

## RAPPORT PRELIMINAIRE SUR L'UTILISATION DE LA MEPACRINE CHEZ 20 PATIENTS AYANT UN DIAGNOSTIC DE MALADIE DE CREUTZFELDT JAKOB CLINIQUEMENT PROBABLE

### Contexte général

L'émergence d'un nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) dû à l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a donné un nouvel essor à la recherche thérapeutique sur les maladies à prions. Très schématiquement, la recherche de solutions thérapeutiques se développe dans deux directions. Partant des connaissances sur la protéine prion, certaines équipes cherchent à inventer et produire de nouvelles molécules pouvant empêcher ou ralentir le développement de la maladie (par exemple des anticorps). D'autres reprennent, de manière systématique, l'étude des molécules ou médicaments existants et recherchent leur activité potentielle contre le prion. Dans cette stratégie dite de 'criblage thérapeutique' et compte tenu de l'accumulation intra-cérébrale de la protéine prion anormale en cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), ce sont exclusivement les molécules connues pour atteindre le cerveau (capable de passer la barrière hémato-encéphalique) qui sont étudiées.

Qu'il s'agisse de molécules innovantes ou de molécules déjà connues, la première phase de la recherche est d'évaluer *in vitro* l'efficacité du produit sur des cellules infectées par un prion pathologique, par exemple l'agent de la tremblante du mouton. Si cette première étape donne des résultats positifs, l'expérimentation se poursuit habituellement par des études *in vivo*, consistant à évaluer l'efficacité et la toxicité de la molécule sur des animaux (le plus souvent des souris) infectés par une souche de prion. Si cette phase est positive, les premiers essais chez l'homme sont envisagés.

Les résultats de l'étude systématique *in vitro* de différentes molécules dont la quinacrine (mépacrine en France), réalisée par l'équipe de S. Prusiner, ont été publiés en juin 2001. Quelques semaines plus tard, la presse grand public a fait état d'une amélioration observée chez une jeune femme britannique atteinte de vMCJ traitée par la mépacrine. Cependant cette jeune patiente est décédée depuis et ce cas n'a pas, à ce jour, fait l'objet de publication dans une revue scientifique.

Compte tenu des premiers résultats des études *in vitro*, de l'évolution inexorable des formes de MCJ et dans l'attente de la mise en œuvre d'essais thérapeutiques qui requiert un certain délai d'élaboration, une mise à disposition de la mépacrine a été autorisée en France dès août 2001 pour les patients les plus graves (MCJ probable), après discussion avec les associations représentant les familles de personnes atteintes de MCJ.

### La procédure d'autorisation temporaire d'utilisation de la mépacrine en France

La mépacrine est un anti parasitaire dérivé acridinique qui a été utilisé dans le traitement du paludisme.

Ce médicament, fourni en France par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris (PCH-APHP), était commercialisé dans de nombreux pays dans les années 70, mais ne bénéficie plus d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en France ni dans d'autres pays.

Sa mise à disposition a été décidée dans le cadre de la procédure exceptionnelle d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) pour des patients nommément désignés.

Une lettre d'information sur la mise en place de l'ATU a été adressée par l'Afssaps à plus de 200 neurologues hospitaliers. Afin d'assurer des conditions d'utilisation standardisées et un suivi clinique et biologique mensuel des patients, l'Afssaps et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) ont élaboré conjointement une fiche d'information thérapeutique, un protocole d'utilisation thérapeutique et un cahier de suivi destinés aux prescripteurs de mépacrine qui fixent les modalités de traitement, de surveillance et de recueil des données (cf. annexes 2 et 3). Le cahier de suivi comportait notamment différentes échelles d'évaluation de l'état

neurologique, dont le score de Rankin, et des troubles cognitifs, dans le but d'essayer d'évaluer l'efficacité du traitement.

L'unité 360 de l'INSERM fut chargée de centraliser les données et de les analyser, en collaboration avec l'Afssaps. Le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance a validé les notifications d'effets indésirables, et le Centre Régional de Pharmacovigilance de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière a centralisé et analysé toutes les informations sur les effets indésirables éventuellement attribuables à la mépacrine.

Il est important de souligner que l'ATU n'a été accordée que pour des patients ayant un diagnostic clinique de MCJ probable tel que défini par les critères du réseau européen EuroCJD (cf annexe 1). Les critères EuroCJD permettent de porter un diagnostic de i) suspicion de MCJ, ii) MCJ possible, ou iii) MCJ probable, en fonction de données cliniques qui varient selon le type de MCJ (examen neurologique, électroencéphalogramme, dosage de la protéine 14.3.3 dans le liquide céphalo-rachidien, examen cérébral IRM, biopsie d'amygdale). Une validation de ces critères, portant sur 236 cas de MCJ sporadique survenus en France entre 1991 et 1997, a montré que, lorsque les critères cliniques de MCJ probable sont réunis, l'examen post-mortem confirme le diagnostic de MCJ dans près de 100% des cas. En revanche, l'autopsie montre que 35% des MCJ cliniquement possible et 40 % des suspicions de MCJ ne sont pas confirmés comme des MCJ. Ces résultats expliquent pourquoi les ATU n'ont été accordées qu'aux seuls patients présentant les critères de MCJ probable, afin d'être sûr de ne traiter que des cas de MCJ. Ces critères ont tous été validés, patient par patient, par l'Afssaps lors de la demande de chaque ATU.

### **Malades inclus dans l'ATU**

Ce rapport préliminaire porte sur les 20 premiers malades ayant été traités par mépacrine. Pour ces malades, correspondant à des ATU accordées entre la mi-août et la fin octobre 2001, on dispose d'un suivi moyen de 2 mois à la date de ce bilan. Au cours de cette période, une ATU a été accordée pour cinq autres malades, qui n'ont finalement pas été traités par mépacrine (décès avant le début du traitement, refus de la famille).

Sur les 20 ATU octroyées, plus de la moitié ont été délivrées dans les deux semaines suivant la mise en place de la procédure. Par la suite, le nombre mensuel de demandes a été d'environ 5 à 6. Cette répartition dans le temps peut s'expliquer assez facilement par l'épidémiologie de la MCJ. Il y a chaque année en France une centaine de décès par MCJ, toutes formes confondues. La durée moyenne d'évolution de la maladie (intervalle entre premiers signes et décès) étant de quelques mois, le nombre de cas vivants et éligibles au traitement (MCJ cliniquement probable) à un instant donné (cas prévalents) est plus faible que le nombre total annuel de cas déclarés de MCJ. On peut donc penser que le pic observé dans les deux premières semaines de mise en place de l'ATU correspond à la mise sous traitement des cas prévalents de MCJ probable, les inclusions correspondant ensuite aux nouveaux cas, incidents, de MCJ probable.

Sur la base du diagnostic de MCJ probable, toutes les formes de MCJ sont représentées dans ce groupe de malades :

13 cas de MCJ sporadique (âge moyen : 67 ans, intervalle moyen entre début de la maladie et traitement par la mépacrine : 7 mois)

4 cas de MCJ iatrogène due à un traitement par hormone de croissance extractive (âge : 29, intervalle entre début de la maladie et traitement : 18 mois).

2 cas de forme génétique : une insomnie fatale familiale et une MCJ génétique (âges : 19 et 45 ans, intervalles entre début de la maladie et le traitement : 6 et 9 mois)

1 cas de vMCJ (âge : 36 ans, intervalle entre début de la maladie et le traitement : 13 mois).

Au démarrage du traitement par la mépacrine, les patients étaient, à de rares exceptions près, à un stade très avancé, voire terminal, de la maladie. En effet, l'intervalle moyen entre les premiers signes et le décès est de 6 mois dans la MCJ sporadique, 12 à 18 mois dans la MCJ iatrogène due à un traitement par hormone de croissance extractive, 12 à 18 mois dans le vMCJ. Au début du traitement par la mépacrine, six malades étaient dans le coma, onze étaient confinés au lit nécessitant 'nursing' et surveillance constants (score de Rankin égal à 6 (R6)), deux étaient incapables de marcher et de subvenir à leurs besoins (toilette, alimentation) sans aide (score de Rankin égal à 5 (R5)) et un seul présentait des symptômes de sévérité modérée (score de Rankin égal à 3 (R3)).

La quasi totalité de ces malades a été traitée aux doses recommandées dans le protocole l'utilisation thérapeutique (300 mg/jour).

### **Evolution clinique des malades traités**

A la date de rédaction de ce rapport, les cahiers de suivi transmis à l'unité 360 de l'INSERM permettent de décrire l'évolution des 20 premiers patients traités par la mépacrine:

**\* quatorze des patients traités sont décédés** (état au début du traitement: 5 comas, 8 R6, 1 R5). L'intervalle entre le début du traitement et le décès varie de 1 semaine à 3 mois. Pour deux de ces malades, l'aggravation a conduit à arrêter la mépacrine quelques semaines avant le décès.

**\* Sur les six patients vivants**, quatre étaient encore traités par la mépacrine à la date du rapport. L'état de 3 de ces 4 patients était stable, avec des scores de Rankin restant à R5-R6 ; le 4<sup>ème</sup> malade s'était aggravé, passant de R3 à R5. Les deux autres patients vivants (état initial: coma pour l'un R6 pour l'autre) n'étaient plus traités, en raison d'un "effet indésirable hépatique" pour l'un et en l'absence d'amélioration' pour l'autre.

### **Bilan préliminaire des effets indésirables de la mépacrine**

Des anomalies hépatiques ont été signalées pour cinq des patients traités. Dans deux cas, elles ont motivé l'arrêt de traitement ; une seule de ces anomalies peut être considérée comme grave, mais sa cause est probablement non médicamenteuse.

Ces atteintes hépatiques pourraient être expliquées par l'état de précarité des patients, la présence de nombreux autres médicaments, une cause non médicamenteuse d'hépatite ou éventuellement, comme un effet de la mépacrine. Il faut toutefois noter que les atteintes hépatiques sous mépacrine qui ont été publiées ont des présentations cliniques différentes de celles rapportées ici.

Parmi les autres événements rapportés, on note une intolérance digestive, une urticaire, et une crise convulsive, ce dernier événement étant probablement une manifestation de la maladie.

### **Conclusion de cette analyse préliminaire**

Il convient de rappeler que l'ATU ne remplissant pas tous les critères méthodologiques d'un essai thérapeutique et notamment en termes d'inclusion/exclusion, suivi des patients et exploitation des données, les résultats de cette cohorte doivent être relativisés, même s'ils fournissent des premières informations à prendre en compte pour un éventuel développement futur.

Au plan de l'efficacité, cette analyse préliminaire n'apporte aucun élément indiquant une possible efficacité de la mépacrine à la dose d'entretien de 300mg/jour dans le traitement à 2 mois de 20 patients atteints de MCJ cliniquement probable. Les données disponibles ne montrent aucune amélioration, même transitoire, chez aucun des malades. Plus des deux tiers des malades mis sous traitement sont décédés dans un délai de 1 semaine à 3 mois après le début du traitement. Sur les six

malades encore vivants à la date de cette analyse préliminaire, quatre sont traités par la mépacrine depuis plus de 2 mois sans aucune amélioration cliniquement décelable, et deux ne prennent plus de mépacrine.

Au plan de la tolérance, des événements médicaux, en particulier hépatiques sont survenus chez les malades traités par mépacrine. Sur la base des données disponibles, il ne semble pas que des effets nouveaux ou graves de ce traitement soient apparus dans le cadre de cette utilisation.

Compte tenu des données disponibles et des réserves quant à l'analyse que l'on peut en faire, il convient :

- de poursuivre la surveillance des patients actuellement traités  
- d'envisager la mise en place d'essais thérapeutiques pour le traitement de la MCJ. A ce titre, trois éléments importants pour les études thérapeutiques à venir ressortent clairement du premier bilan de l'ATU:

1. Le diagnostic de MCJ cliniquement probable ne peut être établi qu'après quelques semaines d'évolution de la maladie, alors que les malades souffrent déjà de troubles sévères. A ce stade, quel que soit le traitement qui pourrait être proposé, il est difficile d'espérer une amélioration sensible de l'état du malade, les lésions cérébrales étant irréversibles. Cependant, une stabilisation prolongée pourrait constituer une avancée thérapeutique très importante, car elle indiquerait une certaine efficacité du produit testé, et accélérerait la recherche thérapeutique. Seuls des essais comparatifs randomisés peuvent démontrer qu'un traitement a une efficacité sur l'évolution de la MCJ.
2. De même, seuls des essais comparatifs randomisés peuvent fournir une conclusion claire sur les risques (effets secondaires, événements indésirables graves) de ce traitement, leur intensité et leur fréquence.
3. Compte tenu des capacités actuelles de diagnostic de la MCJ, l'inclusion dans les études thérapeutiques sur la MCJ de malade qui, dans leur majorité, sont dans le coma ou dans un état extrêmement grave, pose un problème qui devrait conduire à une réflexion sur les critères d'inclusion dans un essai. Dans cette perspective, les données recueillies dans le cadre de la surveillance épidémiologique de la MCJ peuvent être ré-analysées dans le but de définir des critères plus précoces, mais conservant une valeur prédictive suffisante afin de permettre d'inclure des malades encore en bon état général dans de futurs essais thérapeutiques randomisés.

Ce bilan très provisoire, avec toutes les réserves précitées, n'apporte pas d'éléments en faveur d'une efficacité clinique de la mépacrine dans le traitement de la MCJ, chez des patients diagnostiqués cliniquement en MCJ probable.

Inserm U 360

CRPV de l'Hôpital La Pitié SAL Pétrière

Afssaps – Direction de l'Evaluation de Médicaments et Produits Biologiques

20 mars 2002

## ANNEXE 1 Critères EuroCJD de MCJ probable

- Pour les formes sporadiques, iatrogènes et génétiques, les critères de MCJ probable sont les suivants:

- 1) Démence d'apparition progressive
- 2) EEG typique ou présence de protéine 14.3.3 dans le LCR
- 3) Au moins deux des quatre catégories de signes cliniques suivants :
  - a) Myoclonies
  - b) Signes visuels ou cérébelleux
  - c) Signes pyramidaux ou extrapyramidaux
  - d) Mutisme akinétique

Le diagnostic de MCJ probable requiert la présence de ces 3 critères sauf pour les MCJ iatrogènes liées à l'hormone de croissance. Dans les formes iatrogènes liées au traitement par hormone de croissance, il n'y a habituellement ni EEG typique, ni présence de 14.3.3 dans le LCR, sauf parfois à la phase tout à fait terminale de la maladie. Le diagnostic de MCJ probable chez un patient ayant reçu de l'hormone de croissance extractive nécessite donc seulement que les critères 1 et 3 soient remplis.

- Pour le nouveau variant (vMCJ), les critères sont les suivants:

1. Trouble neuropsychiatrique progressif
2. Durée de la maladie supérieure à 6 mois
3. Pas d'autre diagnostic après les examens de routine
4. Pas d'antécédent iatrogène potentiel
5. Absence d'élément en faveur d'une forme génétique d'ESST
6. Au moins 4 des signes suivants :
  - a) Troubles psychiatriques précoces
  - b) Symptômes sensitifs douloureux persistants
  - c) Ataxie
  - d) Myoclonies, ou chorée, ou dystonie
  - e) Démence
7. Pas d'anomalie EEG typique de la MCJ sporadique
8. Hypersignaux bilatéraux caractéristiques dans les pulvinaux sur l'IRM
9. Présence de PrPres en immunocytochimie ET Western-blot à la biopsie d'amygdale

En l'absence de biopsie d'amygdale positive, le diagnostic de vMCJ probable nécessite la présence de TOUS les critères de 1 à 8 inclus.

En cas de biopsie d'amygdale positive (critère 9), seuls TOUS les critères de 1 à 5 inclus sont requis pour un diagnostic de vMCJ probable.

## ANNEXE 2 **INFORMATIONS THERAPEUTIQUES**

## ATU NOMINATIVE

### Mépacrine AP-HP 100 mg gélule et maladie de Creutzfeldt-Jakob

La mépacrine est un antiparasitaire dérivé acridinique.

#### 1. COMPOSITION, FORME ET PRESENTATION

Mépacrine AP-HP : gélules dosées à 100 mg sachets de 30 gélules.

Composition :

- dichlorhydrate de mépacrine dihydraté 100 mg
- silice colloïdale anhydre 3.33 mg
- cellulose microcristalline qsp 1 gélule N°1

#### 2. UTILISATION THERAPEUTIQUE

La mépacrine fait l'objet d'ATU nominative dans le traitement des patients atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob probable.

Il importe de rappeler que l'hypothèse d'une activité de la mépacrine dans la maladie Creutzfeldt-Jakob repose essentiellement sur les résultats d'une expérimentation sur des cellules de souris infectées par une souche de tremblante. En effet, actuellement, au plan clinique, aucune source fiable n'a encore confirmé l'amélioration qui aurait été observée chez une jeune patiente britannique qui serait atteinte de la nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et qui a été traitée par mépacrine.

#### 3. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie recommandée est

- le premier jour : 1000 mg répartis en 5 prises de 2 gélules à 100 mg toutes les 6 heures (H<sub>0</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>24</sub>).
- puis : 300 mg par jour, soit 3 prises de 1 gélule à 100 mg.

La durée du traitement n'est pas connue.

Il n'y a pas de donnée chez l'insuffisant rénal ou hépatique. Toutefois, il convient de tenir compte de l'élimination essentiellement rénale du produit et du risque d'accumulation.

Dans cette ATU, il est recommandé de ne pas associer en première intention mépacrine et chlorpromazine, ce qui rendrait difficile l'analyse des résultats obtenus chez les patients français et la synthèse des études préliminaires européennes. Toutefois, si le clinicien souhaite le faire, la posologie recommandée de chlorpromazine est de 600 mg / jour pendant une semaine (la première semaine du traitement).

#### 4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement doit être initié par un médecin hospitalier expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Une surveillance accrue sera effectuée en cas d'antécédents psychotiques ou de convulsions, d'hépatopathie ou de porphyrie intermittente (survenue possible d'accès aigu ou d'exacerbation).

Risque d'accident hémolytique chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD  
Psoriasis (aggravation possible)

Surveillance au cours du traitement :

- Surveillance des fonctions hépatiques à J15, J30 puis tous les mois ou à tout moment en cas de survenue de signe clinique. En cas d'augmentation des transaminases, une surveillance plus rapprochée (au minimum hebdomadaire) du bilan hépatique devra être effectuée et le traitement sera arrêté si les transaminases sont supérieures à 3N. Un bilan étiologique (au moins bilan viral) sera pratiqué.
  - **Surveillance de la numération formule sanguine et de la coagulation préalablement au traitement et tous les mois ou en cas de signe clinique.**
  - **Un électrocardiogramme sera pratiqué avant traitement, au 1<sup>er</sup> et au 6<sup>ème</sup> mois ou en cas de signe clinique.**
  - **Un examen ophtalmologique sera pratiqué avant traitement et tous les six mois.**

Compte tenu du risque de mutagénicité, du caractère corrosif et de la volatilité du produit, la manipulation du principe actif doit être réalisée sous hotte aspirante avec gants, masque et lunettes. L'ouverture des gélules est potentiellement dangereuse pour le manipulateur et devrait se faire selon le protocole de préparation des cytostatiques par un pharmacien.

## 5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Dans le cadre de l'ATU, le médecin traitant est libre d'associer à la mépacrine tous les traitements qu'il jugerait nécessaires. Tous les médicaments seront notés dans le cahier de suivi de l'ATU.

Les principales interactions connues avec la mépacrine concernent :

- l'association avec l'éthanol (effet antabuse)
- l'association aux corticostéroïdes (convulsions possibles)
- l'association à la primaquine (augmentation des concentrations plasmatiques de primaquine)
- l'association à l'aurothioglucose et aux antipaludéens de synthèse (risque hématologique accru).

## 6. UTILISATION AU COURS DE LA GROSSESSE

Mépacrine est contre-indiqué pendant la grossesse.

La mépacrine traverse le placenta. Le traitement a été associé à un cas d'hydrocéphalie et d'agénésie rénale.

## 7. EFFETS INDESIRABLES

Sont décrits les effets indésirables relevés lors de l'utilisation de la mépacrine dans les années 1970-80 pour le traitement des lupus (traitement prolongé et posologie usuelle de 100mg/jour). Des traitements courts ont aussi été utilisés mais pour des indications antiparasitaires, pneumologiques (pneumothorax, voie intrapleurale) et gynécologiques (stérilisation par voie transcervicale).

- Troubles digestifs : Diarrhée, nausées, vomissements.
- Atteintes hématologiques après plusieurs semaines de traitement : aplasie médullaire.

- Atteintes du système nerveux central : céphalées, sensations vertigineuses, cauchemars, convulsions
- Atteintes psychiatriques : hallucinations, délires, euphorie, irritabilité, épisodes psychotiques pouvant survenir en cours de traitement (même au début) ou après l'arrêt
- Atteintes cutanéomuqueuses :
  - coloration cutanée jaunâtre, survenant au début du traitement et réversible à l'arrêt (fluorescence sous UV),
  - pigmentation ardoisée palatine et unguéale
  - éruptions eczématiformes fréquentes
  - éruptions lichénoïdes pouvant nécessiter l'arrêt du traitement
- Atteintes hépatiques: cytolyse hépatique
- Atteintes ophtalmologiques (en cas de traitement très prolongé) : œdème de la cornée, dépôts cornéens, rétinopathie
- Effet antabuse en cas d'association avec de l'alcool.

## 8. PHARMACODYNAMIE

Activité intercalante :

- action intercalante entre les paires adjacentes de l'ADN
- inhibition de la transcription de l'ARN. La mépacrine inhibe la transcription de l'ARN par son action intercalante entre des paires de base adjacentes (action antiparasitaire)

Inhibition de la phospholipase A2 entraînant une inhibition de la synthèse des leucotriènes et des cyclooxygénases. De plus, elle diminue la synthèse des PGE2 de façon dose dépendante. Ce mécanisme d'action interfère avec le système des récepteurs NMDA/AMPA-GABA.

La mépacrine possède une activité quinidine-like, et une action inotrope négative modérée.

Action sur les mitochondries : la mépacrine interfère avec les complexes transporteurs d'électron dans les mitochondries.

## 9. PHARMACOCINETIQUE

Après administration orale, la mépacrine est rapidement absorbée au niveau du tractus digestif. Le pic de concentration plasmatique est atteint après 8 à 12 heures.

La fixation de la mépacrine aux protéines plasmatiques est élevée (80 à 90 %).

Le volume de distribution est important (environ 620 l / kg).

Une large proportion est rapidement accumulée au niveau du foie, de la rate, des reins et des capillaires pulmonaires. Il existe également une diffusion au niveau de la peau, des ongles, des cheveux. Les concentrations dans le LCR peuvent atteindre 1 à 5 % des concentrations plasmatiques. Des concentrations plus faibles sont retrouvées au niveau du cœur, des muscles squelettiques ainsi que dans le lait maternel.

La quinacrine est métabolisée sous forme de dérivés phénoliques ou diphenylamines O substitués. Seul l'isomère D est métabolisé. Ce métabolisme est très faible.

L'élimination est lente du fait de l'importante accumulation tissulaire. La demi-vie d'élimination varie de 5 à 14 jours.

La mépacrine est excrétée essentiellement sous forme inchangée dans les urines (moins de 11 % par jour). Elle apparaît dans les urines environ 1,5 heures après la prise et reste détectable deux mois après la fin du traitement. Une faible proportion est excrétée sous forme de dérivés phénoliques ou de diphenylamines O-substituées.

De faibles quantités sont excrétées sous forme inchangée dans la bile, les fèces et la salive.

## **10. SECURITE PRECLINIQUE**

Les études de toxicité précliniques montrent que les principaux organes cibles sont le système nerveux central (sommolence, hallucinations, diminution du seuil épileptogène, convulsions) , le système respiratoire, l'œil. La toxicité par voie orale chez le rat et le singe est comparable à celle de la chloroquine (toxicité cardiaque, par analogie à la chloroquine). Chez le singe, à la dose de 15 mg / kg, des chocs anaphylactiques ont été rapportés.

La mépacrine est un puissant mutagène et possède une action corrosive et sclérosante sur les muqueuses et tissus conjonctifs.

Une action cancérogène est démontrée par voie intrapéritonéale ; il n'y a pas d'étude par une autre voie.

Il n'y a pas d'étude de tératogénèse disponible mais un test de malformations morphologiques positif sur l'embryon murin.

## **11. SURDOSAGE**

Bien que des adultes aient survécu à une prise orale allant jusqu'à 25 g de dichlohydrate de mépacrine, un décès a été rapporté après administration intra-duodénale d'une dose de 6,8 g réalisée par erreur lors du traitement d'un teniasis.

Les signes de l'intoxication aiguë sont par ordre de fréquence décroissante :

- troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées,
  - convulsions,
  - arythmies pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque,
  - collapsus cardio-vasculaire avec hypotension, état de choc,
  - dépression respiratoire.
- Le traitement symptomatique est à instaurer en urgence.

## **12. CONTEXTE D'ATU NOMINATIVE**

Disponible dans les seules pharmacies hospitalières.

Fabriqué et distribué par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris (7 rue du Fer à Moulin ; BP 9 ; 75221 Paris cedex 05).

## ANNEXE 3

### Modalités de traitement et de suivi Mépacrine et MCJ

Le schéma thérapeutique recommandé est celui proposé par le Docteur RSG Knight (équipe du Professeur RG Will) aux équipes du réseau EuroCJD le 15/08/01. La posologie recommandée est :

- le premier jour : 1000 mg répartis en 5 prises de 2 gélules à 100 mg toutes les 6 heures (H<sub>0</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>24</sub>).
- puis : 300 mg par jour, soit 3 prises de 1 gélule à 100 mg.

La durée du traitement n'est pas connue.

La mépacrine peut être administrée pendant plusieurs mois si aucun effet indésirable sévère ne survient. La décision d'interrompre le traitement quelle qu'en soit la raison (effet indésirable, absence d'amélioration, ou tout autre raison) relève du clinicien.

Dans cette ATU, il est recommandé de ne pas associer en première intention mépacrine et chlorpromazine, ce qui rendait difficile l'analyse des résultats obtenus chez les patients français et la synthèse des études préliminaires européennes.

Le traitement doit être initié par un médecin hospitalier expérimenté dans la prise en charge de la maladie. Compte tenu de la pathologie, il n'existe pas de contre-indication réelles au traitement néanmoins, une surveillance doit être effectuée en cas d'antécédents psychotiques ou de convulsions, d'hépatopathie ou de porphyrie intermittente (survenue possible d'accès aigu ou d'exacerbation). De plus, un risque d'accident hémolytique chez les sujets porteurs d'un déficit en G6PD et un risque d'aggravation du psoriasis existent.

La surveillance recommandée au cours du traitement est la suivante :

- Surveillance des fonctions hépatiques à J15, J30 puis tous les mois ou à tout moment en cas de survenue de signe clinique. En cas d'augmentation des transaminases, une surveillance plus rapprochée (au minimum hebdomadaire) du bilan hépatique doit être effectuée et le traitement sera arrêté si les transaminases sont supérieures à 3N. Un bilan étiologique (au moins bilan viral) sera pratiqué.
- Surveillance de la numération formule sanguine et de la coagulation préalablement au traitement et tous les mois ou en cas de signe clinique.
- Un électrocardiogramme est pratiqué avant traitement, au 1<sup>er</sup> et au 6<sup>ème</sup> mois ou en cas de signe clinique.
- Un examen ophtalmologique est pratiqué avant traitement et tous les six mois.