorisée notamment par des dons et des deals de traitement, ainsi que par un nomadisme médical et pharmaceutique), et une utilisation par voie injectable du méthylphénidate.

Les données de ventes GERS (ville et hôpital) montrent une augmentation constante du nombre de traitements annuels par méthylphénidate entre 2005 (11324) et 2010 (22361). Les données EPPM et les données de la base de données XPONENT reflètent une progression constante du nombre de boîtes vendues (+ 18% entre 2008 et 2010), sans toutefois pouvoir distinguer s'il s'agit d'une augmentation de la prévalence du TDAH, une meilleure prise en charge thérapeutique de cette pathologie ou une augmentation des posologies ou d'un détournement. Les données de l'enquête MEDICAM 2009 montrent une différence de + 20% (comparaison données XPONENT / MEDICAM) entre le nombre de boîtes vendues et le nombre de boîtes remboursées (différence déjà relevée en 2009). Selon les données EGB, le nombre de patients traités par méthylphénidate est évalué à 38364 en 2010. Des prescriptions initiales sont faites par des médecins généralistes, alors que les conditions de prescription imposent une prescription initiale hospitalière annuelle.

Le plan de gestion des risques européen inclut une étude d'utilisation européenne (données de prescription IMS), une étude pharmaco-épidémiologique de la FDA visant à étudier les effets cardiovasculaires à long-terme, une étude de suivi à long-terme des retards de croissance et de la maturation sexuelle (MTA study), et une méta-analyse sur le risque de comportement suicidaire. Dans le cadre de ce PGR, un site internet à l'usage des professionnels de santé, en aide à la prescription et à la surveillance, est proposé comme seul outil éducatif. De l'avis du CRPV rapporteur, le PGR devrait être renforcé sur le plan national, le programme d'information et de formation proposé dans le PGR européen étant insuffisant, et l'étude d'utilisation européenne comprenant pour la France une extrapolation faite à partir d'un échantillon trop faible de prescriptions.

IV. Conclusions du rapporteur

Malgré une commercialisation depuis plus de 50 ans et de nombreuses demandes, nous ne disposons pas à ce jour d'étude à long terme sur les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate. Le risque cardiovasculaire à long terme, le retentissement sur la taille finale, les risques cérébrovasculaires à long terme, le risque suicidaire, le risque de mort subite font toujours l'objet de débats. La notification spontanée n'est pas adaptée pour confirmer ou infirmer ces risques dans la population traitée.

Les détournements observés sont principalement réalisés dans le but de diminuer la sensation de fatigue, d'améliorer les capacités attentionnelles ou de substituer la cocaïne pour voie intranasale ou intraveineuse.

Les conclusions des rapports précédents sont toujours d'actualité :

- Existe-t-il un "glissement" des prescriptions vers des indications hors AMM chez l'adulte ?
- Existe-t-il un problème de prescription et/ou de délivrance ?
- Le méthylphénidate est-il prescrit de façon rationnelle ? Est-il prescrit dans le cadre de ses indications ?
- Le risque d'effets indésirables à long terme est-il correctement évalué ?

Le rapporteur rappelle la nécessité de mettre en place un suivi prospectif des enfants traités par méthylphénidate voire un plan de gestion des risques national. La poursuite du suivi de pharmacovigilance national, la mise en place d'études prospectives, l'émission de recommandations du bon usage des traitements du THADA lui apparaissent nécessaires à la surveillance de cette molécule :

- aux effets indésirables à long terme non précisés,
- à l'indication particulière dans le cadre d'une pathologie dont les critères diagnostiques sont basés sur 2 classifications différentes, et dont la population cible n'est pas encore bien précisée.

V. Conclusions

Suite aux propositions du CRPV rapporteur, la commission nationale de pharmacovigilance s'est prononcée à l'unanimité en faveur de :

- la poursuite du suivi national du méthylphénidate, avec un nouveau point dans un an ;
- la diffusion par les laboratoires d'une information, approuvée par l'Afssaps, à destination des familles et des professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens) afin de rappeler les conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation du méthylphénidate, ainsi que les effets indésirables et les recommandations de surveillance de ses effets indésirables ;
- l'étude, par l'Afssaps, des modalités disponibles en France pour renforcer le respect des conditions de prescription et de délivrance (ex : Conseil de l'Ordre des Pharmaciens, Ordre des médecins, sociétés savantes, ARS...), et la nécessité d'attirer l'attention de la Caisse d'Assurance Maladie, afin qu'elle mette en place un suivi des dérives d'utilisation du méthylphénidate.
- la requête auprès des laboratoires, dans le cadre du suivi national, de fournir des données pharmacologiques, notamment sur l'affinité du méthylphénidate pour certains récepteurs et en particulier le récepteur 5HT_{2B}, en raison d'un risque cardiovasculaire potentiel.
- de continuer à appuyer la demande européenne d'une étude pour évaluer les effets à long-terme du méthylphénidate, en complément des études déjà menées dans le cadre du plan de gestion des risques européen.

V - ENQUETE OFFICIELLE GUTRON® (MIDODRINE)

CRPV rapporteur : CRPV de Caen

1. Introduction

Nom commercial	GUTRON®
DCI	Midodrine
Forme pharmaceutique	Comprimé
Classe pharmacologique	Alpha-adrénergique périphérique, sympathomimétique
Procédure d'enregistrement	Procédure Nationale
Titulaire de l'AMM	Nycomed France

Gutron® (midodrine) a obtenu une AMM nationale en 1992. Il s'agit d'un anti-hypotenseur possédant des propriétés sympathomimétiques directes portant sélectivement sur les récepteurs alpha-adrénergiques périphériques.

Il est indiqué dans le traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (maladie de Parkinson, maladie de Shy-Drager, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse...).

En 2007 le CEIP de Caen a été chargé d'une enquête officielle sur l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance de la spécialité PRAXINOR®. Les résultats ont été présentés lors du comité technique des CEIP du 29 novembre 2007 puis lors de la Commission nationale des stupéfiants et des Psychotropes du 1 décembre 2007. Suite à une présentation au comité technique de Pharmacovigilance, en mai 2008, une enquête officielle concernant l'ensemble des spécialités indiquées dans l'hypotension orthostatique (Heptamyl®, Heptaminol Richard®, Yohimbine Houde®, Praxinor®, Effortil®, Etiléfrine Serb®, et Gutron®) a été conduite en 2008 et 2009. Le Comité technique du 30 juin 2009 a alors conclu qu'il ne semblait pas y avoir de problème majeur de santé publique avec ces spécialités mais a décidé de la prolongation de l'enquête sur Gutron®. De ce fait, l'enquête officielle a été présentée au Comité Technique le 10 mai 2011 qui a proposé son passage en Commission Nationale de Pharmacovigilance.

2. Résultats

Ce suivi présente l'ensemble des données de Pharmacovigilance portant sur les cas graves et suspects depuis la commercialisation de la midodrine jusqu'au 22 avril 2011 pour les cas de la BNPV, et jusqu'au 1^{er} février 2011 pour les cas fournis par la firme NYCOMED France, en France et à l'étranger. Les cas non graves en France ont été étudiés entre 2007 et 2011 (données de la firme NYCOMED France + BNPV).

Concernant les cas non graves, en France, 17 cas ont été notifiés depuis le 1^{er} janvier 2007. Trois effets cardiovasculaires ont été observés : 1 malaise vagal, 2 cas d'hypertension artérielle, dont un cas en surdosage.

Concernant les cas graves, 108 dossiers ont été déclarés depuis 1996 dont 42 en France. Treize cas supplémentaires (dont 6 en France) ont été rapportés depuis la dernière enquête de pharmacovigilance (période depuis la commercialisation jusqu'au 24/09/2009).

Les 108 cas graves concernent 57 femmes et 50 hommes (1 non renseigné), pour un âge moyen de 63 ans.

On constate une stabilité globale des notifications depuis 2001 (à pondérer avec leur faible volume de ventes annuel...), sans augmentation du nombre annuel de cas depuis la dernière enquête.

Les principaux effets graves sont :

- cardiovasculaires, soit 40,7% (44) des dossiers graves.

Parmi ces EIG, on retrouve 12 cas d'hypertension et 11 cas d'accidents vasculaires cérébraux, dont 5 hémorragiques et deux décès. Un cas d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire survenu en 2009 chez un homme de 87 ans a également été notifié depuis la précédente enquête. A noter que ce patient recevait en même temps un traitement à base de Séglor® et de Vidora®.

L'âge moyen des patients ayant présenté ces EIG cardiovasculaires est de 65 ans (en excluant deux âges extrêmes). L'étude des facteurs de risque cardiovasculaires a montré la présence d'au moins un facteur de risque dans 40 cas, avec un antécédent de l'EIG cardiovasculaire en question dans au moins 7 cas. La présence de pathologies associées listées comme contre-indication dans le RCP de Gutron® a été retrouvée chez 19 patients (8 cardiopathies, 2 antécédents d'AVC, 1 vasculopathie oblitérante, 2 neuropathies diabétiques, 1 hypertension artérielle et 5 insuffisances rénales chroniques). Le traitement par un autre médicament dont l'association est déconseillée dans le RCP a été retrouvé dans 5 cas (4 fois avec la bromocriptine et 1 fois avec la digoxine).

- neurologiques : 14 cas (vertiges, grand mal épileptiques, confusion mentale, agitation)

- dermatologiques : 6 cas (éruptions bulleuses et érythème)

- gastro-intestinaux : 6 cas (colite, diarrhée)

Sur la totalité de la période, il y a eu 11 décès, dont 4 en France (2 morts subites, 1 défaillance rénale, 1 arrêt cardiaque suite à un arrêt du traitement par GUTRON® dû à une ischémie cérébrovasculaire.

Sur les données françaises entre 2001 et 2010, le taux de notification moyen est de 16 EIG pour 10 000 patients/an. Sur les données internationales, ce taux est de 3,1 EIG pour 10 000 patients/an. On note par ailleurs une progression du nombre de patients traités, de 937 en 2001 à 4144 en 2010.

Concernant le profil des indications, 20 concernent des patients atteints de maladies neurodégénératives sur les 34 cas provenant des CRPV.

A noter qu'en 2010, la majorité des prescriptions était réalisée par des médecins généralistes puis, dans une moindre mesure, des neuropsychiatres et enfin des cardiologues.

3. Conclusions et propositions du rapporteur

Le taux de notification est faible et n'a pas augmenté depuis la dernière enquête, en juin 2009. Cependant, au vu du profil d'effets indésirables graves du Gutron®, notamment cardiovasculaires, et compte tenu d'une sortie de la réserve hospitalière en 2007, un passage de la liste II à la liste I est souhaitable.

Par ailleurs, une prescription inappropriée de Gutron® liée à la sortie de la réserve hospitalière et exposant certains patients à un risque d'accident cardiovasculaire ne peut être écartée, particulièrement chez les patients très âgés, à risque cardiovasculaire élevé ou chez les patients diabétiques, qui n'ont pas fait l'objet d'études avec Gutron®. De ce fait, l'application d'une mesure visant à maintenir la prescription du Gutron® dans son indication approuvée (hypotension orthostatique sévère, notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives) représentée par une restriction de la prescription initiale aux médecins spécialistes (neurologues, cardiologues, internistes...) a été proposée.

A noter que la HAS avait octroyé le 13 décembre 2006 un SMR « important » pour Gutron®, contrairement aux autres spécialités indiquées dans l'hypotension orthostatique (Praxinor®, Heptamyl®...) mais de SMR insuffisant. Une progression du volume des ventes est par ailleurs constatée depuis 2001 en France. L'indication particulière, limitée aux hypotensions orthostatiques sévères notamment dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives, devrait limiter un report de prescriptions vers les autres spécialités prescrites dans l'hypotension orthostatique et déremboursées pour SMR insuffisant.

Il est à noter que le midodrine avait fait l'objet d'une procédure spéciale de mise sur le marché accélérée par la FDA en 1996, sous condition que la firme commercialisant Gutron® aux Etats-Unis conduise des études permettant d'établir le bénéfice clinique du produit. En août 2010, la FDA a proposé le retrait du Gutron® faute d'étude clinique portant sur l'efficacité. Ainsi, en janvier 2011, la FDA a ouvert un appel public jusqu'en juillet 2011 pour la conduite d'études portant sur l'amélioration des symptômes cliniques de l'hypotension orthostatique par le midodrine.

4. Discussions et conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Les points suivants ont été abordés lors de la Commission Nationale :

✓ En 2010, la population cible se situait entre 21 000 et 29 000 patients (selon la HAS), et le nombre de patients traités par Gutron® était de 4144. La question d'une éventuelle non-efficacité s'est donc posée devant ces chiffres. Le rapporteur a précisé que 7 études d'efficacité versus placebo ou versus comparateurs actifs (éphédrine, dihydroergotamine et fludrocortisone) ont été retenues dans le rapport de la HAS en 2006. Les études versus placebo ont mis en évidence une amélioration statistiquement significative chez les patients sous Gutron®. Cependant, la faiblesse méthodologique des études réalisées versus comparateurs actifs n'a pas permis d'établir de conclusion formelle sur l'efficacité thérapeutique du Gutron®. Le laboratoire concerné n'a pas fourni d'éléments supplémentaires à ce sujet.

Il a été également évoqué que le nombre de patients traités était peut être sous-estimé car ce nombre a été calculé sur la base d'une posologie journalière de 30mg/j (les comprimés étant de 2,5mg/j, alors que les patients répondent souvent à des doses inférieures à 30 mg/j).

✓ Il a été souligné qu'il existait peu de médicaments efficaces dans cette indication et que les seuls médicaments d'efficacité prouvée étaient les minéralo-corticoïdes, non dénués d'effets indésirables graves.

✓ D'autre part, une réévaluation du rapport bénéfice/risque a été initiée pour Gutron® ainsi que pour tous les autres anti-hypotenseurs, suite au groupe de travail cardio thrombose qui s'est tenu le 24 mars dernier. Les résultats de cette réévaluation sont attendus pour le premier trimestre 2012.

5. Conclusions

Les membres de la CNPV ont voté :

- A l'unanimité pour le passage de la liste II à la liste I de Gutron®.
- A la majorité (14 voix) contre la restriction de la prescription initiale à certains médecins spécialistes, à 4 voix pour et 2 abstentions.

VI - SUIVI DU RISQUE DE CANCER A LONG TERME SOUS PROTOPIC® 0,03% ET 0,1% POMMADE (TACROLIMUS)

Nom du rapporteur : CRPV Centre Midi-Pyrénées

1 - Introduction

Nom commercial	PROTOPIC®
DCI	Tacrolimus
Forme pharmaceutique	0,03% et 0,1% pommade
Classe pharmacologique	Immunosuppresseur topique
Procédure d'enregistrement	Européenne centralisée (Irlande comme pays rapporteur)
ASMR/SMR	<u>Traitement de la poussée</u> - Dermatite atopique modérée chez l'adulte et l'enfant : SMR insuffisant - Dermatite atopique sévère chez l'adulte : SMR modéré - Dermatite atopique sévère chez l'enfant : SMR faible - ASMR: Niveau IV dans la prise en charge des adultes atteints de dermatite atopique sévère du visage et du cou <u>Traitement d'entretien</u> - Dermatite atopique modérée chez l'adulte et l'enfant : SMR insuffisant. Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables
Titulaire de l'AMM	Astellas Pharma

Protopic® (tacrolimus) est un immunosuppresseur topique indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère :

- chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans (pommade à 0,1% et 0,03%), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels (dermocorticoïdes) ;
- chez l'enfant à partir de 2 ans (pommade à 0,03%) en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels (dermocorticoïdes) ;
- chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans (pommade à 0,1% et 0,03%) et l'enfant (pommade à 0,03%) pour un traitement d'entretien en vue de prévenir les poussées et de prolonger les intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions ou lésions légères).

Protopic® enregistré selon une procédure centralisée depuis février 2002, est commercialisé depuis mai 2003 en France. Il s'agit d'un médicament d'exception dont la prescription est restreinte aux dermatologues et pédiatres.

Au moment de l'inscription au remboursement du Protopic® en avril 2003, les laboratoires Astellas Pharma se sont engagés, à la demande du Directeur Général de la Santé, à étudier en France, le risque carcinogène à long terme chez l'adulte et l'enfant de ce produit dans le cadre d'une étude pharmaco-épidémiologique. En parallèle, à la demande de la FDA et de l'EMA lors de l'octroi de l'AMM, les laboratoires Astellas Pharma ont mis en place en mai 2005 l'étude de cohorte internationale APPLES afin d'évaluer le risque à long terme (10 ans) de cancers cutanés, de cancers systémiques et de lymphomes chez les enfants traités par Protopic®. Cette étude devait inclure 8000 enfants, traités au moins 6 semaines par Protopic®. Malgré des demandes répétées dans ce sens, la France n'était initialement pas prévue dans ce projet international.

En novembre 2007, le projet d'étude pharmaco-épidémiologique française a été abandonné en raison du nombre limité de patients traité en France et de la faible incidence des lymphomes ganglionnaires et cutanés au profit de l'inclusion des patients français dans l'étude internationale APPLES.

L'étude APPLES n'évaluant pas le risque de lymphomes chez l'adulte, un suivi national de pharmacovigilance, coordonné par le CRPV Centre Midi-Pyrénées, a été mis en place.

Dans le cadre de ce suivi national, un premier point sur les données nationales et internationales rapportées sur la période de février 1992 à fin février 2008 a été présenté au Comité Technique du 4 mars 2008 et à la Commission Nationale du 25 mars 2008. Il est apparu important, en complément de l'étude APPLES, de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance avec la collaboration du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC).

Ce nouveau point, couvrant la période du 01 mars 2008 au 31 décembre 2010, actualise les données du suivi national.

2 - Méthode

Une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été faite sur la période du 01 mars 2008 au 31 décembre 2010 avec Protopic® en médicament suspect pour identifier les cas de cancers.

Les laboratoires Astellas ont fourni les cas français (graves et non graves) et internationaux (graves) sur la période considérée.

Collaboration avec le GFELC

Le GFELC coordonne un registre national des lymphomes cutanés qui couvre environ 70 à 80 % des lymphomes cutanés diagnostiqués en France. Une collaboration avec le système de Pharmacovigilance français a été envisagée pour améliorer l'identification des nouveaux cas rapportés de lymphomes cutanés et faciliter le contact avec les dermatologues prescripteurs potentiels de Protopic®.

Suite à plusieurs réunions entre les représentants de l'Afssaps, le CRPV Midi-Pyrénées et le GFELC, les modalités de la collaboration ont été établies. Le CRPV contacte régulièrement le GFELC pour identifier de nouveaux cas qui sont documentés par le CRPV Midi-Pyrénées avec l'aide du CRPV en charge de l'enregistrement de ce cas dans la BNPV. Ces dossiers sont ensuite revus lors des réunions trimestrielles du GFELC.

3 – Résultats et Discussion

3.1 - Chiffres de vente en France

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Protopic 0,03% (unités officine)	45627	33208	36341	39640	42499	43930
Protopic 0,1% (unités officine)	118321	95430	110997	123334	134126	147095

3.2- Données nationales issues de la BNPV et de la firme

Entre le 01 mars 2008 et le 31 décembre 2010, **14 cas (8 cas de la BNPV et 6 cas de la firme)** ont été identifiés: 4 lymphomes cutanés (2 signalés par le GFELC), 2 lymphomes de Hodgkin, 1 lymphome non hodgkinien, 2 carcinomes épidermoïdes, 2 carcinomes basocellulaires, 1 mélanome, 1 carcinome épidermoïde du col utérin, 1 sarcome de Kaposi.

A l'exception d'un cas de carcinome épidermoïde (« non évaluable »), l'imputabilité a été considérée comme «Possible » dans toutes les observations. La majorité des cas (n = 13) a été notifiée chez des adultes.

Les 4 cas de lymphomes cutanés concernaient 2 femmes (31 ans et 35 ans), 1 homme de 35 ans et 1 enfant de 10 ans. Trois cas ont été validés par le GFELC. Chez le patient de 35 ans et l'enfant de 10 ans, un mycosis fungoïde a probablement été diagnostiqué à tort comme une dermatite atopique. La durée du traitement était renseignée dans 2 cas et était de 8 mois et 4 ans. Le délai d'apparition renseignée dans 1 cas, était de 11 mois. La posologie exacte et les lieux d'application n'étaient pas connus.

Tous ces patients avaient été traités par corticoïdes. L'évolution a été fatale pour le patient de 35 ans, le mycosis fungoïde s'étant transformé en lymphome T à grandes cellules.

3.3- Données internationales de la firme

Entre le 01 mars 2008 et le 31 décembre 2010, **78 observations internationales** (excluant les 8 cas de la BNPV) de lymphomes et de cancers ont été rapportées. Il s'agit de :

- 11 lymphomes hodgkiniens, 12 lymphomes non-hodgkiniens et 11 lymphomes (de types non précisés). La majorité des cas (n = 33) a été décrite chez des sujets adultes. Un seul cas est survenu chez un enfant de 9 mois (observation japonaise peu documentée). Dans 25 observations, un lien «possible» avec le Protopic® a été retenu. L'imputabilité a été exclue dans 5 observations et dans les 4 restantes, l'imputabilité n'a pas pu être évaluée par manque d'information. Les délais d'apparition variaient entre 2 mois et 5 ans après le début de l'application du tacrolimus.
- 3 cas de lymphomes T cutanés dont 2 chez des patients adultes (dont 1 femme de 31 ans en France) et 1 chez un enfant de 9 ans (cas identifié dans la littérature). Dans tous ces cas, il s'agissait de mycosis fungoïde. Le rôle du Protopic® a été «exclu» pour 1 observation et «non évaluable» dans 1 autre. Une imputabilité «possible» a été attribuée au troisième cas.
- 18 cas de cancers cutanés dont 5 carcinomes basocellulaires, 6 carcinomes épidermoïdes, 3 mélanomes, 2

naevus, 1 papillome, 1 cancer de la peau sans précision. Un lien «possible» avec le Protopic® a été retenu dans la majorité des cas (n=13). Dans 1 cas, l'imputabilité a été exclue et dans 4 autres observations, l'imputabilité n'a pas pu être évaluée.

- 23 observations de cancers autres que lymphomes et cancers cutanés. Une imputabilité « possible » a été attribuée au Protopic® dans 7 cas : 2 sarcomes de Kaposi, 2 cancers de la langue, 1 leucémie myéloïde chronique, 1 tumeur de la face et 1 cancer du testicule. Les cancers rapportés plus d'une fois sont : leucémie (6 cas), cancer du sein (3 cas), cancer des testicules (3 cas), sarcome de Kaposi (2 cas), cancer de la langue (2 cas).

Au 29 septembre 2010, 5872 patients ont été inclus dans l'étude APPLES dont 52 en France. Trois observations de cancer (1 tumeur spinale, 1 tumeur cérébrale et 1 leucémie myéloïde chronique) ont été rapportées dans cette étude.

3.4 - Données de la littérature

Aucun résultat nouveau issu d'études de carcinogénicité et de photocarcinogénicité chez l'Animal n'a été publié depuis 2008. Les signaux de risque de cancer retrouvés chez l'Animal sont toujours discutés et les arguments évoqués demeurent inchangés : données animales non transférables chez l'homme et conditions expérimentales (modèle animal génétiquement modifié, dose élevée de tacrolimus) très différentes de l'utilisation recommandée chez l'Homme (Ring J et al¹).

Concernant les données cliniques, les publications sont discordantes. Certains auteurs alertent sur un risque possible (Weischer M et al.², Langeland T.³, alors que d'autres comme la firme pharmaceutique sont rassurants quant à l'utilisation du Protopic® (McNeill AM et al.⁴, Arellano et al.⁵), s'appuyant notamment sur le faible passage systémique de tacrolimus par voie cutanée, sur un risque plus élevé de présenter un cancer chez un patient souffrant d'une dermatite atopique sévère et sur l'augmentation des lymphomes ces dernières années dans la population générale.

Depuis 2008, trois études majeures ont été publiées : Hui RL et al.⁶, Schneeweiss et al.⁷ et Arana et al.⁸. Il s'agit d'études observationnelles rétrospectives sur des cohortes extraites de bases de remboursement américaines.

Hui RL et al. ont publié les résultats du suivi d'une cohorte rétrospective de 953 064 patients exposés ou non aux inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus et pimécrolimus). Après ajustement sur l'âge et le genre, tous cancers confondus, il n'existe pas de différence entre les 2 populations. Cependant, un risque augmenté de survenue de lymphomes T a été mis en évidence pour les patients traités par tacrolimus, sans qu'il y ait toutefois de différence significative de risque entre le tacrolimus et le pimécrolimus en raison d'un chevauchement des intervalles de confiance de l'estimation du risque relatif pour ces médicaments :

- après ajustement sur l'âge et le sexe et revue systématique des dossiers médicaux : RR = 5,44 [2,51-11,79, p<0,0001] pour le tacrolimus et RR = 2,32 [0,89-6,07, p=0,086] pour le pimécrolimus ;
- après ajustement supplémentaire en tenant compte de co-variables : RR = 3,13 [1,41- 6,94, p=0,005] pour le tacrolimus et RR = 1,86 [0,71-4,87, p=0,204] pour le pimécrolimus.

L'étude Arana et al montre une augmentation du risque de lymphome T chez les patients traités par tacrolimus topique (OR ajusté = 5,38 [2,04 – 14,20]).

L'étude de Schneeweiss et al. montre une augmentation du risque de lymphome aussi bien chez les patients traités par tacrolimus topique que par pimécrolimus topique ou dermocorticoïde.

3.5 – Discussion

Près de la moitié des cas (49%) de cancer rapportés avec le tacrolimus topique concerne des lymphomes. En France, 4 cas de lymphomes cutanés ont été rapportés. Compte tenu de la faible incidence de cette pathologie en population générale (de l'ordre de 0,5 cas pour 100 000 personnes) et du nombre relativement faible de patients

¹ Ring J et al. The US FDA 'Black Box' warning for topical calcineurin inhibitors. Drug Saf 2008 ; 31: 185-198

² Weischer M et al. Calcineurin inhibitors and rapamycin : cancer protection or promotion ? Exp Dermatol 2007; 16: 385-393

³ Langeland T. Topical use of tacrolimus and squamous cell carcinoma on the penis. Br J Dermatol 2005; 152: 176-198

⁴ Weischer M et al. Calcineurin inhibitors and rapamycin : cancer protection or promotion ? Exp Dermatol 2007; 16: 385-393

⁵ Arellano FM et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2007; 127: 808-816

⁶ Hui RL et al. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. Ann Pharmacother 2009; 43: 1956-1963

⁷ Schneeweiss S et al. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. Dermatology 2009; 216: 7-21

⁸ Arana A et al. Lymphoma among patients with atopic dermatitis treated with topical corticosteroids (TCS) and/or topical calcineurin inhibitors (TCIs). Annual meeting of the international Society for Pharmacoepidemiology. Brighton, UK 2010b

exposés au tacrolimus pommade, ce chiffre suggère une surveillance efficace de cet effet indésirable et montre l'intérêt de la collaboration avec le GFELC.

Cependant, ces cas soulèvent le problème du diagnostic différentiel entre la dermatite atopique et le lymphome cutané et les difficultés à documenter les observations.

Les études pharmaco-épidémiologiques ont évalué le risque de lymphomes associé à la prise d'inhibiteurs de la calcineurine sous forme topique. Les résultats portent essentiellement sur les lymphomes T pour lesquels une possible association avec ces médicaments est suggérée. Ces études présentent souvent des limites méthodologiques : biais protopathique, nombre limité de cas, facteurs de confusion, courte durée de suivi. Cependant, ces résultats posent la question de la sécurité d'emploi du tacrolimus pommade, en particulier pour le risque de lymphomes T.

4 – Au niveau européen

L'étude de Hui et al a été portée à la connaissance du pays rapporteur, l'Irlande, qui a demandé à la firme une revue de l'ensemble des données de la littérature et des notifications spontanées. En juin 2011, le groupe de travail européen de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Working Party) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a conclu, au vu des limites méthodologiques des études déjà évoquées ci-dessus et des données limitées des notifications spontanées, qu'une association entre le tacrolimus topique et le risque de lymphome ne peut être établi.

Il a été demandé à la firme de proposer des actions afin de limiter le biais protopathique et de renforcer les mesures de minimisations.

5 – Données d'utilisation en France

Les données d'utilisation 2010 extraites de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) montrent :

- une prescription par des médecins généralistes (5,8% pour le Protopic 0,03%, 10,3% pour le Protopic® 0,1%)
- des délivrances de Protopic® 0,1% chez des patients âgés entre 2 ans et 15 ans (7,7%) alors que cette formulation est réservée à l'adulte et l'adolescent (16 ans et plus).

6 – Conclusions et propositions du rapporteur

Les données disponibles ne permettent pas d'écarter un risque augmenté de lymphomes T chez les patients traités par Protopic®.

Le rapporteur propose de poursuivre le suivi national, d'informer les professionnels de santé sur le bon usage de ce médicament et sur les risques de lymphomes liés à son utilisation, de restructurer le RCP (réunir toutes les informations portant sur les risques de cancer dans la rubrique « Mises en garde » et intégrer les lymphomes et cancers cutanés rapportés après la mise sur le marché dans les troubles cutanés de la rubrique « Effets indésirables »), de restreindre l'indication à la dermatite atopique sévère chez l'adulte (la restriction chez l'enfant se pose au vu du SMR faible) et de suivre les données de remboursement. Ces propositions seront portées à la connaissance de l'Irlande, pays rapporteur.

7 – Présentation du laboratoire

Le laboratoire a exposé une synthèse des résultats concernant les récentes études pharmaco-épidémiologiques. Les données de pharmacocinétique du tacrolimus pommade montrent une faible exposition systémique comparativement à la forme orale. Lorsqu'elle est mesurable, celle-ci est transitoire. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique. Au fur et à mesure de la guérison de la dermatite atopique, le tacrolimus passe moins dans le sang et reste dans la peau.

8 – Discussion et conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance du 05 avril 2011

Les données présentées ne renseignent pas sur le contexte de l'utilisation du Protopic® (traitement d'entretien, curatif) et soulèvent le problème du diagnostic différentiel entre la dermatite atopique et le lymphome cutané.

Les membres du Comité Technique de Pharmacovigilance ont exprimé leur inquiétude face aux résultats de l'étude de Hui et al. qui montrent un risque augmenté de survenue de lymphomes T pour les patients traités par tacrolimus topique. Il a été demandé de rapporter ces préoccupations au pays rapporteur (Irlande) et de demander de ré-évaluer le bénéfice/risque au niveau européen. La question du contexte d'utilisation du Protopic® (traitement curatif, entretien) a été aussi posée. Des compléments d'informations sur les données d'utilisation, une estimation du nombre de patients traités en France et une comparaison entre incidence attendue des lymphomes T cutanés dans la population générale et incidence observée chez les patients atteints de dermatite atopique sévère traités par Protopic® ont été demandés. Une nouvelle information auprès des prescripteurs a été envisagée.

9 – Discussion et conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Il a été rappelé que la dermatite atopique peut avoir une forte répercussion sur la vie sociale, professionnelle, et scolaire des patients.

Les cliniciens constatent une dérive des prescriptions, probablement en raison d'une «corticophobie» croissante ou dans des « dermatoses » qui ne réagissent pas aux corticoïdes. Protopic® 0,1% apparaît très efficace dans le traitement de l'eczéma de la tête et du cou, contrairement au Protopic® 0,03%. Aussi, si une évaluation du rapport bénéfice/risque devait être engagée, les membres recommandent de la porter sur le Protopic® 0,03%.

La difficulté de diagnostic différentiel entre la dermatite atopique et le lymphome cutané a été confirmée par les cliniciens. Il est d'autant plus difficile à établir dans la forme débutante de la maladie. La mise en place d'une biopsie systématique avant la mise sous traitement n'est pas possible en pratique. Les membres proposent dans ces conditions de retravailler les critères de diagnostic de la dermatite atopique retenus dans ce suivi, d'impliquer plus activement les prescripteurs dermatologues et pédiatres dans cette surveillance via les sociétés savantes dans le cadre d'une collaboration avec le CRPV Centre Midi-Pyrénées comme cela est actuellement le cas avec le GFELC.

Le quorum n'étant pas réuni, le dossier sera rediscuté et voté à la prochaine séance du 24 janvier 2012.