

Saint-Denis, le 26/09/2006

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(Compte rendu de la réunion du mardi 20 juin 2006)**Etaient présents :****Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)
M. ANDREJAK (vice-président)
Mme CASTOT (Représentante du Directeur Général de l'Afssaps, membre de droit)
M. VERNOIS (Représentant du Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, membre de droit)
Mme AUTRET-LECA
M. BONNETERRE
M. BOULU
Mme BRUNET
M. CARLIER
Mme MIREMONT suppléante de Mme COSTAGLIOLA
M. DOUARD
M. BOUR suppléant de M. ESCHALIER
Mme FOURRIER-REGLAT
M. GIROUD
M. IMBS
M. JACQUES
Mme JEAN-PASTOR suppléante de Mme JOLLIET
Mme JOUAN-FLAHAUT
Mme LAINE-LESSAC
Mme LEMER MALLE
M. MERLE
M. MONTASTRUC
M. MUNERA
M. SCHMITT
Mme LILLO-LE LOUET suppléante de Mme SGRO
M. VIAL

Laboratoires

ASTRA ZENECA

Intitulé du dossier : suivi national de la sécurité d'emploi de la rosuvastatine : actualisation

BAXTER

Intitulé du dossier : enquête officielle sur les atteintes rénales sous immunoglobuline IV

BIOGARAN

Intitulé du dossier : présentation des conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du buflomédil (formes orale et injectable)

CEPHALON France :

Intitulé du dossier : présentation des conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du buflomédil (formes orale et injectable)

CETONIA représentant G GAM et SANDOZ

Intitulé du dossier : présentation des conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du buflomédil (formes orale et injectable)

EG LABO :

Intitulé du dossier : présentation des conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du buflomédil (formes orale et injectable)

LFB

Intitulé du dossier : enquête officielle sur les atteintes rénales sous immunoglobuline IV

MERCK GENERIQUES

Intitulé du dossier : présentation des conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du buflomédil (formes orale et injectable)

RPG

Intitulé du dossier : présentation des conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du buflomédil (formes orale et injectable)

SUBSTIPHARM

Intitulé du dossier : présentation des conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du buflomédil (formes orale et injectable)

TEVA

Intitulé du dossier : présentation des conclusions du groupe cardiologie sur les données d'efficacité du buflomédil (formes orale et injectable)

ZLB BEHRING

Intitulé du dossier : enquête officielle sur les atteintes rénales sous immunoglobuline IV

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt important a été déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 20 juin 2006. Monsieur IMBS, ayant fait partie du comité scientifique de l'essai clinique multicentrique international contrôlé contre placebo sur le buflomédil (FONZYLANE®), est sorti de la séance lors du traitement du dossier de présentation des résultats de l'étude LIMB sur l'efficacité du buflomédil.

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU PROCES VERBAL DE LA SEANCE DU 16 MAI 2006	4
II - EXPOSITION IN UTERO AU DIETHYLSTILBESTROL ET COMPLICATIONS NEURO-PSYCHIATRIQUES A LA POST-ADOLESCENCE	5
III - PRESENTATION DES CONCLUSIONS DU GROUPE CARDIOLOGIE SUR LES DONNEES D’EFFICACITE DU BUFLOMEDIL (FORMES ORALE ET INJECTABLE).....	8
IV - SUIVI NATIONAL DE LA SECURITE D’EMPLOI DE LA ROSUVASTATINE : ACTUALISATION.....	9
V - ENQUÊTE OFFICIELLE IMMUNOGLOBULINES HUMAINES : ATTEINTES RÉNALES.....	12

I – ADOPTION DU PROCES VERBAL DE LA SEANCE DU 16 MAI 2006

Le compte-rendu de la séance du 16 mai 2006 a été adopté avec les modifications suivantes :

Page 7 : **II – POINT CONCERNANT LA DEMANDE DE MODIFICATION DE L'INFORMATION DE LASILIX® (FUROSEMIDE) ET SA CONTRE-INDICATION EN CAS D'ALLERGIE AUX SULFAMIDES**

- Ligne 50 : Supprimer « de tous les sulfamides » après « entre les sulfamides »
- Ligne 51 : Ajouter « entre les sulfamides antibactériens » après « mention d'interaction »

Page 8 : **III – ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES OBSERVES AVEC LES SPECIALITES CONTENANT DE LA DIACERHEINE (ART®50, ZONDAR®)**

- Ligne 17 : Remplacer « La diacérhéine est une molécule de structure anthraquinonique qui posséderait une activité anti-inflammatoire modérée mais dont l'action est différée de 1 à 2 mois avec un effet rémanent. » par « La diacérhéine est une molécule de structure anthraquinonique qui posséderait une activité anti-inflammatoire modérée. L'action est différée de 1 à 2 mois avec une durée de rémanence. »

Page 9 :

- Ligne 58 : Supprimer « , indiquant que le produit disponible en Italie contenait plus d'impuretés que celui commercialisé en France » après « composition »

II - EXPOSITION IN UTERO AU DIETHYLSTILBESTROL ET COMPLICATIONS NEURO-PSYCHIATRIQUES A LA POST-ADOLESCENCE

1. Introduction

Nom commercial	DISTILBENE®
DCI	diéthylstilboestrol
Formes pharmaceutiques	comprimé
Classe pharmacologique	Œstrogène (hormone)
Procédures d'enregistrement	nationale
Titulaire de l'AMM	Gerda

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 07 février 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande de : Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : INSERM U378, CRPV de Toulouse

Le sujet a été introduit par un rappel des différentes étapes qui ont jalonné la gestion du dossier des complications de l'exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (DES).

2. Conséquences de l'exposition *in utero* au DES

Le responsable du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse a tout d'abord fait un rappel historique concernant l'utilisation du DES. Le DES est un xéno-estrogène, largement prescrit au cours de la grossesse en France entre 1964 et 1972, puisque l'exposition à cette époque a été estimée à 1 grossesse sur 200, ce qui représente 160 000 grossesses exposées. L'indication du DES en France jusqu'en 1975 était « Traitement curatif ou préventif des menaces d'avortement tardif ou d'accouchement prématuré », mais également des incidents et complications de la grossesse, voire même comme adjuvant favorisant le bon déroulement de toute grossesse. La suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obstétricale a été prononcée en 1976-77 en France (1971 aux Etats-Unis). Actuellement, seule persiste une indication dans le cancer de la prostate.

Les premières études cliniques sur l'utilisation du DES dans la menace d'avortement mettent en évidence, dès les années 50, l'inefficacité du DES. La mise en évidence de complications chez l'enfant exposé *in utero* au DES sera plus tardive, en 1970.

Parmi ces complications, les conséquences les mieux connues sont génito-urinaire (en particulier, l'adénocarcinome à cellules claires du vagin) et la reproduction à la deuxième génération (G2).

L'éventualité d'un retentissement neuro-psychiatrique sur G2 a été évoquée en janvier 1999, date à laquelle un praticien avait soulevé le problème auprès de l'Affsaps.

Les données bibliographiques sur les conséquences sur le développement du SNC mettent en évidence :

- des effets cellulaires.¹

Les estrogènes se lient à un récepteur neuronal au niveau du cortex et du système limbique, et modulent la croissance axonale, dendritique, la synaptogénèse et la myélinisation, mais également l'expression des gènes déterminant le phénotype neuronal. Il est aussi établi que la concentration en estrogènes du SNC fœtal détermine le degré de féminisation/masculinisation. Les estrogènes physiologiques, fortement liés à une protéine de transport (SHBG), ont peu d'effet sur les neurones fœtaux et sont métabolisées en estrones. Les xéno-estrogènes peuvent entraîner une imprégnation massive car ils sont plus affins pour les récepteurs neuronaux que pour les protéines-porteuses.

- des effets comportementaux puisqu'ils peuvent moduler la latéralisation cérébrale, l'identité de genre (pas de conclusion définitive) et leur rôle éventuel dans le développement de pathologies psychiatriques.

Trois types de troubles psychiatriques ont plus particulièrement été étudiés. Vessey en 1983 a étudié rétrospectivement la survenue de troubles dépressifs chez 660 enfants exposés dans les années 50 *in utero* soit au DES soit à un placebo². Ces troubles sont 2 fois plus fréquents dans un des 2 groupes (probablement

¹ Ann. Med. Psychol. 2000; 158, 105-17

Mol. Cell. Endocrinol. 2006; 254-5, 187-201

² Br. J. Obstet. Gynaecol. 1983; 90, 1007-1017

celui recevant le DES, mais le code de randomisation a été perdu). Depuis, plusieurs études ont abouti à des résultats contradictoires avec souvent une méthodologie discutable et un trop petit nombre de sujets exposés³. A l'inverse, pour certains auteurs (Stahl en 1998, Ghika et Vingerhoets en 2002 et Cutter en 2003)⁴, les estrogènes pourraient être neuro-protecteurs par le biais d'actions multiples telles que neurotrophiques, antioxydantes, antiapoptotiques, antiinflammatoires ou glucotopes. Les données sont essentiellement des données *in vitro*, sans ou avec peu d'évidence clinique. De plus, ces résultats sont observés chez l'adulte et ne préjugent pas des résultats obtenus sur cerveau fœtal.

Le deuxième type de troubles comportementaux évoqués avec DES sont les troubles de conduites alimentaires. Vessey² en 1983 et Gustavson⁵ en 1991 mettent en évidence un excès d'anorexie/boulimie chez les enfants exposés *in utero* au DES.

Enfin, une seule étude, Katz⁶ en 1987, fait état de 4 cas de troubles psychotiques chez des sujets exposés *in utero* au DES.

En conclusion, il existe quelques plausibilités biologiques chez l'animal, mais l'évidence clinique reste ténue, en raison de l'existence de facteurs confondants tels que les complications somatiques du DES ou la survenue d'événements familiaux graves (deuil, cancérophobie).

3. « Exposition prénatale au DES et troubles psychiatriques à l'adolescence et à l'âge adulte ».

Cette étude, réalisée par l'Unité 378 de l'INSERM et financée par l'Afssaps, repose sur la cohorte E3N des femmes adhérentes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN). Elle est prise en considération dans la réponse que les autorités de santé tentent d'apporter aux patients et à leurs familles concernés par l'exposition *in utero* au DES (association de patients UNAFAM, HHORAGES, réseau DES France). En effet, dans la mesure où les données pré-cliniques et cliniques disponibles ne permettant pas de conclure, une étude avec une bonne méthodologie et une puissance suffisante semblait nécessaire pour répondre à la question de la survenue de troubles psychiatriques à l'adolescence chez les enfants exposés au DES *in utero*.

La cohorte E3N constituait une population d'étude adéquate pour apporter des réponses à la question posée : 100 000 femmes nées entre 1925 et 1950 sont suivies depuis 1990 pour l'étude des facteurs de risque des pathologies graves (cancer), par auto-questionnaire postal tous les 2 ans. Au fur et à mesure des questionnaires, l'exposition éventuelle des grossesses aux « xéno-hormones » a été recherchée.

Les objectifs ont été d'étudier : 1) la relation, chez les filles, entre exposition *in utero* au DES et survenue de fausses couches, et 2) la relation entre l'exposition *in utero* au DES et survenue de troubles psychiatriques à l'âge adulte.

L'auto-questionnaire adressé en 2004 a concerné les femmes vivantes en 2004 ayant déclaré la prise de DES pour au moins une des grossesses d'enfant né vivant.

Les variables étudiées ont été l'exposition au DES, les troubles psychiatriques graves et notoires ou largement définis, les complications obstétricales avérées et les antécédents familiaux du premier degré d'hospitalisation psychiatrique.

L'analyse statistique repose sur la comparaison des membres d'une même fratrie exposés et non exposés *in utero* au DES, vis à vis du risque de survenue à la post-adolescence de fausses-couches et de troubles psychiatriques graves et notoires ou largement définis.

Résultats (1352 femmes G1 et 3127 enfants exposés G2) :

- Odd ratio (IC à 95%) du risque de fausses-couches chez les filles (n= 1431) en fonction de l'exposition au DES : 1,4 (1,2-1,9), p=0,01 ;
- Odd ratio (IC à 95%) du risque de troubles psychiatriques graves en fonction de l'exposition au DES : 0,8 (0,5-1,2), p=0,22, ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, les complications obstétricales, les antécédents familiaux psychiatriques ;
- Odd ratio (IC à 95%) du risque de troubles psychiatriques largement définis en fonction de l'exposition

³ Psychosom. Med. 1987 ; 49, 183-196

J. Reprod. Med. 1987 ; 32, 847-850

Psychosom. Med. 1985 ; 21, 686-9

Psychosom. Med. 1993 ; 55, 485-91

⁴ Psychopharmacol. Bull. 1998; 34, 319

Dev. Brain Res. 2001; 129, 189

Med. Hyg. 2002 ; 60, 901

⁵ Behav. Neur. Biol. 1991; 55, 307

⁶ Nerv. Ment. Dis. 1987 ; 175, 306

au DES : 1,02 (0,8-1,2), p=0,86, ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau socioculturel, les complications obstétricales, les antécédents familiaux psychiatriques.

Les limites de cette étude sont le recueil de l'information par auto-questionnaire, le manque d'information sur la durée et la dose du traitement hormonal et l'absence de précision sur la nature diagnostique du trouble psychiatrique rapporté.

A l'opposé, cette étude présente des points forts qui sont sa large taille, son fort taux de réponse, l'antériorité par rapport à l'étude du recueil de l'information sur l'exposition hormonale, l'utilisation de la fratrie comme groupe témoin et l'âge des femmes exposées >30 ans dans 90%.

Les conclusions de l'étude, dont la puissance statistique est élevée, sont:

- la confirmation du lien entre exposition *in utero* au DES et risque de problèmes obstétricaux chez les filles ;
- que le risque de survenue d'un trouble psychiatrique n'apparaît en revanche pas augmenté chez les enfants exposés *in utero* au DES (et autres hormones) par rapport à leurs frères et sœurs non exposés.

4. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance se sont prononcés sur la pertinence de cette étude par 21 voix pour et 0 contre. Les membres de la Commission soulignent cependant la nécessité de poursuivre l'évaluation du risque de l'exposition pré-natale aux autres hormones de synthèse.
--

III - PRESENTATION DES CONCLUSIONS DU GROUPE CARDIOLOGIE SUR LES DONNEES D'EFFICACITE DU BUFLOMEDIL (FORMES ORALE ET INJECTABLE)

1. Introduction

Nom commercial	FONZYLANE®	42 spécialités génériques
DCI	buflomédil	buflomédil
Forme pharmaceutique	Comprimé, solution pour injection	
Classe pharmacologique	Vasodilatateur périphérique alpha-bloquant	
Procédure d'enregistrement	nationale	
Titulaire de l'AMM	Céphalon	

Date de premier passage en Commission nationale de pharmacovigilance : 5 juillet 2005

Dates de passage en Groupe de travail cardiovasculaire : 1 décembre 2005 et 18 mai 2006

Passage en Commission d'AMM : 29 juin 2006

Ce sujet donnera lieu à une information auprès des professionnels de santé à la mi-novembre 2006. La publication complète du compte-rendu se fera la semaine suivant la diffusion de la lettre d'information.

voir complément d'information du 30/11/06

IV - SUIVI NATIONAL DE LA SECURITE D'EMPLOI DE LA ROSUVASTATINE : ACTUALISATION

1. Introduction

Nom commercial	CRESTOR®
DCI	rosuvastatine
Forme pharmaceutique	Comprimé
Classe pharmacologique	Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Pay-Bas en pays membre de référence)
Titulaire de l'AMM	AstraZeneca

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 9 mai 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande de : Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV de Strasbourg

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg a présenté une actualisation du suivi national de la spécialité Crestor® (laboratoires AstraZeneca) qui a été mis en place en Janvier 2004.

2. Rappel

La rosuvastatine a été enregistrée en Europe via une procédure de Reconnaissance Mutuelle (Pays-Bas : état membre de référence). Elle est commercialisée en France depuis mars 2004 et deux dosages sont disponibles (10 et 20 mg), celui à 40 mg n'ayant pas eu d'autorisation de mise sur le marché. Le dosage à 5 mg est commercialisé en France depuis janvier 2006.

Par rapport aux autres statines, la rosuvastatine se caractérise, par sa puissance d'inhibition de l'HMG-CoA réductase (7 fois supérieure à l'atorvastatine et 40 fois supérieure à la pravastatine), sa relative hydrosolubilité, son faible métabolisme hépatique, et par son élimination principalement biliaire (puis fécale), mais également rénale sous forme active.

3. Données d'exposition

Depuis sa commercialisation, l'exposition à la rosuvastatine correspond à environ 2,9 millions de patients-années (5mg : 3,5%, 10mg : 81,4%, 20mg : 12,7% et 40mg : 2,5%). Parmi ces patients, 21% sont âgés de plus de 71 ans et plus de 51% sont de sexe masculin.

En France, sur la période de mars 2004 à janvier 2006, environ 550 000 patients ont été traités par la rosuvastatine.

4. Analyse des effets indésirables

L'analyse porte : 1) sur l'ensemble des observations notifiées aux CRPV (sur la période de mi-décembre 2004 à juin 2006), 2) sur l'ensemble des observations françaises graves et non graves notifiées au laboratoire, 3) sur tous les cas graves concernant le rein et les muscles survenus à l'étranger (de mi-décembre à juin 2006) et notifiés au laboratoire.

Depuis la fin de l'année 2004, deux rapports périodiques de sécurité (PSUR 5 et 6) ont été analysés au niveau européen.

①- **Décès** : seize décès ont été rapportés dont cinq en France. Il s'agit souvent de mort subite d'origine cardiaque chez des personnes à haut risque cardiovasculaire. Deux décès comportaient une rhabdomyolyse, l'une faisant suite à la réanimation d'un arrêt cardiaque. Il n'y a pas eu de décès directement lié à une insuffisance rénale ou à une rhabdomyolyse.

②- Effets indésirables mentionnés dans le RCP actuel :

Rhabdomyolyse et atteintes musculaires : elles sont dose-dépendantes (5mg : 78 cas/million de patients traités ; 10mg : 72 ; 20mg : 120 ; 40mg : 377). Leur incidence rapportée au nombre de patients exposés est en baisse dans les deux derniers PSURs, ce qui peut être expliqué en partie par le renforcement du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et par la mise à disposition du dosage à 5mg.

③- Atteintes hépatiques

L'analyse des notifications rapportées reste compatible avec l'information contenue dans le RCP actuel. Il s'agit essentiellement d'élévation des transaminases.

④- Effets indésirables rénaux en dehors d'une rhabdomyolyse :

Insuffisance rénale

Deux notifications apparaissent associées à une ré-administration positive. Quarante-huit autres observations ont été rapportées dont deux suggèrent une relation causale avec la rosuvastatine. Cependant la présence d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques, rend difficile l'évaluation d'un lien de causalité.

Par ailleurs, treize cas d'augmentation de la créatininémie, (dont 8 avec une chronologie évocatrice), sept cas de protéinurie et sept cas d'hématurie ont été rapportés. Le manque de données cliniques (traitements associés, déchallenge, rechallenge) ne permet pas de conclure à une imputabilité de la rosuvastatine.

La protéinurie est la conséquence d'un effet pharmacologique direct de la rosuvastatine sur le tubule rénal, par le biais d'une inhibition de la réabsorption tubulaire de l'albumine. Elle est dose-dépendante, transitoire et peut disparaître sous traitement. L'impact de cette protéinurie sur la fonction rénale est inconnue à ce jour.

⑤- **Les tendinopathies** : elles regroupent des ruptures tendineuses (5 cas), des tendinites et épicondylites (15) et des douleurs tendineuses (7). Un biais de notification paraît possible : ces cas ont été notifiés principalement en France (25/27), et il s'agit par ailleurs souvent d'auto-observations faites dans certains cas par des médecins.

Toutefois, on ne peut pas exclure que ces notifications puissent correspondre à la fréquence attendue de la pathologie dans la population générale et soient donc indépendantes du traitement.

L'absence de données cliniques mieux caractérisées ne permet pas l'inclusion de tendinopathies dans le RCP de la rosuvastatine à l'heure actuelle.

⑥- **Autres effets indésirables** : neuropathies périphériques (7cas), photosensibilisations (5), thrombopénies (8), troubles des fonctions sexuelles (5), pneumopathies (4) : l'analyse de ces observations ne permet pas de conclure à une relation causale de la rosuvastatine.

Il est à noter que les pancréatites ainsi que les neuropathies ont été ajoutées dans le RCP de la rosuvastatine. L'analyse de certaines observations basée sur une relation temporelle semble confirmer qu'il peut s'agir d'un effet de classe.

A signaler également, des augmentations de l'INR (8 cas), parfois dangereuses chez les patients traités par anti-vitamine K. Cette interaction est déjà présente dans le RCP.

5. Données présentées par le laboratoire

Le laboratoire AstraZeneca a présenté un bilan des études en cours. Il s'agit d'un programme de vingt-deux études dont trois de morbi-mortalité. Les résultats de ces trois études de morbi-mortalité seront disponibles entre 2008 et 2010.

Les données de sécurité disponibles à l'heure actuelle n'ont pas mis en évidence de nouveau signal.

6. Conclusions du rapporteur

L'analyse des notifications d'effet indésirable recueillies au cours d'un traitement par rosuvastatine par le réseau des CRPV, complétée par les observations transmises par le laboratoire AstraZeneca, n'apporte pas de données nécessitant une modification du RCP dans sa version actuelle. En effet, étant donné l'importance de l'exposition mondiale à la rosuvastatine, les résultats du suivi de deux ans et les données rassemblées par les derniers PSURs, l'ensemble du dossier ne met pas en évidence d'effet indésirable justifiant de nouvelles précautions. Dans ces conditions, le suivi national sur la sécurité d'emploi de la rosuvastatine pourrait être clos. Le CRPV Alsace souhaite pouvoir prendre connaissance des deux prochains PSURs ainsi que des résultats à venir des études pharmaco-épidémiologiques menées par la firme.

7. Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

La discussion a porté essentiellement sur l'atteinte rénale et la protéinurie. La protéinurie est observée avec toutes les statines, mais il semblerait qu'elle soit dose dépendante seulement pour la rosuvastatine. Il faut rappeler que cette dernière a été identifiée pendant les essais cliniques avec les fortes doses, ce qui a conduit le laboratoire à arrêter le développement du dosage à 80mg. Par ailleurs le dosage à 40mg n'est pas commercialisé en France.

L'impact de la protéinurie sur l'évolution de la fonction rénale n'est pas connu à ce jour.

Le CRPV de Saint-Antoine a fait remarquer que la classe des statines ne présente pas de toxicité hépatique proprement dite, et que l'élévation des transaminases s'inscrit plutôt dans le tableau d'une atteinte musculaire. Dans ce contexte, il serait préférable d'utiliser le terme anomalie hépatique au lieu d'atteinte hépatique. L'unité de pharmacovigilance a proposé au CRPV de Saint-Antoine de procéder à une évaluation des données hépatiques pour toute la classe des statines, afin de modifier leur RCP si cela s'avère nécessaire.

L'unité de pharmacovigilance a informé les membres de la Commission nationale que certains effets indésirables survenant sous traitement par statines sont en cours d'évaluation par le groupe européen de pharmacovigilance (pneumopathie interstitielle, dépression, troubles mnésiques, troubles du sommeil et troubles de la fonction sexuelle). La France est rapporteur pour la fluvastatine.

8. Conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance

Après discussion, les membres de la commission nationale de pharmacovigilance ont répondu par vote à main levée à la proposition du rapporteur d'interrompre le suivi national.

Résultats du vote :

- favorable à l'arrêt du suivi : 18 voix ;
- défavorable : aucune voix ;
- abstention : aucune voix.

Les délibérations ont été ajournées dans la mesure où le quorum n'a pas été atteint (18 membres au lieu de 19 membres nécessaires).

ADDENDUM : conclusions de la Commission nationale en date du 26 septembre 2006

Les membres de la Commission nationale, à l'unanimité, ont approuvé les conclusions proposées par la Commission nationale du 20 juin 2006 (voir ci-dessus).

V - ENQUÊTE OFFICIELLE IMMUNOGLOBULINES HUMAINES : ATTEINTES RÉNALES

1. Introduction

Nom commercial	SANDOGLOBULINE®	TEGELINE®	GAMMAGARD®	ENDOBULINE®	OCTAGAM®
Titulaire de l'AMM	ZLB BEHRING	LFB	BAXTER	BAXTER	OCTAPHARMA
DCI	Immunoglobuline humaine normale IV				
Forme pharmaceutique	injectable				
Classe pharmacologique	Immunosuppléant / immunomodulateur				
Procédures d'enregistrement	nationales				

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 10 janvier 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande de : Comité technique de pharmacovigilance

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV d'Amiens

2. Historique

Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens a présenté les résultats de l'enquête officielle relative aux atteintes rénales (notamment insuffisances rénales aiguës ou IRA) rapportées chez des patients traités par immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV). Cette évaluation porte sur 5 spécialités enregistrées selon une procédure nationale :

- Tégéline 50 mg/ml (laboratoires LFB, AMM le 31/07/96),
- Sandoglobuline 1 g (Laboratoires ZLB Behring, AMM le 08/05/95),
- Gammagard 50 mg/ml (laboratoires BAXTER SAS, AMM le 26/07/99),
- Endobuline 50 mg/ml (Laboratoires BAXTER SAS, AMM le 31/05/01),
- Octagam 50 mg/ml (Laboratoires OCTAPHARMA, AMM le 04/06/99).

Gammagard®, Octagam®, Endobuline® ne contiennent pas de saccharose.

Cette enquête a déjà fait l'objet de plusieurs présentations : Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 7 mars 1996, CTPV du 23 février 1999 et Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) du 13 avril 1999.

Elle a permis de mettre en évidence des facteurs de risque de survenue de cette IRA (notamment âge supérieur à 65 ans, fonction rénale préalablement altérée, rôle de la dose totale administrée (en particulier chez les patients obèses), hypertension artérielle (HTA), néphropathie, traitement concomitant par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique).

De plus, les cas d'IRA ont été davantage décrits avec les immunoglobulines renfermant du saccharose.

Cette enquête a conduit en 1999 à des modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice destinée aux patients. La mise en garde suivante a été ajoutée :

« Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, un âge supérieur à 65 ans, une hypovolémie ou une obésité. Chez ces patients, l'administration d'IgIV impose :

- *une hydratation correcte avant l'administration d'IgIV,*
- *de surveiller la diurèse,*
- *de doser la créatinémie,*
- *d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse.*

Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part. Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. »

Cette enquête a été réouverte en 2001 et l'évaluation du renouvellement quinquennal de la Sandoglobuline, enregistrée selon une procédure de reconnaissance mutuelle, a montré un nombre significatif d'atteintes rénales (47 cas internationaux), durant la période du 01/10/00 au 30/06/04. Il devenait indispensable de vérifier l'impact de la modification du RCP des IgIV.

3. Méthode

L'interrogation de la Base Nationale de Pharmacovigilance a porté sur chacune des spécialités correspondant à une IgIV, combinée à chacun des items suivants : « anurie », « insuffisance rénale aiguë », « élévation de la créatininémie » et « insuffisance rénale SAI » sur la période de 1999 à 2005.

4. Résultats

- Tégéline

84 cas ont été rapportés.

Il s'agit de 29 femmes et 55 hommes d'âge moyen élevé : 75% (63/84) des patients avaient plus de 65 ans.

En ce qui concerne les schémas posologiques ils sont souvent difficiles à préciser à partir des données disponibles. Lorsque l'information existe, elle correspond à 0,4 g/kg. Le délai moyen de survenue des insuffisances rénales est de l'ordre de 3 jours. Il s'agit dans tous les cas d'une insuffisance rénale aiguë (IRA).

Lorsque cette information est disponible, l'IRA est caractérisée comme étant :

- de type anurique 12 fois
- de type oligo-anurique 18 fois
- à diurèse conservée 10 fois

L'évolution a été favorable dans 68 cas avec la nécessité d'un recours à une ou plusieurs séances d'épuration extrarénale signalée dans 24 cas. Cinq décès sont directement ou indirectement liés à l'IRA, 3 décès sont considérés comme non liés à l'IRA.

Dans 2 cas, figure la notion d'une autre administration de Tégéline (soit antérieure soit ultérieure au cas rapporté) avec une IRA du même type lors de deux cures de Tégéline. Dans 4 cas, figure la notion d'une réadministration ultérieure d'IgIV sans IRA : 1 cas avec de la Tégéline avec des doses fortement réduites, 2 cas avec de l'Octagam® et 1 cas avec Gammagard®.

Des médicaments potentiellement néphrotoxiques ont été associés dans 62 cas :

- diurétiques de l'anse (24), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (13), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (7), ciclosporine (5), administration très récente ou simultanée d'un produit de contraste iodé (4), aminosides (2), vancomycine (2).

Concernant l'existence de facteurs de risque, ont pu être constatées :

- une altération préalable de la fonction rénale dans 21 cas,
- la notion d'un diabète signalé dans 29 des 84 observations (34 %) dont 7 diabètes insulino-dépendants, 21 insulino-indépendants et 1 sans précision,
- la notion d'une hypertension artérielle dans 36 cas, d'une insuffisance cardiaque dans 14 cas, d'une cardiopathie ischémique dans 14 cas,
- la notion d'une hypovolémie vraisemblable ou affirmée dans 10 cas,
- la notion d'une obésité dans 9 cas (poids supérieur ou égal à 90 kg, dans 1 cas : 152 kg).

Dix cas ont été fournis par les laboratoires LFB, sans doublon avec les cas de l'application nationale de PV. Dans 9 cas sur 10, sont retrouvés des facteurs de risque. L'évolution est favorable dans 9 cas dont 2 ont nécessité une hémodialyse. Dans le dernier cas, une hémodialyse a été également pratiquée et une biopsie rénale a révélée une néphrose osmotique.

- Sandoglobuline

Six observations ont été rapportées entre 1999 et 2005 (5 IRA, 1 IRC). Tous les cas d'IRA concernent des patients ayant des facteurs de risque (2 diabètes, 1 altération préalable de la fonction rénale, 1 HTA traitée par sartan et diurétiques et dans le dernier cas, une prise de diurétiques de l'anse). Pour 4 de ces 5 cas, l'évolution a été favorable. Deux cas ont nécessité le recours d'une épuration extra rénale. Dans le 5^{ème} cas, le patient est

décédé ; le décès est sans relation avec l'IRA. Dans un cas, le traitement a été repris ultérieurement sans problème avec un IgIV sans saccharose (Endobuline).

- Endobuline

Aucun cas n'a été notifié aux CRPV depuis 1997.

- Gammagard

Un cas été observé chez un patient de 58 ans, infecté par le VIH, ne recevant plus de traitement antirétroviral du fait d'un épisode récent d'acidose lactique. Au 3^e jour d'un traitement par Gammagard, la créatininémie a augmenté de 160 à 195 µmol/l. Le décès est survenu quelques jours plus tard (arrêt cardio-circulatoire sur cardiopathie hypokinétique sévère).

- Octagam

Aucun cas n'a été notifié aux CRPVs depuis 1997.

5. Conclusion du rapporteur

Le rapporteur a évalué le nombre d'insuffisance rénales aiguës avec les IgIV contenant du saccharose (Tégéline et Sandoglobuline) avant et après 1999 et l'a confronté aux données de vente. Ces chiffres bien que difficilement analysables, ne traduisent pas une baisse de l'incidence des IR suite à la suite de la modification du RCP en 1999 : en effet, pour Tégéline et Sandoglobuline, avant 1999, on observe respectivement 8 et 3 effets pour 1000 kg vendus et après 1999 on observe 8 et 2 effets pour 1000 kg vendus.

Deux points ressortent de ce bilan:

- les IRA imputables aux IgIV surviennent majoritairement avec les immunoglobulines contenant du saccharose.
- la pertinence des facteurs de risque, tels que précisés à partir de 1999 dans le RCP des IgIV est confirmée : un âge > 65 ans, l'association à des médicaments potentiellement néphrotoxiques, l'existence d'un diabète sucré et/ou d'une hypovolémie. L'association d'au moins un de ces facteurs à la prise d'IgIV est retrouvé dans au moins 97 des 100 observations concernant des IgIV avec saccharose.

Les insuffisances rénales aiguës surviennent principalement avec les IgIV contenant du saccharose et dans la très grande majorité des cas, celles-ci étaient prévisibles du fait de l'existence de facteurs de risque (parfaitement détaillés dans le RCP de ces spécialités). Ceci pourrait justifier d'adresser une information aux prescripteurs concernés, cette information n'ayant pas été effectuée en 1999.

6. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission nationale ont émis un avis favorable (à l'unanimité de 18 voix, mais quorum non atteint) sur la nécessité d'informer les prescripteurs (internistes, onco-hématologues, pédiatres, neurologues, néphrologues, réanimateurs, transplantateurs, dermatologues) et les pharmaciens hospitaliers sur les complications rénales des immunoglobulines utilisées par voie IV (Ig IV), particulièrement avec celles contenant dans leur composition du saccharose en tant que stabilisant. Cette lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens hospitaliers pourrait être rédigée par l'Afssaps.

Les résumés des caractéristiques de toutes les IgIV contiennent déjà cette information sur les risques d'insuffisances rénales et leurs facteurs de risque.

Les délibérations ont été ajournées dans la mesure où le quorum n'a pas été atteint (18 membres au lieu de 19 membres nécessaires).

ADDENDUM : conclusions de la Commission nationale en date du 26 septembre 2006

Les membres de la Commission nationale se sont prononcés, à l'unanimité, sur la nécessité d'informer les prescripteurs et les pharmaciens hospitaliers, comme précisé ci-dessus.

Les membres de la Commission Nationale à l'unanimité ont émis un avis favorable sur la nécessité de rajouter comme facteur de risque la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, information déjà mentionnée dans le Core RCP européen des IgIV. En conséquence, par souci d'alignement des RCP des IgIV en procédure nationale sur le core RCP européen, une modification de l'information des facteurs de risque (ajout de la mention "la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques") sera demandée aux titulaires des 5 spécialités d'IgIV.

Rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi (4.4)

*... Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans le plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, ~~un âge supérieur à 65 ans~~, une hypovolémie, **la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans**. Chez ces patients, l'administration d'IgIV impose :*

- *une hydratation correcte avant l'administration d'IgIV,*
- *de surveiller la diurèse,*
- *de doser la créatininémie,*
- *d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse.*

Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part.

Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée.