

Saint-Denis, le 25 mars 2008

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 29 janvier 2008

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme DELOFFRE (représentante de la Direction Générale de la Santé)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme AUTRET-LECA
Mme BAVOUX (suppléante de M. ANDREJAK)
M. BONNETERRE
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
Mme CARPENTIER (suppléante de Mme JOUAN-FLAHAULT)
M. DERAY
M. FARINOTTI
M. JACQUES
Mme JOUAN-FLAHAULT
Mme LAPEYRE-MESTRE (suppléante de M. LIEVRE)
M. PELLETIER
M. PRADALIER (suppléant de M. GALEZOWSKI)
M. RATINEY
M. SAVIUC
M. SMADJA
M. VAN AMERONGEN (suppléant de M. BERNARD)
M. VIAL
M. WESTPHAL

Laboratoires :

ALTER – RATIOPHARM

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

ARROW GENERIQUES – GAYRARD PASCALE

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

BIOGRAN

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

DAKOTA PHARM – SANOFI AVENTIS – WINTHROP MEDICAMENTS

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

EG LABO

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

G GAM – SANDOZ

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

GLAXO SMITH KLINE

Intitulés des dossiers : - Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques
- Bilan des données de pharmacovigilance des vaccins monovalents contre le virus de l'hépatite B puis leur mise sur le marché jusqu'au 31 décembre 2006

JANSSEN CILAG

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

MERCK GENERIQUES – QUALIMED

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

NOVARTIS PHARMA

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

PFIZER HOLDING France

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

RPG RANBAXY

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

SANOFI PASTEUR :

Intitulé du dossier : Bilan des données de pharmacovigilance des vaccins monovalents contre le virus de l'hépatite B puis leur mise sur le marché jusqu'au 31 décembre 2006

SANOFI PASTEUR MSD :

Intitulé du dossier : Bilan des données de pharmacovigilance des vaccins monovalents contre le virus de l'hépatite B puis leur mise sur le marché jusqu'au 31 décembre 2006

TEVA France

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

ZYDUS France

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur relative aux médicaments génériques des antiépileptiques

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt important a été détectée puis déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 28 janvier 2008.

Ayant effectué une activité régulière après des laboratoires GUERBET en tant que membre du conseil scientifique, Monsieur DERAY est sorti de la séance lors du traitement du dossier BLEU PATENTE V GUERBET®.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 27 NOVEMBRE 2007	4
II – ENQUETE OFFICIELLE SUR LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES ASSOCIEES AU BLEU PATENTE V GUERBET® (BLEU PATENTE V SODIQUE) : ADOPTION DU LIBELLE DES CONCLUSIONS	5
III – ENQUETE OFFICIELLE SUR LES ENTEROCOLITES NECROSANTES SOUS ANTIPSYCHOTIQUES : ADOPTION DU LIBELLE DES CONCLUSIONS.....	6
IV - POINT RELATIF AUX AINS LOCAUX ET GROSSESSE	7
V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX MEDICAMENTS GENERIQUES DES ANTIEPILEPTIQUES	11
VI - POINT SUR L'ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LES VACCINS CONTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB)	16

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 27 NOVEMBRE 2007

Le compte rendu de la séance du 27 novembre 2007 a été adopté avec les modifications suivantes :

Page 11 : **IV - ENQUETE OFFICIELLE GEMZAR® (GEMCITABINE) : ATTEINTES CUTANÉES, VASCULAIRES ET HEPATIQUES**

- ligne 11 : remplacer « Toulouse » par « Dijon »
- - Ligne 16 : ajouter « Compte tenu de la complexité du dossier de demande de modifications de l'information relative à GEMZAR®, débuté en janvier 2005, une enquête officielle relative aux différentes sections du Résumé des Caractéristiques de GEMZAR® fut initiée. »
- Ligne 21 : remplacer « **2 - Atteintes vasculaires sous Gemzar®** » par « **2 - Atteintes vasculaires rapportées sous Gemzar® entre le 01/09/2000 et le 31/12/2003** »
- Ligne 35 : remplacer « **3 - Atteintes hépatiques sous Gemzar®** » par « **3 - Atteintes hépatiques rapportées sous Gemzar® entre le 01/11/2001 et le 20/05/2004** »
- Ligne 37 : remplacer « Le rapporteur a proposé une nouvelle présentation des données, celle choisie par le laboratoire rendant l'analyse confuse. L'analyse globale des observations disponibles [...] » par « Après examen par le rapporteur des données fournies, l'analyse globale des observations disponibles [...] »

Page 12 :

- Ligne 1 : remplacer « 4 - Atteintes cutanées sous Gemzar® » par « 4 - Atteintes cutanées rapportées sous Gemzar® entre le 12/01/1995 et le 31/12/2003 »

Page 13 :

- Ligne 50 : ajouter « , depuis le 21/06/2007, » après 'la gemcitabine fait actuellement l'objet »
- Ligne 51 : ajouter « De ce fait, il n'y a pas eu de discussion contradictoire avec les représentants locaux des laboratoires Lilly sur les propositions du rapporteur résultant de l'enquête française. » avant « Les modifications du RCP de la gemcitabine résultant de l'enquête française de pharmacovigilance seront adressées aux pays rapporteur et co-rapporteur [...] »

Page 14 : « **V - ENQUETE NATIONALE RELATIVE aux ENTEROCOLITES NECROSANTES SOUS ANTIPSYCHOTIQUES** »

- Ligne 17 : remplacer « soumettre les observations d'entérocolite nécrosante » par « soumettre l'ensemble des observations (nationales et internationales) d'entérocolite nécrosante »
- Ligne 34 : remplacer « complication rare » par « complication très rare »

Page 17 :

- Ligne 26 : remplacer « Une vigilance particulière doit être observée chez les patients, et particulièrement chez ceux recevant parallèlement des médicaments connus pour provoquer une constipation (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques) » par « Une vigilance particulière doit être observée chez les patients recevant parallèlement des médicaments connus pour provoquer une constipation (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques) »

II – ENQUETE OFFICIELLE SUR LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES ASSOCIEES AU BLEU PATENTE V GUERBET® (BLEU PATENTE V SODIQUE) : ADOPTION DU LIBELLE DES CONCLUSIONS

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 9 octobre 2007

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance en date du 27 novembre 2007 puis le 29 janvier 2008 (pour adoption des conclusions)

Rapporteur : CRPV d'Angers

Le libellé des conclusions de la séance de Commission nationale de pharmacovigilance du 27 novembre 2007 (voir ci-dessous) a été adopté lors de la séance du 29 janvier 2008 par :

- 23 voix pour ;
- une abstention ;
- une voix contre, un membre considérant que le terme « réaction d'hypersensibilité immédiate » s'appliquait mal à une réaction survenant dans un délai de « quelques heures »(cf. libellé de la section 4.8 du RCP).

Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance relative à l'enquête officielle sur les réactions anaphylactiques associées au BLEU PATENTE V GUERBET® (Bleu patenté V sodique)

La Commission Nationale a émis un avis favorable concernant la nécessité de renforcer l'information sur le risque de réactions anaphylactiques dans le RCP au niveau des rubriques 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables ».

A la rubrique 4.4 « Mise en garde », il est proposé d'ajouter : « Le bleu patenté V peut être à l'origine d'un choc anaphylactique et ne doit être administré que dans une structure capable de le traiter ».

A la suite d'une discussion sur l'utilisation du terme « hypersensibilité immédiate » comme proposé pour la section 4.8 « Effets indésirables » par le rapporteur, le libellé retenu pour proposition de vote auprès des membres de la Commission est le suivant : « Réaction d'hypersensibilité immédiate (quelques minutes à quelques heures) : urticaire fréquente, angioedème et choc anaphylactique peu fréquents. »

Par ailleurs, la Commission a émis un avis favorable sur la nécessité d'informer par courrier les professionnels concernés de ces modifications du RCP à savoir les anesthésistes, les radiologues et les chirurgiens.

III – ENQUETE OFFICIELLE SUR LES ENTEROCOLITES NECROSANTES SOUS ANTIPSYCHOTIQUES : ADOPTION DU LIBELLE DES CONCLUSIONS

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 9 octobre 2007

Passages en Commission nationale de pharmacovigilance en date du 27 novembre 2007 puis le 31 janvier 2008 (pour adoption des conclusions)

Rapporteur : CRPV de Montpellier

Le libellé des conclusions de la séance de Commission nationale de pharmacovigilance du 27 novembre 2007 (voir ci-dessous) a été adopté lors de la séance du 29 janvier 2008 par 25 voix pour et une abstention, avec pour seule modification dans le libellé de la section 4.4 du RCP :

- le remplacement de « Une vigilance particulière doit être observée chez les patients, et particulièrement chez ceux recevant parallèlement des médicaments connus pour provoquer une constipation (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques) »,
- par : « Une vigilance doit être observée, particulièrement chez les patients recevant parallèlement des médicaments connus pour provoquer une constipation (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques) »

Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance relative à l'enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

La commission nationale de pharmacovigilance a émis un avis favorable :

- à l'ajout d'une mise en garde sur le risque d'entérocolite nécrosante, considéré comme un effet de classe, dans la rubrique 4.4 des RCPs de l'ensemble des antipsychotiques. Cette mise en garde devra insister sur les facteurs de risque et de gravité.
- à l'ajout d'une information dans la rubrique 4.8 des RCPs des antipsychotiques pour lesquels des cas d'entérocolite nécrosante ont été rapportés.
- pour communiquer auprès des prescripteurs afin de les informer sur ce risque très rare, mais potentiellement fatal.

A la suite d'une discussion sur le libellé des rubriques 4.4 et 4.8, le libellé retenu pour proposition de vote auprès des membres de la Commission est le suivant :

4.4 'Mises en garde et précautions d'emploi':

'Des cas d'entérocolite nécrosante, d'évolution souvent fatale, ont été très rarement rapportés sous antipsychotiques. La survenue de symptômes tels que des douleurs abdominales associées à des vomissements et/ou des diarrhées doit attirer l'attention, car certains cas d'entérocolite nécrosante ont eu une évolution fatale malgré des signes cliniques peu spécifiques. Une vigilance particulière doit être observée chez les patients, et particulièrement chez ceux recevant parallèlement des médicaments connus pour provoquer une constipation (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques)'.

4.8 Effets indésirables

'Des cas d'entérocolite nécrosante ont été rapportés (cf 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi)'

Les recommandations de la commission nationale seront intégrées dans le rapport qui sera transmis, pour discussion, aux membres du groupe européen de pharmacovigilance (PhVWP). Un retour de la position du PhVWP sera fait à la prochaine commission nationale.

Par ailleurs, la Commission souhaite qu'une recherche sur cet effet indésirable soit faite par le CRPV-rapporteur pour les autres produits anticholinergiques (antidépresseurs imipraminiques, anti-histaminiques, traitements de l'incontinence urinaire...) pour situer cette problématique dans l'ensemble des produits ayant des propriétés anticholinergiques.

Mise à disposition par l'Afssaps d'information complémentaire, disponible au moment de la publication de ce compte rendu :

Le sujet a été porté au groupe européen de pharmacovigilance (PhVWP), et est en cours de discussion.

IV - POINT RELATIF AUX AINS LOCAUX ET GROSSESSE

1 - Introduction

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 4 décembre 2007

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris Saint-Vincent-de-Paul a présenté un point sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) locaux et grossesse.

Ce point a été motivé par la notification d'un cas d'exposition professionnelle au Niflugel® (acide niflumique) chez une femme enceinte, kinésithérapeute de profession. Lors de l'échographie morphologique systématique à 22 semaines d'aménorrhée (SA), un oligoamnios sévère avec diminution des mouvements actifs du fœtus a été observé. L'interrogatoire a retrouvé une utilisation du Niflugel® 2 à 3 fois par semaine dans le cadre de massages de patients effectués sans gants. L'exposition au produit a été arrêtée. A l'échographie suivante (25 SA), le liquide amniotique est revenu à la normale. La patiente a accouché à 41 SA d'un garçon avec un bilan normal à la naissance.

2 - Rappels : AINS et grossesse

L'appareil cardio-pulmonaire et la fonction rénale du fœtus sont en place dès l'organogenèse (2 premiers mois). Il y a une maturation progressive des deux appareils tout au long de la grossesse.

Sur le plan physiopathologique, la toxicité fœtale et néonatale des AINS est connue.

Au niveau cardiaque, ils entraînent une constriction partielle ou totale du canal artériel qui peut se traduire in utero par une fuite tricuspидienne, une insuffisance cardiaque voire par la mort in utero en cas de fermeture brutale.

La constriction du canal artériel a été constatée à partir de 24 SA (études prospectives 24 SA étant le terme à partir duquel les études ont été réalisées). Le risque de fermeture brutale et complète augmente lorsque l'exposition est proche du terme. Ce risque existe même pour une prise ponctuelle mais sa fréquence de survenue n'est pas connue.

Au niveau rénal, la diurèse fœtale débute à 12 SA et constitue une grande partie du liquide amniotique. L'administration d'AINS entraîne une diminution de la filtration glomérulaire. Cliniquement cela se traduit in utero par un oligoamnios en général réversible à l'arrêt du traitement voire un anamnios, et à la naissance par une rétention hydrosodée, une insuffisance rénale aiguë voire une anurie (réversible ou non), une hyperkaliémie parfois tardive.

- Information AINS formes orales et grossesse

La rubrique « Grossesse » de l'ensemble de la classe a fait l'objet d'une révision en juin 1996. Un schéma commun de libellé « Grossesse » a été établi et les modifications du RCP ont été introduites dans le Vidal 97 pour la plupart des molécules. Cette rubrique stipule que du fait de la toxicité fœtale et néonatale cardio-pulmonaire et rénale, la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse, et qu'elle est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois (en dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées avec une surveillance spécialisée).

En dépit de ces recommandations figurant dans le RCP, des cas graves d'effets indésirables liés à la prise d'AINS aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres ont continué à être notifiés aux CRPV et au CRAT. « Il s'agit de morts fœtales in utero (MFIU), de morts néonatales, d'atteintes rénales et/ou cardiopulmonaires néonatales. Les prescriptions d'AINS étaient brèves, à posologies usuelles, établies juste avant l'accouchement, dans des indications non-obstétricales au cours de grossesses normales, à terme. »

Une lettre de l'Afssaps (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp031201.htm>) a été envoyée en décembre 2003 à une large cible de professionnels de santé (gynécologues, chirurgiens-dentistes, ORL, gastro-entérologues, rhumatologues, pharmaciens etc.) afin de rappeler les effets indésirables pour le fœtus et le nouveau-né des AINS. Cette lettre insistait entre autre sur le risque de mort in utero même en cas de prise brève (un jour) à posologies usuelles, le risque étant d'autant plus grave que l'exposition était proche de l'accouchement. Un document questions / réponses, destiné aux patientes et comprenant la liste des spécialités concernées, a également été publié sur le site internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr : rubrique « Médicaments et grossesse »). Ces documents ont été largement diffusés et relayés à la demande de l'Afssaps par les Conseils des Ordres des Médecins et des Pharmaciens.

- AINS locaux et grossesse

Le libellé de la rubrique « Grossesse » des AINS locaux n'est pas homogène. Trois types de libellés existent actuellement :

- libellé type AINS par voie orale tel qu'adopté en 1996 (« en dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois de grossesse »),
- pas d'information grossesse
- libellé autre

L'information sur la résorption cutanée des AINS, lorsqu'elle est disponible, n'est pas homogène. Pour certains AINS, seule la résorption cutanée après une administration unique est mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit, et pour d'autres, sont mentionnés les résultats d'études avec administrations répétées.

L'absorption cutanée des AINS quand elle est documentée est variable, par exemple :

Produit	Résorption cutanée	
	après une administration	après administration répétée
Kétum® Gel à 5% (kétoprofène)	5%	/
Niflugel® à 2,5% (acide niflumique)	20%	/
Nifluril® pom. A 3% (acide niflumique)	2,4% +/- 0,9	/
Solaraze® Gel à 3% (diclofénac)	1 à 12%	/
Voltarène® Emulgel à 1% (diclofénac)	6%	13,9%
Voltarène® Actigo à 1% (diclofénac)	6%	13,9%

3 - Analyse des données issues de la base nationale de pharmacovigilance

Une interrogation de la BNPV jusqu'au 27/03/2007 a retrouvé 4 observations concernant l'acide niflumique :

- Le cas Niflugel® avec exposition professionnelle (PV0600751) ayant motivé le point.
- 3 cas Nifluril® pommade où le produit a été pris en automédication :
 - o Cas RN9700261 : la patiente a pris de l'acide niflumique pommade de 28 à 32 SA et du Nifluril par voie orale pendant 5 jours à 28 SA. Découverte d'un oligoamnios. A la naissance, le nouveau né présente une insuffisance rénale chronique persistante à 2 mois et demi (dossier publié).
 - o Cas PV0000807 ; la patiente s'est appliquée largement de l'acide niflumique pommade pendant la grossesse. A 35 SA, découverte à l'échographie d'une contraction du canal artériel, fuite tricuspidiennne, akinésie du ventricule droit d'où une césarienne réalisée en urgence. Le nouveau-né est hospitalisé en réanimation avec hypoxie réfractaire d'évolution favorable. A l'âge de 6 mois persistance d'une anomalie modérée du pilier du ventricule droit sans retentissement fonctionnel. Il existe une incertitude quant à la prise concomitante d'acide niflumique par voie orale.
 - o Cas MA9300557 : La patiente a utilisé de l'acide niflumique pommade et du piroxicam gel au cours de la grossesse. Mort in utero du fœtus. Dossier peu détaillé.

4 - Données de la littérature

Un cas a été publié par Torloni MR et al (Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Feb ; 27 (2) : 227-9). Lors d'une échographie à 35 SA, découverte d'anomalies fonctionnelles du cœur fœtal à type de fuite tricuspidiennne modérée et de contraction du canal artériel. Cette femme de 33 ans avait appliqué durant les 2 nuits précédentes du diclofénac gel, des compresses à base de salicylés, de menthol et de camphre et avait pris un comprimé de tramadol pour des douleurs du cou et des épaules. Le traitement a été arrêté. 5 jours plus tard, l'échographie était normale. Elle a accouché à terme.

5 - Enquête Sage-femme AINS et Grossesse en 2005

Dans le cadre d'un mémoire¹, une sage-femme a effectué une enquête afin d'évaluer le niveau de connaissance des professionnels de santé sur les effets indésirables des AINS pour le fœtus/nouveau-né et l'information donnée aux patientes enceintes sur les AINS. Sur les 200 questionnaires distribués aux sages femmes et obstétriciens (120), médecins généralistes (50) et pharmaciens (30), seuls 70 réponses ont été exploitables.

La majorité (66%) des personnes interrogées n'a pas eu connaissance de la lettre de l'Afssaps de 2003 en particulier dans les maternités. Moins de la moitié des professionnels de santé (46%) n'est pas au courant du renforcement des mentions légales des AINS pendant la grossesse. Environ la moitié des professionnels de santé seulement donne une information sur les risques des AINS au cours de la grossesse à leurs patientes enceintes.

6 - Conclusion/Proposition du rapporteur

Quatre observations ont été retrouvées dans la BNPV concernant une exposition aux AINS locaux aux 2^{ème} ou 3^{ème} trimestres de la grossesse. Les 4 observations concernent l'acide niflumique (le Niflugel® ou le Nifluril® pommade). Dans 2 cas il existe une exposition concomitante à un AINS par voie orale, avérée ou supposée ; dans 1 cas le dossier est très peu documenté et 1 cas concerne une exposition professionnelle avec le Niflugel® qui a une résorption cutanée plus importante que celle des autres AINS par voie cutanée (20%). Un cas est décrit dans la littérature avec le diclofénac qui a une résorption cutanée de 6% et de 13,9% après administration répétée.

Le CRPV rapporteur propose :

- d'améliorer la rubrique pharmacocinétique des AINS topiques,
- que l'information grossesse dans les RCP soit harmonisée pour l'ensemble des AINS locaux,
- d'informer à nouveau les professionnels de santé et en particulier les kinésithérapeutes des effets indésirables fœtaux et néonataux des AINS par voie orale et par voie topique,
- de réfléchir à d'autres moyens d'informer les patients par le biais du carnet de maternité, de dépliants, plaquettes ou affiches dans les salles d'attente, au niveau du conditionnement secondaire (ajout d'un pictogramme ou d'un libellé sur la boîte),
- plus généralement, à plus long terme, en ce qui concerne la prescription de médicaments chez la femme enceinte, réfléchir à l'ajout sur l'ordonnance, par le médecin prescripteur, de la mention « femme enceinte », avec l'âge gestationnel, pour que le pharmacien puisse informer la patiente du danger éventuel encouru.

Le comité technique a donc proposé :

- de faire un communiqué de presse sur la grossesse et l'utilisation des AINS en général avec une attention particulière concernant les AINS locaux,
- une lettre aux prescripteurs sur les risques généraux des AINS pendant la grossesse et les risques liés aux expositions répétées aux AINS locaux (cible : kinésithérapeutes, médecins de médecine physiques/rééducateurs, pharmaciens),
- de demander au groupe de travail grossesse de revoir les libellés grossesse de l'ensemble des AINS topiques,
- que la DGS examine la possibilité d'ajouter une information dans le carnet de maternité sur le danger lié à une utilisation maternelle d'AINS pendant la grossesse pour le fœtus/nouveau-né et plus généralement sur le danger des médicaments dits à haut risque.

7 - Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la CN considèrent dans leur majorité que les accidents graves liés à l'application des AINS topiques au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre de la grossesse sont exceptionnels et ne représentent pas un problème de santé publique remettant en cause le rapport bénéfice / risque de ces produits. En revanche il existe un risque réel pour le fœtus en cas d'exposition professionnelle au cours de la grossesse.

Les observations rapportées avec les AINS topiques et par voie générale soulignent la nécessité de rappeler à nouveau la contre-indication des AINS à partir du 6^{ème} mois de grossesse et ce quelle que soit la voie d'administration. Cette communication devrait être faite pour le grand public et de façon ciblée aux

¹ Anti-inflammatoires non stéroïdiens et grossesse : enquête auprès des professionnels de santé .Beaucourt C. Ecole de Sages femmes, Baudelocque Port Royal Paris chu Cochin Université Paris V, 2005

professionnels de santé en particulier à ceux qui n'ont pas reçu la lettre d'information envoyée précédemment par l'Afssaps en décembre 2003.

8 - Conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance

La Commission adopte à l'unanimité l'avis du rapporteur sur la nécessité d'informer à nouveau le grand public par le biais d'un communiqué de presse et les professionnels de santé par le biais d'une lettre d'information, sur la toxicité des AINS pris par la mère pour le fœtus et le nouveau-né et sur leur contre-indication à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse. Cette information concernerait aussi les AINS utilisés par voie transcutanée ; cette lettre devra insister sur le danger lié à l'exposition professionnelle aux AINS topiques et sur la nécessité dans ce cas de ne pas les appliquer à mains nues. La commission nationale propose que cette lettre soit envoyée aux médecins de médecine physique, kinésithérapeutes, urgentistes et pharmaciens.

La Commission propose que le Groupe de Travail Grossesse revoie l'information grossesse des AINS topiques qui ne sont pas contre-indiqués à partir du 6^{ème} mois de grossesse.

Pour ce qui concerne l'information des femmes enceintes sur les risques liés à la prise d'AINS au cours de la grossesse, la Commission nationale propose une saisine de la DGS et de l'INPES afin d'étudier les possibilités d'ajout d'une information au niveau du carnet de maternité sur les risques liés à l'utilisation des AINS au cours de la grossesse.

V - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX MEDICAMENTS GENERIQUES DES ANTIÉPILEPTIQUES

A. PRESENTATION DES DONNEES

1 - Introduction

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes a présenté les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur les médicaments génériques d'antiépileptiques. Cette enquête a été décidée lors du Comité Technique de pharmacovigilance du 4 septembre 2007. Elle fait notamment suite à la publication d'un communiqué de presse de la Ligue Française Contre l'Épilepsie le 3 juillet 2007, prenant position contre la substitution générique des antiépileptiques. Elle vise à confirmer ou non le signal relatif à une augmentation du nombre de notifications d'effets indésirables associés aux spécialités génériques d'antiépileptiques en particulier des cas de convulsions, de recrudescence de crises et d'inefficacité. Cette enquête a été présentée lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 8 janvier 2008.

2 – Méthodologie

L'enquête a couvert la période du 31/10/2000 (date de commercialisation du premier générique en France) au 30/09/2007.

Les requêtes ont porté sur les cas français et internationaux, à partir d'une liste de termes MedDRA prédéfinie. L'enquête a porté sur l'ensemble des cas français de convulsions, recrudescence de crises et inefficacité, enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans les bases de données des laboratoires commercialisant des médicaments princeps et/ou des médicaments génériques antiépileptiques.

De cette étude ont été exclus, notamment, les cas de confusion/hyponatrémie (sans convulsions) et les encéphalopathies avec hyperammoniémie, les surdosages intentionnels, les cas insuffisamment documentés, les cas dans lesquels l'épilepsie n'était pas l'indication du traitement.

Une analyse globale de toutes les observations rapportées et l'évolution des chiffres de vente sur la période ont été demandées à chaque laboratoire. Il importait en effet de définir les circonstances d'apparition des crises d'épilepsie et de calculer un taux de notification pour les princeps et pour leurs génériques.

Les observations concernant DEPAKINE ont toutes été revues pour calculer au plus près le taux de notification et le comparer à l'auto-générique Winthrop.

3 – Résultats

a. Valproate de sodium

Laboratoire	Taux de notification dans l'indication retenue
Sanofi-Aventis (princeps : DEPAKINE)	8,5 pour 100000 patient-années pour la période de commercialisation
Winthrop (auto-générique des laboratoires Sanofi)	11,4 pour 100 000 patient-années en 2006 7,2 pour 100 000 patient-années en 2007
Merck –Qualimed	22,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation.
Sandoz-G GAM	31,8 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Biogaran	59,1 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Teva	43,2 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
EG labo	22,5 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Ratiopharm	22,8 pour 100 000 patient-années pour la période de commercialisation
Arrow	
Ranbaxy	
Laboratoire non identifié	22,8 pour 100 000 patient-années pour l'ensemble des laboratoires

Le taux de notification estimé pour l'auto-générique Winthrop est comparable à celui estimé pour la Dépakine®. Le seul cas de réintroduction positive d'un générique est survenu avec cet autogénérique chez un patient de 43

ans précédemment traité en monothérapie par Dépakine Chrono[®], confirmant l'influence probable de l'anxiété anticipatoire liée à la prise d'un générique.

Des taux de notification supérieurs sont estimés pour les génériques Sandoz-G Gam, Biogaran et Téva, comme pour Merck, EG Labo et Ratiopharm, mais de manière moins marquée.

Il ressort des observations les éléments suivants :

- Les observations concernant le princeps sont beaucoup plus documentées que les observations génériques (souvent déclarées par les pharmaciens).
- L'âge moyen des patients traités est très légèrement supérieur pour le princeps (42 ans versus 37 ans) et on ne retrouve qu'un enfant concerné par la substitution.
- La pathologie épileptique est le plus souvent stabilisée depuis plusieurs années avec une monothérapie de princeps lorsqu'il y a substitution par un générique.
- La durée du traitement par générique n'excède pas 6 mois.
- Les observations sont graves à plus de 50% pour les cas princeps contre 27% pour les cas génériques ce qui explique sans doute la meilleure documentation des cas concernant le princeps.
- Les facteurs de risque classiques de survenue de crise sont retrouvés pour le princeps dans environ 50% des observations, en particulier l'association à certains médicaments (neuroleptiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, dextropropoxyphène) et des pathologies intercurrentes (infections, fièvre).
- Aucun cas princeps n'est survenu dans le contexte d'une substitution, contre tous les cas sauf un pour les génériques.
- Des dosages ont été réalisés deux fois plus souvent dans les cas princeps. Environ 70% des concentrations plasmatiques sont abaissées pour le princeps comme pour les génériques (devant ces résultats, un problème d'observance peut être envisagé). Cependant, ces dosages sont difficilement interprétables car le moment de prélèvement par rapport à la prise du médicament n'est jamais précisé.
- L'évolution des cas est rapportée comme étant favorable pour les génériques, le plus souvent avec reprise du médicament princeps, sans augmentation des doses. Cependant, les évolutions à distance ne sont pas connues. Dans les observations princeps, les mesures prises sont plus variables.

Il a été souligné qu'il n'y avait que deux fabricants d'acide valproïque, le premier fournissant les laboratoires Sanofi et Winthrop et le deuxième fournissant les autres titulaires d'AMM.

b. Carbamazépine :

Laboratoire	Taux de notification dans l'indication retenue
Novartis (princeps : TEGRETOL)	35,3 pour 100 000 patient-années
Merck –Qualimed	32,1 pour 100 000 patient-années
Sandoz-G GAM	44,3 pour 100 000 patient-années
Teva	Aucune notification

Le taux de notification estimé pour Tégrétol[®] dans l'indication épilepsie est identique à celui estimé pour les génériques Merck-Qualimed. Par contre, le taux de notification est légèrement plus élevé pour le générique Sandoz-G Gam.

Les caractéristiques de la population traitée par le princeps et les génériques sont assez comparables en terme d'âge, de traitement anti-épileptique et de stabilisation de la pathologie. On note une réintroduction positive mais aussi une réintroduction négative pour les génériques. Les observations sont plus souvent graves pour le princeps. Une interaction médicamenteuse est retrouvée dans 82,4% des cas pour Tégrétol[®] et jamais pour les génériques où la substitution semble le seul facteur contemporain de l'effet indésirable. L'évolution est majoritairement favorable à la reprise du princeps alors que les mesures prises dans les cas concernant Tégrétol[®] sont diverses.

c. Lamotrigine

Laboratoire	Taux de notification dans l'indication retenue
GSK (princeps : LAMICTAL)	entre 20 et 40 pour 100 000 patient-années sur la période
Merck –Qualimed	Aucune notification
Sandoz-G GAM	191,1 pour 100 000 patient-années
Biogaran	76,4 pour 100 000 patient-années
Arrow	Aucune notification

Les taux de notification sont très augmentés pour les génériques de la lamotrigine, par rapport au taux de notification estimé pour le princeps Lamictal[®]. Les données entre populations princeps et génériques sont assez comparables et la substitution apparaît ici également comme un facteur coïncidant dans les observations concernant des génériques.

d. Gabapentine

Devant le très faible nombre de notifications pour le princeps et pour les génériques concernant la gabapentine dans l'indication épilepsie, et du fait que les chiffres de vente fournis comprennent toutes les indications de la gabapentine, largement utilisée hors épilepsie, les taux de notification estimés ne sont pas interprétables.

e. Topiramate

Des cas ont été retrouvés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et transmis par les laboratoires Janssen. Cependant aucun générique de l'Epitomax[®] n'étant actuellement commercialisé, une comparaison de taux de notification princeps versus génériques n'était pas possible.

4 – Littérature

Le médicament générique d'une spécialité de référence a la même composition qualitative et quantitative en principe actif que cette spécialité, la même forme pharmaceutique et une biodisponibilité équivalente. Un générique obtient son autorisation de mise sur le marché après des études de bioéquivalence, en cross-over sur un groupe de 12 à 36 volontaires sains, étudiant la biodisponibilité du principe actif après prise unique du princeps et du générique. Les paramètres comparés sont la Cmax et l'aire sous la courbe (AUC). La bioéquivalence est montrée quand l'intervalle de confiance à 90 % (IC_{90%}) du ratio princeps/générique des valeurs moyennes de ces paramètres est compris dans un intervalle [80% - 125 %]. Ceci implique que les concentrations plasmatiques d'un générique bioéquivalent ne devront pas être différentes de plus de 5 à 7 % des concentrations obtenues avec le princeps. Il n'existe pas d'études montrant une bioéquivalence entre les génériques d'un même princeps.

L'épilepsie est une maladie chronique, touchant de 0,8 à 1 % de la population en France (prévalence de 500 000 patients). Environ 2/3 des patients sont équilibrés par un traitement suivi avec une bonne observance, alors que chez les autres persistent des crises en dépit du traitement. Une bonne hygiène de vie doit accompagner le traitement (sommeil, abstinence alcoolique,...). Une des particularités de cette pathologie est l'anxiété anticipatoire : la survenue d'une crise est aléatoire et présente une menace permanente. La survenue d'une seule crise d'épilepsie peut provoquer chez le patient de lourdes conséquences tant personnelles que professionnelles (hospitalisation, accident, retrait du permis de conduire, ...).

Les premiers cas d'effets indésirables liés à des différences de biodisponibilité entre différentes formulations d'un même principe actif ont été publiés dans les années 70 avec la phénytoïne.

Dans les années 80-90, des cas isolés de perte de contrôle des crises ou de surdosage avec une carbamazépine générique sont publiés ainsi que des essais randomisés en double aveugle sur de faibles effectifs montrant une efficacité identique à celle du princeps. Les données sur les génériques du valproate de sodium sont beaucoup moins nombreuses. Récemment des déséquilibres de la pathologie épileptique ont également été évoqués avec des antiépileptiques à marge thérapeutique plus large comme la lamotrigine et ne correspondant pas à des aggravations sous lamotrigine.

Depuis la fin des années 90 sont référencées de nombreuses études d'opinion sur la perception du générique par les patients et les prescripteurs.

Des sociétés savantes, comme l'American Academy of Neurology et la Ligue Française Contre l'Epilepsie, se sont positionnées contre la substitution générique des antiépileptiques sans accord préalable du prescripteur. Certaines agences européennes ont également pris des mesures vis-à-vis des génériques anti-épileptiques.

Les données de la littérature ne permettent pas actuellement ni d'affirmer que le générique est la cause de la perte de contrôle des crises, ni de définir un profil de patients à risque. Les auteurs concluent tous à la nécessité de mener des études permettant d'obtenir un niveau de preuve suffisant sur ce sujet.

5- Conclusions et propositions du CRPV

Au terme de cette enquête, on ne peut écarter l'hypothèse que la substitution princeps/générique soit un facteur associé à la survenue de recrudescence de crises chez les patients épileptiques, particulièrement pour l'acide valproïque et la lamotrigine. Pour l'acide valproïque, antiépileptique à marge thérapeutique étroite, l'influence de variations, mêmes minimales, des concentrations plasmatiques pourrait être envisagée. Cependant, l'absence de signal évident pour la carbamazépine ne va pas dans le sens de cette hypothèse. Le signal sur la lamotrigine, n'ayant pas ce problème de marge thérapeutique étroite, pourrait conforter l'hypothèse de la particularité de la substitution chez le patient épileptique.

Ces données sont cependant à interpréter avec prudence car les observations concernant les génériques sont en général peu documentées. Il semblerait important de confirmer ces données au travers d'études rigoureuses, permettant d'obtenir des observations plus fiables.

6 - La situation dans les autres pays européens

Les résultats de l'interrogation des agences européennes ont été présentés par l'Unité de pharmacovigilance. Parmi les 18 pays ayant répondu aux infobox adressés par l'Afssaps en avril et octobre 2007, 8 pays ont pris des mesures concernant les médicaments génériques antiépileptiques. La Belgique et le Danemark ont ainsi décidé de réduire les bornes de l'intervalle d'équivalence. Six pays ont interdit (Espagne, Finlande, Slovaquie, Suède) ou encadré (Norvège, Slovaquie) la substitution de médicaments antiépileptiques par des génériques. Malgré la demande de l'unité, les raisons ayant conduit à ces différentes prises de position n'ont pas pu être obtenues. Les impacts des différentes mesures prises ne sont pas connus non plus.

7 - Commission d'AMM du 22 novembre 2007

Ce dossier a été discuté lors de la commission d'AMM du 22 novembre 2007, après avis du groupe de travail de neurologie- psychiatrie-anesthésie-antalgie du 5 juillet 2007 et du groupe de travail sur les médicaments génériques d'octobre 2007

Les résultats du vote réalisé lors de la Commission d'AMM du 22 novembre 2007, en réponse aux 5 questions suivantes, ont été présentés aux membres de la Commission Nationale de pharmacovigilance. Les membres de la Commission d'AMM ont voté majoritairement :

- Oui à la question « Pensez vous qu'il existe un réel problème de santé publique lié aux génériques d'antiépileptiques ? »,
- Oui à la question : « Si un problème existe, pensez vous qu'il est dû à la nature de la maladie ? »
- Non à la question « Pensez-vous qu'il est dû à la substitution ? »,
- Non à la question « Etes vous pour la limitation de la substitution à tous les patients ? »,
- Oui à la question « Etes vous pour la limitation aux seuls patients difficiles ? »,

Compte tenu de ces éléments et dans l'attente des résultats de l'enquête officielle de Pharmacovigilance, la commission d'AMM a ainsi conclu qu'il devrait être conseillé de ne pas substituer le traitement antiépileptique chez les patients pour lesquels il a été difficile d'obtenir l'équilibre thérapeutique. La substitution devrait donc être anticipée par le médecin et n'être envisagée qu'en accord avec le patient.

8 - Comité Technique du 8 janvier 2008

Les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance ont été présentés lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 8 janvier 2008. Lors de ce Comité Technique, différentes hypothèses ont été émises pour expliquer le signal issu des résultats de l'enquête de pharmacovigilance, notamment la spécificité de la maladie épileptique avec majoration éventuelle de l'anxiété anticipatoire lors de la substitution et la variabilité de la biodisponibilité des médicaments antiépileptiques (princeps et génériques). Les membres du Comité technique ont souligné que, à la lumière des résultats de l'enquête, il n'y avait pas d'argument permettant d'affirmer que les cas rapportés étaient liés à un problème de bioéquivalence.

En raison de ce signal le Comité Technique a recommandé, par mesure de précaution, l'application d'une restriction de la substitution sur le modèle de ce qui a été fait en Norvège, (à savoir, substitution de préférence à l'instauration du traitement avec information du prescripteur, et substitution au cours du traitement uniquement après accord du prescripteur).

B. DISCUSSION DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

La méthodologie des études de bioéquivalence, pour les médicaments génériques à libération immédiate, et pour les médicaments génériques à libération prolongée, a été rappelée. Il a été souligné par l'Afssaps que dans tous les dossiers de demande d'AMM pour des médicaments génériques autorisés, les bornes de l'intervalle d'équivalence étaient parfaitement conformes et que dans la plupart des cas, les intervalles d'équivalence étaient resserrés et compris entre 90% et 110%.

Il a été souligné le fait que les dosages mentionnés dans certaines des observations de l'enquête de pharmacovigilance n'étaient pas interprétables car les moments de prélèvements par rapport à la prise de l'antiépileptique ne sont jamais documentés. L'absence de données concernant l'observance dans les cas rapportés lors de l'enquête a également été signalée.

Les spécificités de la pathologie épileptique ont été soulevées. L'expert neurologue présent a souligné l'importance de l'anxiété anticipatoire chez les patients épileptiques. Il a également signalé que les cas de recrudescence de crises survenant en l'absence de substitution n'étaient pas ou très peu notifiés.

L'intérêt potentiel d'une étude pharmaco-épidémiologique visant à étudier le signal d'une association entre les substitutions entre spécialités et le risque de déséquilibre de la pathologie épileptique, a été évoqué.

Il a été souligné que le signal ne provenait pas uniquement des données françaises de la pharmacovigilance mais également des données de la littérature, tant française qu'internationale, des prises de position de différentes agences européennes, et de différentes sociétés savantes.

C. CONCLUSION DE LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Des observations issues de la notification spontanée suggèrent que la substitution pourrait être à l'origine d'un déséquilibre de l'épilepsie chez des patients préalablement équilibrés. Néanmoins, les données ne sont pas suffisantes pour apporter la démonstration scientifique d'une relation entre la substitution et le déséquilibre de la pathologie épileptique.

Les membres de la Commission Nationale ont souligné que les données de l'enquête officielle de pharmacovigilance ne permettent pas d'affirmer que les cas rapportés sont liés à un défaut de bioéquivalence des génériques par rapport aux princeps.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance propose, avec 18 voix pour, 4 abstentions et 2 voix contre, de ne pas restreindre la substitution pour cette classe de médicaments. En revanche, elle souhaite que soit rappelée aux prescripteurs la possibilité d'exercer leur droit d'exclusion de la substitution en apposant, sur leurs ordonnances, « non substituable » avant la dénomination de la spécialité antiépileptique prescrite (qu'il s'agisse d'un médicament princeps ou d'un médicament générique).

La Commission Nationale est consciente du fait que des mesures sont susceptibles d'être prises par les différents organismes de l'assurance maladie, tant vis à vis des professionnels de santé que vis à vis des patients en cas de refus de la substitution. Les membres de la Commission Nationale ont souhaité, en raison de la spécificité de la pathologie épileptique, que ni les patients ni les professionnels de santé ne soient pénalisés dans ce contexte.

VI - POINT SUR L'ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LES VACCINS CONTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB)

1 - Introduction

VACCINS MONOVALENTS				
DCI	Antigène de surface de l'hépatite B recombinant			
Forme pharmaceutique	Suspensions injectables			
Nom commercial	ENGERIX B[®]	GENHEVAC B[®]	FENDRIX[®]	HBVAXPRO[®]
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Belgique comme pays membre de référence)	Nationale	Centralisée (Belgique comme pays rapporteur)	Centralisée (Allemagne comme pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD

VACCINS POLYVALENTS			
Forme pharmaceutique	Suspensions injectables		
Nom commercial	INFANRIX[®] HEXA	HEXAVAC[®]	TWINRIX[®]
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Belgique comme pays rapporteur)	Centralisée (Allemagne comme pays rapporteur)	Centralisée (Royaume-uni comme pays rapporteur)
Titulaire de l'AMM	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline

Dans le cadre de l'enquête officielle sur les vaccins contre le virus de l'hépatite B (VHB), la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné, en date du 29 janvier 2008 :

- Le bilan actualisé au 31 décembre 2006 des notifications spontanées d'atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, de sclérose latérale amyotrophique, de maladies auto-immunes et d'atteintes hématologiques survenues au décours d'une vaccination contre l'hépatite B ;
- Les résultats récemment publiés d'une étude cas-témoins menée sur la cohorte nationale neuropédiatrique KIDSEP et ayant évalué le risque de sclérose en plaques (SEP) chez l'enfant vacciné contre l'hépatite B (Mikaeloff Y et Coll. *Arch Pediatr Adolesc Dec* 2007 ; **161**(12) : 1176-82).

2 – Bilan actualisé des notifications spontanées analysées depuis la mise sur le marché des vaccins contre le virus de l'hépatite B, jusqu'au 31 décembre 2006

Estimation du nombre de personnes vaccinées

Depuis la mise sur le marché des vaccins contre l'hépatite B, le nombre de personnes vaccinées en France est de l'ordre de 33 millions (plus de 100 millions de doses vendues tous vaccins confondus contre le virus de l'hépatite B [VHB]) dont environ 12 millions d'enfants âgés de 15 ans ou moins (3,4 millions de nourrissons). L'évolution des chiffres de vente s'est stabilisée aux alentours de 2,5 millions de doses vendues/an en moyenne, entre 1999 et 2006. Le chiffre en 2006 est estimé à 2,4 millions de doses vendues (vs 2,2 millions en 2005) correspondant environ à 797 000 personnes vaccinées sur la base de 3 injections vaccinales. L'estimation du nombre d'enfants âgés de 15 ans ou moins vaccinés en 2006 est de l'ordre de 403 000, dont 309 000 nourrissons.

Atteintes démyélinisantes centrales et périphériques

Entre la mise sur le marché des vaccins (juin 1981) et le 31 décembre 2006, un total de 1396 cas d'affections démyélinisantes centrales (dont 1174 cas de sclérose en plaques [SEP]) et 115 cas d'atteintes périphériques a été rapporté, soit un taux de notifications de l'ordre de 1,2 cas de SEP et de 0,11 cas d'affections périphériques pour 100 000 doses distribuées.

Le nombre de cas de SEP survenues durant les huit dernières années est en nette diminution. En effet, pour 100 000 doses vaccinales distribuées, le nombre de cas notifiés est de 2,5 en 1999, de 0,1 en 2005 et de 0 (zéro) en 2006.

Il faut noter que sur l'ensemble des cas notifiés en 2006 (soit 32 atteintes démyélinisantes centrales et périphériques), aucune atteinte démyélinisante n'est survenue dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B réalisée cette même année. D'autre part, les observations reposent sur un recrutement de plus en plus ancien si l'on considère la date de survenue. Enfin, un épuisement des notifications est constaté depuis l'année 2000. Précisons que plus de 72% du total des cas de SEP rapportés en 2006 (n=29) proviennent de l'association de patients REVAHB (Réseau Vaccin Hépatite B).

La mention de SEP familiale apparaît chez 1 seul patient, soit 3,4% des cas.

Parmi les cas d'atteinte démyélinisante centrale notifiés en 2006, cinq ont concerné des enfants âgés de 15 ans ou moins (8,5 à 15 ans). Trois d'entre eux sont des SEP (dont 2 cas de SEP première poussée), ce qui porte le nombre total de SEP survenues chez les enfants de 15 ans ou moins à 53 (dont 50 SEP première poussée). Aucun cas de démyélinisation centrale n'est survenu chez l'enfant en 2006. Les deux observations restantes concernent des syndromes de Guillain-Barré.

Tout comme les années précédentes, les observations recueillies en 2006 ne modifient pas les conclusions antérieures : la notification spontanée ne permet pas de conclure à l'existence d'un risque d'atteinte démyélinisante associé à la vaccination contre le virus de l'hépatite B.

A ce stade de l'enquête officielle, le CRPV de Strasbourg rappelle que l'analyse de l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies durant plus de 13 années ne retrouve pas le signal détecté en 1994. D'autre part, les études pharmaco-épidémiologiques nationales ou internationales, sauf une (Hernan M. et al. *Neurology* 2004 ; 63 : 838-42), n'ont pas montré que la vaccination contre le VHB était un facteur de risque démontré pour le début d'une première poussée ou les poussées ultérieures de sclérose en plaques.

Sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Trois cas rétrospectifs viennent s'ajouter aux 54 observations déjà colligées entre la date de commercialisation et le 31 décembre 2005. L'apport de ces nouvelles données ne permet en rien de conclure à l'existence d'un signal susceptible d'associer la vaccination contre le virus de l'hépatite B dans la survenue de SLA.

Affections auto-immunes

De par le nombre d'événements déclarés depuis la mise en enquête officielle de pharmacovigilance des vaccins contre le virus de l'hépatite B (juin 1994), seuls trois pathologies parmi les différentes affections auto-immunes existantes ont fait l'objet d'une analyse prolongée. Ainsi, pour l'année 2006, seuls respectivement 3 et 1 cas supplémentaires de polyarthrite rhumatoïde et de thyroïdite ont été notifiés et validés. Ce qui porte à un total de 107 observations de lupus, 113 de polyarthrite rhumatoïde et 57 de thyroïdite le nombre de cas rapportés entre la mise sur le marché des vaccins contre le virus de l'hépatite B et le 31 décembre 2006.

Comme pour les atteintes démyélinisantes centrales et périphériques, les observations rapportées en 2006, en dehors d'un cas de polyarthrite rhumatoïde, sont des cas rétrospectifs. L'ensemble des nouveaux cas signalés ne modifie en rien le profil de tolérance évalué lors du dernier bilan.

Atteintes hématologiques

En 2006, trois observations de purpura thrombocytopénique survenues chez deux enfants âgés de 9 et 30 mois et un adulte âgé de 44 ans ont été notifiées au réseau national de pharmacovigilance. L'évolution est favorable chez un des enfants et inconnue pour les autres cas.

Par ailleurs, une observation d'anémie hémolytique associée à une thrombocytopénie d'évolution fatale chez une femme âgée de 81 ans et un cas de leucémie très peu documenté ont également été rapportés en 2006. En revanche, aucun cas d'aplasie médullaire n'a été notifié. Ce qui porte à un total de 87, 19 et 10 les observations de thrombopénie, d'aplasie médullaire et de leucémie aiguë respectivement rapportées depuis la mise sur le marché des vaccins jusqu'au 31 décembre 2006. A l'exception des deux cas de purpuras thrombocytopéniques survenus chez des enfants et du cas d'évolution fatale, les observations restantes sont des cas rétrospectifs.

Au vu des données actuelles, l'incidence annuelle maximale des notifications pour ces trois types d'atteintes hématologiques reste nettement inférieure à l'incidence annuelle estimée dans la population générale. Il faut

rappeler qu'à ces données rassurantes viennent s'ajouter les résultats définitifs de l'étude cas-témoins ESCALE présentés par l'Inserm U170 à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 26 septembre 2006 ne confortant pas l'hypothèse d'un lien éventuel entre le risque de leucémie pédiatrique et la vaccination contre le VHB²..

3 – Etude cas-témoin sur le risque de SEP chez l'enfant vacciné contre l'hépatite B (Mikaeloff Y et Coll. Arch Pediatr Adolesc Med Dec 2007 ; 161 (12) : 1176-82)

L'étude cas-témoins menée sur la cohorte nationale neuropédiatrique KIDSEP par l'Inserm U170 ne conforte pas l'hypothèse d'une augmentation du risque de SEP chez l'enfant vacciné contre l'hépatite B.

Pour rappel, un total de onze études ont déjà été réalisées dont cinq d'entre elles à l'instigation de l'Afssaps. Or, aucune de ces études n'a pu démontrer la responsabilité de la vaccination contre le VHB dans la survenue de ce type d'affections neurologiques à l'exception d'une étude cas-témoins américaine publiée en septembre 2004 (Hernan M et Coll. ; *Neurology* 2004 ; **63** :838-42) mettant en évidence un risque significatif mais faible de sclérose en plaques chez des adultes vaccinés contre le VHB.

L'étude de Mikaeloff et Coll. est la première étude épidémiologique menée chez l'enfant sur ce sujet. Ces résultats viennent renforcer ceux des onze autres études n'ayant pas permis de conclure à une telle association.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée sur la cohorte nationale neuropédiatrique KIDSEP. Les cas sont des enfants âgés de moins de 16 ans chez lesquels une sclérose en plaques a été diagnostiquée entre 1994 et 2003.

Cinq témoins, enfants sélectionnés dans la population générale, ont été appariés pour chaque cas sur le sexe, l'âge et le lieu géographique de résidence.

Le recueil de l'ensemble des données (sociodémographiques, antécédents médicaux...) a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé. Quant au statut vaccinal, il a été validé à partir du carnet de santé.

La date index correspond à celle de l'apparition des premiers symptômes démyélinisants

Résultats

L'analyse menée sur un total de 143 cas et 1122 témoins âgés de 16 ans ou moins ne démontre aucun lien statistiquement significatif entre une augmentation du risque de SEP et la vaccination anti-hépatite B chez l'enfant, quel que soit l'intervalle de temps considéré entre la date de la dernière injection et la date index (c.f Tab.1), le nombre d'injections (cf.Tab.2) et la spécialité vaccinale (cf.Tab.3) :

2 <http://afssaps.sante.fr/htm/1/pharmaco/cr060901.pdf>

	Date de dernière injection avant date index	OR ajusté (IC 95%)
Analyse 1	0-6 mois	0,99 [0,44-2,21]
	>6 mois	1,12 [0,71-1,78]
Analyse 4	0-3 ans	1,03 [0,62-1,69]
	>3 ans	1,20 [0,70-2,05]
Analyse 5	0-1 an	0,83 [0,41-1,67]
	>1-2 ans	0,96 [0,46-2,01]
	>2-3 ans	1,42 [0,70-2,90]
	>3 ans	1,27 [0,73-2,21]

	Nombre d'injections	OR ajusté (IC 95%)
Analyse 9	1-2	0,68 [0,29-1,6]
	>3	1,19 [0,76-1,84]

	Spécialités	OR ajusté (IC 95%)
	Engerix B® (toutes durées)	1,38 [0,86-2,23]
	Genhevac B® (toutes durées)	0,75 [0,41-1,37]
	Engerix B® 0-3 ans	1,17 [0,65-2,13]
	Engerix B® >3 ans	1,68 [0,92-3,04]
	Genhevac B® 0-3 ans	0,88 [0,44-1,79]
	Genhevac B® >3 ans	0,59 [0,24-1,45]

4 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Considérant que :

- L'analyse de l'ensemble des notifications spontanées et des données pharmaco-épidémiologiques colligées depuis plus de treize années n'a pas permis de démontrer l'existence d'une association entre ces pathologies et la vaccination contre le VHB.
- Les résultats définitifs de l'étude cas-témoins ESCALE, présentés par l'INSERM U170 à la Commission Nationale du 26 septembre 2006, ne confortent pas l'hypothèse antérieurement émise d'un lien éventuel entre le risque de leucémie pédiatrique et la vaccination contre le VHB. (Mallol-Mesnard N et Coll. *Int J Epidemiology* 2007 ; **36** : 110-16) ;
- Le risque de récurrence de SEP (Mikaeloff Y et Coll. *Brain* 2007 Apr ; 130 (Pt4) : 1105-10) et l'augmentation de ce même risque chez l'enfant vacciné contre l'hépatite B (Mikaeloff Y et Coll. *Arch Pediatr Adolesc Med* Dec 2007 ; **161** (12) : 1176-82) ne sont pas confirmés par les études menées sur la cohorte KIDSEP;

les membres de la Commission nationale proposent, à l'unanimité, de mettre un terme à la surveillance renforcée nationale des effets indésirables observés après vaccination contre l'hépatite B et de revenir à un suivi de pharmacovigilance classique, proposition figurant déjà dans les procès verbaux des commissions nationales des 26 septembre 2006³ et 29 mai 2007⁴.

3 <http://afssaps.sante.fr/htm/1/pharmaco/cr060901.pdf>

4 <http://afssaps.sante.fr/htm/1/pharmaco/cr070501.pdf>

La Commission Nationale juge par ailleurs, comme lors de sa réunion du 29 mai 2007⁴, que ces données de pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie, évaluées depuis plus de 13 années tant chez l'enfant que chez l'adulte, ne s'opposent pas aux recommandations en matière de vaccination contre le virus de l'hépatite B émises en date du 14 décembre dernier par le Haut Conseil de Santé Publique⁵.

5 http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_HepB.pdf