



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

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

Saint-Denis, le 30 janvier 2007

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
(Compte rendu de la réunion du mardi 28 Novembre 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. VERNIS (représentant du Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, membre de droit)
M. DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé, membre de droit)
M. MALLARET (président de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, membre de droit)
Mme AUTRET-LECA
Mme BARBAUD
M. BOULU
Mme BRUNET
M. CARLIER
Mme CHICHMANIAN suppléante de M. IMBS
Mme CHIRON
Mme COSTAGLIOLA
M. ESCHALIER
Mme FOURRIER-REGLAT
M. GIROUD
M. HANSLIK
M. JACQUES
Mme JOLLINET
Mme JEAN-PASTOR suppléante de Mme JOLLINET
Mme JOUAN-FLAHAUT
M. LAGIER
Mme LAINE-LESSAC
M. LIOTE
M. MERLE
M. MONTASTRUC
M. OLLAGNIER suppléant de M. VIAL
M. PELLETIER
M. QUESTEL suppléant de M. BONNETERRE
M. SCHMITT
Mme SGRO

Laboratoires

SANOFI PASTEUR MSD :
Intitulé du dossier : Point sur la vaccination BCG

STATENS SERUM INSTITUT :
Intitulé du dossier : Point sur la vaccination BCG

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée ni déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 28 novembre 2006.

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 26 SEPTEMBRE 2006.....	3
II – POINT SUR LA VACCINATION BCG.....	4
III – POINT SUR LE PLAN DE GESTION DES RISQUES.....	7
IV – POINT SUR LES INTOXICATIONS PAR ANTALGIQUES DE PALIER II	9
V – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE.....	12
VI – QUESTIONS DIVERSES	13

I – ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 26 SEPTEMBRE 2006

Le compte rendu de la séance du 26 septembre 2006 a été adopté avec la modification suivante :

Page 16 : VI – BILAN DES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE DES VACCINS CONTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB) DEPUIS LEUR MISE SUR LE MARCHE JUSQU'AU 31 DECEMBRE 2005

- ligne 5 : ajouter « Un membre de la Commission a quitté la séance lors de la présentation du dossier estimant que le maintien de l'enquête de pharmacovigilance n'apporterait aucun élément nouveau à l'évaluation du problème. En revanche, ce membre a insisté sur le fait que clôturer l'enquête ne signifie pas que le dossier cesse d'être suivi en pharmacovigilance. »

II – POINT SUR LA VACCINATION BCG

1. Introduction

Nom commercial	VACCIN BCG SSI®
DCI	Vaccin BCG cryodesséché
Forme pharmaceutique	Poudre pour suspension injectable par voie intradermique, présentée en boîte de 1 flacon avec nécessaire d'injection unidose pour la vente au public, ou boîte de 5 ou 10 flacons pour les collectivités
Classe pharmacologique	Vaccin
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Danemark comme pays membre de référence)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Sanofi Pasteur MSD (SPMSD)

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 4 juillet 2006

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

Date(s) de passage en Commission nationale de pharmacovigilance de pharmacovigilance : 26 septembre 2006

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : CRPV de Saint-Etienne

Dans le cadre de l'enquête officielle sur le vaccin BCG SSI®, la Commission Nationale de pharmacovigilance a pris connaissance, en date du 28 novembre 2006, des données nationales de pharmacovigilance rapportées depuis le 1^{er} janvier 2005 jusqu'au 31 juillet 2006.

2. Historique

Depuis le 31 décembre 2005, le vaccin BCG SSI® par voie intradermique est le seul vaccin disponible en France pour la prévention de la tuberculose. C'est un vaccin lyophilisé de souche différente de celles utilisées dans les vaccins précédents. Ce vaccin est préparé par le *Statens Serum Institute* (SSI) de Copenhague.

En raison de la notification d'abcès locaux graves apparaissant au point d'injection après vaccination par le BCG SSI®, une enquête officielle de pharmacovigilance sur les réactions loco-régionales a été décidée en février 2006, étendue, 4 mois après, à la totalité des effets indésirables (EI) de ce vaccin.

3. Méthodologie

Toutes les notifications d'EI transmises par les professionnels de santé au réseau national des CRPV et au laboratoire SPMSD ont été regroupées, puis analysées. Toute réaction au site d'injection d'une taille >1 cm a été considérée comme un effet indésirable. De même, toute adénopathie ≤1 cm dans le territoire de drainage du lieu d'injection a été considérée comme non pathologique. En revanche, tout « abcès » et/ou adénopathie d'une taille ≥ à 1 cm a été considéré comme un effet indésirable.

4. Bilan des données de pharmacovigilance

Au total, 495 notifications ont été rapportées entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 juillet 2006. Celles-ci se répartissent de la façon suivante : EI loco-régionaux (384), EI généraux (7), mésusages sans EI au moment de la notification (40), réactions vaccinales attendues (39), projections oculaires (25). Soixante douze pour cent des EI loco-régionaux sont représentés par des abcès associés ou non à des adénopathies et à de la fièvre. Beaucoup plus rarement, ont été retrouvées des lymphadénopathies suppurées (n=5).

Les notifications d'abcès (n=277) concernent essentiellement des enfants âgés entre 0 et 6 ans (soit 84,5% des cas dont plus de la moitié entre 0 et 12 mois). Dans la majorité des cas, ces abcès surviennent dans les 2 mois suivant la vaccination avec une taille comprise entre 1 et 3,5 cm. L'évolution est favorable dans 84 cas (dont 47 avec séquelles de type cicatricielle), en cours d'évolution dans 120 cas et non renseignée dans 73 observations.

La prise en charge des abcès a été chirurgicale dans 22,7% des cas (63 patients), avec mention d'une hospitalisation dans 34 cas et anesthésie générale dans 18 cas.

Un mésusage est retrouvé dans 41,5% des cas d'abcès. Il porte principalement sur le lieu d'injection (n=67), la voie d'administration (n=32) et la dose injectée selon l'âge (n=23).

Durant la période d'analyse, aucun cas d'atteinte systémique de type ostéite ou BCGite généralisée n'a été signalé.

5. Estimation du nombre de personnes vaccinées en France

Depuis la mise sur le marché du vaccin BCG SSI[®] (septembre 2004) jusqu'au 31 juillet 2006, le nombre approximatif de personnes vaccinées est compris entre 297 800 et 561 500, selon que l'on calcule ce nombre en estimant que, quelle que soit la présentation (pour vente au public, ou collectivités) un flacon correspond à un sujet vacciné (297 800 vaccinés), ou que 1 flacon de vente au public correspond à 1 vacciné et 1 flacon pour les collectivités à 5 vaccinés (561 5000 vaccinés).

L'estimation des taux de notifications d'abcès pour la période du 01/06/05 au 31/05/06 est donc la suivante :

- De 0-11 mois : 0,67 à 1,23 cas /1000 vaccinés ;
- De 12 mois-6 ans : 0,56 à 1,03/1000 vaccinés ;
- Chez l'adulte : 0,45 à 0,82/1000 vaccinés

6. Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Bilan de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance, rapportées au décours d'une vaccination BCG SSI[®] depuis le 1^{er} janvier 2005 jusqu'au 31 juillet 2006, confirment que la très grande majorité des réactions observées est représentée par des EI loco-régionaux, notamment des abcès. Le mésusage (concernant surtout le dosage et le site d'injection) du BCG SSI[®] est un facteur important de risque identifié.

Sur la période d'août à octobre 2006, un total de 327 notifications non encore validées a été recueilli par le laboratoire et le réseau des CRPV dont :

un cas suspect d'ostéite chez une fillette immunodéprimée âgée de 3 ans ;
un cas de lymphadénopathie suppurée supplémentaire.

Plan de gestion des risques

En avril 2006, le laboratoire SSI et SPMSD, à la demande de l'Afssaps, ont mis en place un plan de gestion des risques (PGR) afin de minimiser le risque de survenue de réactions post-vaccinales, notamment liées à un mésusage :

- 1) juin 2006 : application d'étiquettes autocollantes sur le conditionnement pour attirer l'attention sur la dose à injecter, complétée, trois mois après, par un rappel sur le nombre de doses contenues dans un flacon ;
- 2) 18 juillet 2006 : envoi d'une lettre d'information ainsi qu'une brochure descriptive sur la technique d'injection intradermique par SPMSD aux professionnels de santé, suivi deux jours après, d'un point de pharmacovigilance de l'Afssaps ;
- 3) fin 2007 : le remplacement de l'aiguille intradermique actuelle par une aiguille plus courte (26G 0.45x10 mm à biseau court) dans le conditionnement du vaccin.

Etude d'impact de l'information auprès d'un panel représentatif de médecins vaccinateurs

La Commission Nationale de pharmacovigilance a pris connaissance des résultats définitifs d'une étude évaluant l'impact de la lettre d'information et de la brochure descriptive sur la technique d'injection ID auprès des professionnels de santé avant et après le 18 juillet 2006, date d'envoi de ces documents par SPMSD.

Ainsi, après le 18 juillet 2006, le taux global de satisfaction concernant l'information reçue (volume à injecter, site d'injection, distinction entre réaction attendue et EI) via les autorités de santé et le laboratoire a augmenté pour l'ensemble des professionnels ciblés. A noter cependant que cette augmentation n'est significative que

pour les médecins généralistes (42 avant à 62% après) et les médecins de PMI (86 à 95%), alors qu'elle ne l'est pas de façon significative chez les pédiatres (71 à 75%).

Audition publique sur le rapport bénéfice/risque de l'obligation vaccinale contre la tuberculose

Une audition publique concernant la vaccination BCG, commanditée par la Direction Générale de la Santé auprès de la Société Française de Santé Publique et à laquelle participaient activement l'Afssaps et le CRPV de Saint-Etienne, s'est tenue à la CNAMTS les 13 et 14 novembre 2006. L'objectif de cette audition était d'évaluer le bien fondé de l'obligation vaccinale contre la tuberculose. En effet, à l'heure actuelle, la France reste l'un des seuls pays où la primovaccination généralisée des nourrissons par le BCG reste obligatoire.

De nombreux professionnels de santé et représentants de la société civile étaient présent à cette réunion. A l'issue de cette audition, la tendance était orientée vers une levée de l'obligation vaccinale par le BCG, cette vaccination étant proposée systématiquement pour les nourrissons, avec recommandation forte pour les enfants et sujets à risque. Cependant, la définition des sujets à risque est difficile à établir à l'heure actuelle, et le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) a rejeté, en juillet 2006, l'idée d'un dépistage et d'une vaccination ciblée sur certaines populations à risque, qui pourrait être discriminatoire. D'autre part, ce même comité a pris position contre l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG tant qu'une politique efficiente de dépistage et de prévention n'aurait pas été mise en place. Les conclusions du jury d'experts de l'audition publique sont attendues courant décembre 2006.

Information disponible au moment de l'adoption du compte rendu : Les conclusions du jury d'experts de l'audition publique sont disponibles depuis le 13 décembre 2006 à l'adresse électronique suivante : <http://www.sfsp.info/sfsp/infos/documents/RapportBCGVF.pdf>.

7. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Après analyse de ces données, la Commission a jugé souhaitable, à l'unanimité, de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance en focalisant celle-ci principalement sur les notifications d'abcès au site d'injection, les adénopathies suppurées et les BCGites généralisées.

Après avoir entendu les laboratoires SPMSD et les représentants du laboratoire fabricant SSI, la Commission a reconnu la difficulté technique qu'il y avait à réaliser la fabrication de seringues pré-remplies (en raison principalement de l'imprécision notable pour la répartition du nombre de bactéries viables dans chaque seringue). En revanche, elle suggère qu'une réflexion soit menée par un groupe de travail constitué par des représentants du département pharmaceutique de l'Afssaps, de certains experts de la Commission et du fabricant (SSI) au regard d'une éventuelle amélioration du dispositif d'injection actuel, permettant notamment un meilleur contrôle du volume à injecter avant un an (0,05 mL).

La Commission a par ailleurs insisté sur la nécessité de mieux informer les personnes vaccinées et leur entourage sur la réaction vaccinale attendue, et de définir, pour les professionnels de santé, un protocole de prise en charge des effets indésirables locorégionaux de la vaccination par BCG SSI®.

III – POINT SUR LE PLAN DE GESTION DES RISQUES

1. Introduction

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 3 octobre 2006

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande du Département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments (SURBUM)

Un point sur les plans de gestion des risques (PGR) a été présenté par le Département de la SURBUM.

Le PGR est un nouvel outil défini réglementairement qui s'applique à tout médicament, quel que soit son statut d'enregistrement, et qui peut être élaboré dans deux situations distinctes :

- avec le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- après la mise sur le marché, au cas par cas, en fonction de nouvelles données de sécurité d'emploi, à la demande notamment de l'Afssaps, des Comités techniques/ Commissions nationales de pharmacovigilance / stupéfiants et psychotropes, ou à l'initiative de l'industriel.

2. Cadre réglementaire du plan de gestion des risques

Le PGR a vocation à s'appliquer, en vertu de l'article 8 de la Directive 2004/27/CE et de l'article 6 du Règlement (CE) N°726/2004, tant aux médicaments enregistrés selon des procédures européennes (centralisées, de reconnaissance mutuelle et décentralisées), qu'aux médicaments autorisés selon une procédure strictement nationale, dans les situations définies dans une note explicative du système de gestion des risques¹. La transposition de ce dispositif en droit national est actuellement en cours.

Selon les notes explicatives communautaires élaborées pour mettre en œuvre cette nouvelle réglementation, un PGR doit être déposé avec le dossier d'AMM pour :

- une nouvelle substance active ;
- un biosimilaire ;
- un médicament générique lorsqu'un problème de sécurité d'emploi a été identifié avec le médicament princeps ;
- à la demande des autorités compétentes ;
- une demande d'extension impliquant un changement significatif (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication d'un produit issu des biotechnologies, nouvelle indication). La nécessité d'un PGR est dans ce cas discutée avec les autorités réglementaires.

Le demandeur (ou titulaire) de l'AMM peut aussi de sa propre initiative déposer un PGR.

Dans le cas où aucun PGR n'est déposé, le laboratoire devra justifier auprès des autorités que celui-ci n'est pas nécessaire.

3. Elaboration d'un plan de gestion des risques

La responsabilité de développer le PGR incombe au demandeur ou titulaire de l'AMM. Pour une nouvelle demande d'AMM, il est conseillé d'anticiper au plus tôt dans le développement du produit l'élaboration de son PGR, au moyen par exemple d'avis scientifiques ou de réunions de concertation.

La structure et le format du PGR sont définis par une note explicative de décembre 2005¹ et un modèle type disponible depuis octobre 2005².

Le PGR est composé de deux parties :

- une première partie qui comprend :
 - o une description du profil de sécurité d'emploi du médicament (*safety specifications*), prenant en compte les données non cliniques et cliniques. Cette présentation structurée permet de résumer les risques identifiés « les plus importants » (pouvant avoir un impact sur la balance

¹ *Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use* - EMEA/CHMP/96268/2005; disponible sur le site Internet de l'EMA (<http://www.emea.europa.eu/htms/general/direct/legislation/legislationhuman.htm>)

² *Annex C: Template for EU Risk Management Plan (EU-RMP)* - EMEA/192632/2006; disponible sur le site Internet de l'EMA (<http://www.emea.europa.eu/htms/general/direct/legislation/legislationhuman.htm>)

bénéfice-risque du produit), les risques potentiels « importants » (devant être confirmés par le biais du plan de pharmacovigilance), et les informations manquantes « importantes » (par exemple sur des populations à risques). Les autorités vérifient l'adéquation des données du PGR avec celles du dossier de nouvelle demande,

- le plan de pharmacovigilance (adapté pour chaque risque, avec des actions *ad hoc*, selon un calendrier défini). Ce plan n'exempte pas de l'activité de la pharmacovigilance de routine (notification, PSURs, etc.). Il peut s'étendre, le cas échéant, à la pharmacodépendance ou la toxicovigilance. Des études d'utilisation (pharmacoépidémiologiques, voire des essais cliniques) peuvent être requises et incluses dans ce plan afin de surveiller le bon usage et l'utilisation du médicament. Il est à noter que des échanges réguliers sur les études d'utilisation ont lieu entre l'Afssaps et la Haute Autorité de Santé, et qu'un comité de liaison se réunit au Ministère pour faire le point 3 ou 4 fois par an ;
- une deuxième partie constituée par :
 - une évaluation du besoin ou non d'activités de minimisation. Pour chacune des problématiques de risques, il faut évaluer la nécessité de mesures complémentaires de minimisation en sus du RCP, de la notice et du rapport public d'évaluation,
 - un plan de minimisation des risques, le cas échéant, comprenant des actions de communication autour des risques à destination des professionnels de santé et des patients, visant à mieux maîtriser la sécurité d'emploi et le bon usage du produit.

Le PGR européen est élaboré pour répondre à la problématique de gestion de risques lorsqu'elle a un intérêt communautaire. L'implication des filiales et Agences nationales est nécessaire pour vérifier l'application au niveau national du PGR, d'autant que lors de procédures européennes où la France n'est pas rapporteur, la filiale pourrait ne pas connaître en détail le PGR.

Au-delà d'un PGR européen, l'Afssaps a identifié un certain nombre de situations qui pourraient conduire à la mise en place d'un PGR national, adapté, qui pourrait répondre à des problématiques spécifiques nationales telles que des conditions de délivrance différentes, des pratiques médicales ou une offre thérapeutique spécifiques, ou une épidémiologie particulière.

4. Bilan de l'activité au 26 septembre 2006

Depuis octobre 2005, 86 PGR ont été déposés avant ou au cours de la procédure d'AMM (72 concernaient des médicaments enregistrés selon la procédure centralisée, 8 en reconnaissance mutuelle et 6 en nationale) et 24 après (12 concernaient des médicaments enregistrés selon la procédure centralisée, 6 en reconnaissance mutuelle et 6 sur une procédure nationale).

La démarche de PGR a donc connu un démarrage assez rapide. Pour autant, elle rencontre quelques difficultés :

- les plans de pharmacovigilance annonçaient des études ne comportant que rarement un synopsis. Les protocoles sont les plus souvent finalisés après l'AMM ;
- le calendrier de mesures de suivi / minimisation des risques est rarement fourni ;
- le PGR national ne doit pas dupliquer le PGR européen, alors que celui-ci n'est pas finalisé au moment de l'AMM européenne. Il doit être élaboré avant le passage en Commission de transparence. Il nécessite une collaboration et une implication de divers acteurs (CRPV, CEIP, CAP et/ou sociétés savantes).

L'expérience acquise en un an permet de dire que le PGR national, lorsqu'il vient compléter un PGR européen, comprend en général :

- un suivi renforcé de pharmacovigilance ;
- une étude d'utilisation (si non demandée dans le PGR européen) ;
- un plan de minimisation des risques qui est une adaptation des mesures européennes.

5. Discussions de la Commission nationale de pharmacovigilance

A l'issue de la présentation, une question a été posée par un membre de la CNPV sur le statut réglementaire de l'adaptation nationale du PGR européen. L'Afssaps a indiqué qu'une réflexion était en cours sur ce point.

IV – POINT SUR LES INTOXICATIONS PAR ANTALGIQUES DE PALIER II

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 7 novembre 2006

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

Nom(s) du(des) rapporteur(s) : Centre de Toxicovigilance de Grenoble

1. Introduction

A la suite de l'annonce du retrait de l'association dextropropoxyphène/paracétamol au Royaume-Uni le 31 janvier 2005 (date effective de retrait non disponible), le Centre de Toxicovigilance de Grenoble a présenté au cours de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 5 juillet 2005, les résultats de son enquête nationale portant sur les intoxications par le dextropropoxyphène (DXP) déclarées au réseau national des CAPs. Sur les 12112 intoxications impliquant le DXP de 1995 à 2003, 59 décès avaient été identifiés, soit une moyenne de 6 à 7 décès par an. La mortalité ainsi observée sous DXP (5/1000) était plus de 2 fois supérieure à la mortalité des intoxications tous toxiques confondus (2/1000). Toutefois, des difficultés d'interprétation avaient été soulignées, notamment en raison de l'absence d'imputabilité pour les cas.

La Commission Nationale de pharmacovigilance avait alors validé la proposition du centre de toxicovigilance (CTV) de Grenoble de réaliser la même enquête avec les autres antalgiques de palier II (codéine et tramadol associés ou non au paracétamol) afin de comparer les résultats à ceux observés avec le DXP.

2. Méthodologie

Après avoir rappelé les propriétés pharmacologiques et toxicologiques de la codéine (COD), du dextropropoxyphène (DXP) et du tramadol (TRA), le CTV de Grenoble a présenté les résultats de l'interrogation intercentres concernant le nombre :

- d'intoxiqués, de décès, de cas de convulsions ;
- d'atteintes respiratoires : apnée, bradypnée, pause ou hypoventilation respiratoire ;
- d'atteintes cardiocirculatoires : arrêt cardiaque, trouble du rythme, PAS < 80mmHg ;

selon les modalités suivantes :

- DXP et TRA (associés ou non au paracétamol), COD (associée ou non au paracétamol ou à l'aspirine) ;
- mono ou polyintoxication ;
- pour les années 2000 à 2005 ;
- par classes d'âge de 10 ans ;
- par sexe.

3. Résultats

1098755 dossiers d'intoxication ont été identifiés, dont 2227 d'évolution fatale. Comme lors de la première enquête concernant le DXP exclusivement, le taux moyen de décès observé sur la période, tous toxiques confondus, est de 0,20%. Pour chaque principe actif étudié, les taux d'intoxications étaient respectivement de 0,9% pour le DXP, 0,26% pour le TRA et 0,33% pour la COD. Alors que les taux d'incidence des intoxications par COD et DXP semblent atteindre une phase de plateau depuis 2004, il est intéressant de remarquer que celui de TRA poursuit une augmentation régulière de 2000 à 2005.

Le sexe ratio homme/femme était comparable pour les 3 principes actifs et compris entre 0,50 et 0,60.

Les classes d'âge les plus représentées étaient les 0-14 ans en monointoxication et les 15-24 ans en polyintoxication. Pour ce qui concerne les monointoxications, une sur-représentation de la COD est observée, en comparaison aux monointoxications par le DXP et le TRA, dans la tranche d'âge 0-14 ans (45,3% pour COD *versus* 31,8% et 18,5% respectivement pour DXP et TRA). Cette sur-représentation est possiblement liée à une part plus importante d'ingestions accidentelles chez le jeune enfant, en présence de spécialités buvables anti-tussives de COD. Pour la tranche d'âge des 0-14 ans, le sexe-ratio homme/femme de 0,74, supérieur au sexe-ratio homme/femme des 3 principes actifs (compris entre 0,5 et 0,6), semble confirmer cette hypothèse, puisqu'il est en effet reconnu que les ingestions accidentelles médicamenteuses du jeune enfant sont plus fréquemment rapportées dans la population de sexe masculin.

Une prédominance du TRA est observée à partir de 55 ans.

58 **décès** ont été rapportés dans cette étude, 60% impliquant le DXP. Le taux de décès, tous toxiques confondus, est de 0,20%, alors que le taux de décès quand un antalgique de palier II est impliqué est de 0,36%, suggérant un risque de décès plus important avec ces molécules. Tous types d'intoxications confondus ('mono ou poly-intoxications), le taux de décès est de 0.28% pour la COD, 0.36% pour le DXP et 0.46% pour le TRA. Le taux est de 0,75% pour le TRA en polyintoxication, suggérant une potentialisation des effets du TRA en association avec d'autres molécules. La classe d'âge la plus représentée est la classe 15-24 ans (26% des décès observés), pour laquelle 12/15 cas impliquaient le DXP, 3/15 le TRA.

92 cas de **convulsions** ont été rapportés dont 67% impliquaient le TRA. La fréquence des convulsions observées avec le TRA est de 2,2%, près de 7 à 8 fois supérieure à celle du DXP et 20 fois plus élevée que celle de la COD, en mono comme en polyintoxication.

Les ratios homme/femme sont difficilement interprétables en raison de la faiblesse des effectifs.

La répartition par classe d'âge montre une prédominance dans la classe des 15-44 ans pour chacune des molécules. Quelle que soit la classe d'âge, le TRA montre une fréquence plus élevée de convulsions.

169 **complications respiratoires** ont été rapportées, 46% impliquant le DXP. Toutefois, rapporté au nombre d'intoxications, le TRA (2,2%) apparaît 2 à 3 fois plus fréquemment impliqué que le DXP et la COD (0,8% pour chaque principe actif), en mono comme en polyintoxication.

La répartition par classe d'âge montre une prédominance de 25 à 54 ans pour chacune des molécules.

Quelle que soit la classe d'âge, le TRA montre une fréquence plus élevée de complications respiratoires.

342 cas de **complications cardiocirculatoires** ont été rapportés, 52,6% impliquant le DXP. Toutefois, rapporté au nombre d'intoxications, le TRA apparaît plus fréquemment impliqué (3,2%) que le DXP (1,8%) et la COD (2,0%), et ce d'autant plus qu'il s'agit de polyintoxications. La répartition par classe d'âge montre une fréquence de complications cardiocirculatoires maximale entre 35 et 54 ans.

4. Discussion

Le CTV a souligné que cette étude constituait une information importante et nouvelle concernant la comparaison, lors d'intoxications aiguës par DXP, TRA ou COD, du risque de décès et d'apparition de certaines complications.

Toutefois, plusieurs facteurs limitants ont été rappelés :

- mutation en cours du système d'information des centres antipoison (CAP) ;
- absence d'interrogation dossier par dossier, sans notion d'imputabilité ;
- possibles différences intercentres en terme de codage ;
- existence possible de doublons (un même dossier mentionnant à la fois une complication respiratoire et une complication circulatoire ayant pu être comptabilisé deux fois).

L'apparition des convulsions préférentiellement avec le TRA est conforme à ce qui pouvait être attendu en fonction du potentiel toxique de la molécule, ce qui est moins le cas pour les complications respiratoires plus fréquemment observées avec le TRA qu'avec les deux autres antalgiques. Le CTV de Grenoble a expliqué que ce phénomène pouvait être dû à l'effet ajouté des spécialités associées en polyintoxication. Pour ce qui concerne les complications cardiocirculatoires, alors que le mécanisme de toxicité du DXP est bien établi par un effet stabilisant de membrane, ces complications semblent plus fréquentes avec le TRA. Il a été évoqué que les complications cardiaques tout comme les complications respiratoires pouvaient être la conséquence des convulsions dues au TRA. En raison de l'indépendance d'interrogation pour chacun des critères, il n'a pas été possible d'ajuster les complications cardiovasculaires et respiratoires sur la présence de convulsions.

Les données de la littérature sont assez rares sur ce sujet : une étude réalisée en Écosse de 2000 à 2002 concernant le DXP et la COD et portant sur le nombre de prescriptions, le recours au système de soins (connexion Internet ou appel aux Centres Antipoison, et hospitalisation) a montré un taux de décès avec le DXP de 8%³, bien supérieur au taux de 0,42% observé dans l'étude française. Toutefois, dans les deux études, il n'existe pas de notion de la dose supposée ingérée. Le taux de décès lors d'intoxication au DXP est en Écosse 10 fois supérieur à celui de la COD.

3. Afshari R et al. *Co-Proxamol overdose is associated with a 10-fold excess mortality compared with other paracetamol combination analgesics*. Br J Clin Pharmacol 2005; 60(4) : 447-7.

5. Conclusions du CTV de Grenoble

Le taux de décès par DXP est plus élevé en France lors de mono-intoxication pour le DXP (0,42%) *versus* 0,08% pour le TRA et 0,20% pour la COD. Ce taux de 0,42% est cependant nettement moins élevé que celui de 8% retrouvé en Ecosse.

Pour ce qui concerne le taux de décès sous TRA en polyintoxication, le taux de convulsions, avec leurs complications respiratoires et cardiocirculatoires, joue un rôle prépondérant. Pour les complications respiratoires et cardiocirculatoires, le rôle d'une association de toxiques ou d'une interaction mais surtout d'un défaut d'ajustement avec les convulsions a été évoqué.

Au vu de ces résultats, le DXP ne semble pas présenter en France de risque comparable à celui décrit au Royaume-Uni, et surtout, le TRA prédomine pour tous les indicateurs, excepté le taux de décès en monointoxication.

6. Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

A la suite de cette présentation, plusieurs points ont été discutés :

- L'interrogation de la base s'est faite de façon agrégée, aucun dosage plasmatique en DXP, TRA et COD n'a donc pu être recherché dans les observations. De même, la quantité ingérée lors des intoxications n'a pu être déterminée ;
- La question de la sous-notification aux Centres Antipoison a été posée, d'autant que, contrairement à la Pharmacovigilance, la notification aux Centres Antipoison ne fait pas l'objet d'une obligation par voie de décret ;
- Pour expliquer la différence des taux de décès sous DXP entre la France et l'Ecosse, il faut tenir compte :
 - des habitudes culturelles françaises qui privilégient les psychotropes dans les tentatives d'autolyse médicamenteuses,
 - de la limitation, en France, de la quantité de paracétamol délivrée par boîte à 8 grammes, limitant *de facto* la quantité de dextropropoxyphène délivrée par boîte. De plus, dans les raptus suicidaires, l'unité boîte semble être limitante ;
- Il a été observé que les convulsions survenant avec le TRA étaient plus fréquemment rapportées chez les patients de 15 à 44 ans. L'obtention de données agrégées ne permet pas de déterminer précisément les raisons de cette tendance, toutefois, plusieurs hypothèses ont été envisagées :
 - Possibilité d'intoxication dans le cadre d'une tentative de suicide ou d'une toxicomanie,
 - Prescription préférentielle de TRA chez les populations jeunes, alors que le DXP semble plutôt administré aux populations plus âgées ;
- Au total, la COD semble bénéficier d'une toxicité moindre au cours des intoxications observées. A l'opposé, le TRA montre une gravité supérieure, *versus* DXP et COD, en terme de décès au cours de polyintoxications, en terme de convulsions et de complications respiratoires et cardiovasculaires.

7. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les données apportées par cette nouvelle évaluation, qui prend en compte les données concernant la COD et le TRA ne remettent pas en cause les conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 5 juillet 2005.

Ainsi, même si les données de consommation, le nombre de décès survenus à domicile et ceux enregistrés par les centres 15 n'ont pas été obtenus, et à l'inverse de ce qui est observé dans certains pays nord-européens, le profil de sécurité du DXP en France, évalué par l'intermédiaire des données des Centres Antipoison et de Toxicovigilance, ne semble pas présenter de différence majeure, par rapport à celui de la codéine (COD) ou du tramadol (TRA).

La France étant un des pays où la consommation du DXP et du TRA est la plus forte en Europe, la Commission Nationale de pharmacovigilance a souhaité la mise en place d'études d'utilisation afin de préciser le contexte d'utilisation de ces produits en France.

Ces propositions ont été adoptées à l'unanimité par les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance.

V – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE

1. AINS et risque cardiovasculaire

L'Unité de pharmacovigilance de l'Afssaps a présenté les résultats de la réévaluation européenne des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques (non sélectifs COX₂) portant sur le risque thrombotique cardiovasculaire.

Les conclusions de cette réévaluation seront publiées dès lors que cette information sera rendue publique par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

2. Véralipride (AGREAL®)

Le véralipride appartient à la classe des neuroleptiques et est indiqué dans le traitement des bouffées vasomotrices invalidantes associées à des manifestations psycho-fonctionnelles de la ménopause confirmée. Ce produit est actuellement enregistré en Europe selon des procédures nationales dans 6 pays : France, Espagne, Portugal, Italie, Luxembourg et Belgique. L'AMM française a été octroyée en 1979.

En France, en 2005, une enquête de pharmacovigilance a confirmé la survenue d'effets indésirables neurologiques de type extra-pyramidal (akinésies et syndromes parkinsoniens) et d'effets indésirables psychiatriques (syndromes de sevrage et syndromes anxio-dépressifs à l'arrêt du traitement ou entre 2 cures). La Commission Nationale de Pharmacovigilance au cours de la séance du 31 mai 2005 a demandé la réévaluation de la balance bénéfico-risque. Celle-ci a été jugée favorable par la Commission d'AMM⁴ sous réserve de limiter la durée d'utilisation à 3 mois et de renforcer l'information en particulier dans les rubriques 4.4 (précautions d'emploi et mises en garde spéciales), 4.5 (interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) et 4.8 (effets indésirables). Une lettre d'information aux professionnels de santé a été diffusée le 18 avril 2006.

Dans les autres pays d'Europe :

- En Espagne, dans le même temps que la France mais indépendamment, à la suite de la notification de syndromes de sevrage et de dépressions, une enquête avec réévaluation du rapport bénéfice-risque a été menée. Ce dernier étant considéré défavorable, un retrait de l'AMM a été décidé le 15 mai 2005 ;
- En Italie, une variation est actuellement en cours portant sur les rubriques indication, posologie, mises en garde et précautions d'emploi ainsi que sur les effets indésirables ;
- Au Portugal, une variation pour appliquer les mêmes conclusions que la France est en cours ;
- En Belgique et au Luxembourg, aucune action n'a été entreprise.

Le 13 juillet 2006, à la suite de plaintes de la part de patients concernant la survenue d'effets indésirables graves neuro-psychiques sous véralipride et de questions concernant la différence de statut de ce produit dans les pays européens considérés, la Commission Européenne a saisi l'EMA afin de statuer sur le rapport bénéfice-risque du véralipride. Un arbitrage a ainsi été notifié le 19 septembre 2006, la France étant le pays rapporteur et l'Espagne le co-rapporteur. Ce dossier devrait être discuté à l'EMA en février 2007.

⁴ avis de la Commission d'AMM du 21 juillet 2005 ; rectificatif d'AMM le 24 février 2006

VI – QUESTIONS DIVERSES

Trois points ont donné lieu à une information, sans discussion ni avis de la Commission nationale.

1. Renouvellement de la Commission nationale de pharmacovigilance

L'Unité de pharmacovigilance a présenté aux membres de la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) une information sur son renouvellement prenant effet en septembre 2007.

Il a d'abord été rappelé la composition de la CNPV :

- 6 membres de droit :
 - le Directeur général de la santé (ou son représentant),
 - le Directeur général de l'Afssaps (ou son représentant),
 - le Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (ou son représentant),
 - le Directeur général de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (ou son représentant),
 - Le président de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire (ou un membre désigné),
 - Le président de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes (ou un membre désigné) ;
- 33 membres titulaires (et 33 membres suppléants) nommés par la Ministre de la santé sur proposition :
 - de l'Afssaps, à la suite d'une procédure d'appel à candidature, pour les 11 cliniciens (dont au moins 3 médecins généralistes), les 10 pharmacologues ou toxicologues, les 3 pharmaciens hospitaliers, le pharmacien d'officine et les 2 pharmaco-épidémiologues,
 - de la Direction générale de la santé pour le représentant du Comité technique de toxicovigilance*, le représentant des associations de personnes malades et d'usagers du système de santé
 - du Ministre chargé de la consommation pour le représentant des associations de consommateurs,
 - du syndicat « les entreprises du médicament » pour la personnalité compétente en pharmacovigilance exercée dans les entreprises exploitant les médicaments,
 - de l'Académie nationale de médecine pour un de ses membres,
 - de l'Académie nationale de pharmacie pour un de ses membres.

L'appel à candidature de l'Afssaps se fera courant janvier 2007 avec une [publication sur le site Internet de l'Afssaps](#) et dans le Bulletin des vigilances, ainsi que dans certaines revues généralistes. L'information sera aussi transmise à certaines sociétés savantes. Les postulants devront envoyer leur CV accompagné d'une lettre de motivation et d'une déclaration publique d'intérêt. La clôture des candidatures se fera fin mars 2007 et l'étude de recevabilité des candidatures en avril et mai 2007. Enfin, un jury de sélection composé du Directeur général de l'Afssaps (ou son représentant), du Président sortant, d'un membre du Conseil scientifique et d'une personne qualifiée se réunira fin mai 2007.

* Le Comité technique de toxicovigilance n'est pas à ce jour organisé, d'où l'absence d'un représentant à l'heure actuelle.

2. Buflomédil

L'unité de pharmacovigilance de l'Afssaps a présenté à la CNPV le calendrier des actions prises par l'Afssaps à la suite de la réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil :

Pour rappel, la CNPV du 20 juin 2006 a conclu à :

- à un rapport bénéfice-risque défavorable pour la forme orale ;
- au maintien de la forme injectable dans l'indication actuelle (traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale), sous réserve que le laboratoire s'engage à réaliser une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi dans l'indication.

La Commission d'AMM du 29 juin a estimé que le bénéfice-risque du buflomédil est favorable pour la forme orale pour le dosage à 150 mg, et défavorable pour le dosage à 300 mg (la dose toxique est atteinte dès 10 comprimés du dosage à 300 mg). Elle a également décidé le maintien de la forme injectable dans l'indication actuelle sous réserve que le laboratoire s'engage à réaliser une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi dans l'indication.

La Commission d'AMM a approuvé les propositions de la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) visant à renforcer le résumé des caractéristiques du buflomédil :

- Ajouter la notion de marge thérapeutique étroite dans les rubriques 4.2 et 4.4 (Posologie; Mise en garde et précautions particulières d'emploi) ;
- Adapter la posologie dans l'insuffisance rénale pour une clairance de la créatinine de 30-80ml/min, et chez les sujets de poids < 50 kg ;
- Mesurer la fonction rénale avant et régulièrement sous traitement (calcul de la clairance de la créatinine chez le sujet de plus de 65 ans et chez les sujets de poids < 50 kg, par la formule de Cockcroft) ;
- Contre-indiquer le buflomédil dans l'insuffisance rénale pour une clairance de la créatinine <30 ml/min ;
- Rappeler les effets indésirables neurologiques et cardiaques liés au surdosage, en cas de non respect de la posologie, ou en l'absence d'adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal modéré dans la rubrique 4.8 (effets indésirables).

La Commission d'AMM a émis un avis favorable aux propositions de la CNPV visant à :

- Retirer l'AMM du dosage à 300mg avec rappel de lots ;
- Envoyer une lettre d'information aux prescripteurs : médecins généralistes, cardiologues, angiologues, urgentistes, chirurgiens vasculaires, anesthésistes, internistes, rhumatologues, ophtalmologistes, ORL, plasticiens, services de grands brûlés, pharmaciens d'hôpitaux et d'officines ;
- Mettre en place un Plan de Minimisation du risque comprenant l'étude d'impact des mesures prises.

Les actions récentes de mise en œuvre de ces décisions sont décrites ci-dessous :

- le retrait de l'AMM du dosage 300 mg a eu lieu le 28 novembre 2006 ainsi que le rappel de tous les lots.
- la lettre aux prescripteurs a circulé le 17 novembre 2006 et est disponible sur le site de l'Afssaps depuis le 23 novembre.
- les conclusions de la CNPV du 20 juin 2006 sont disponibles sur le site de l'Afssaps depuis le 30 novembre ainsi que le message relatif au rappel de lots.
- l'Unité pharmacovigilance a informé l'EMA, la Commission Européenne et les Etats membres des mesures prises au niveau national (application de l'Article 107 de la Directive européenne 2004/27/CE).

3. Uvestérol Vitaminé ADEC et Uvestérol D 1500UI/mL

L'unité de Pharmacovigilance a présenté un point sur les mesures mises en œuvre et sur l'état d'avancement du dossier Uvestérol.

A la suite de la déclaration de plusieurs cas de cyanose, malaise et/ou apnée survenus chez des nouveau-nés et des nourrissons lors de l'administration des solutions buvables Uvestérol Vitaminé ADEC et Uvestérol D 1500UI/mL, les mesures suivantes ont été mises en œuvre :

- l'indication de l'Uvestérol Vitaminé ADEC a été reformulée afin de mieux préciser la population cible comme suit : « UVESTEROL VITAMINE ADEC est indiqué chez le nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et le nourrisson présentant un risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E et vitamine C. » ;
- les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices des deux spécialités ont été mises à jour afin d'inclure les nouveaux protocoles d'administration destinés à limiter le risque de fausse route (notamment en insistant sur l'importance de la position semi-assise du nourrisson lors de l'administration qui doit s'effectuer lentement voire par prise fractionnée) ;
- une [lettre](#) a été adressée à l'ensemble des pédiatres libéraux, des services de maternité et de néonatalogie, des médecins généralistes à orientation pédiatrique et des pharmaciens hospitaliers et officinaux afin de les informer des cas rapportés avec l'Uvestérol Vitaminé ADEC et l'Uvestérol D 1500UI/mL et de diffuser les nouveaux protocoles d'administration à respecter ;
- ces informations ont également fait l'objet d'un [communiqué de presse](#) sur le site Internet de l'Afssaps le 19 octobre 2006 ;
- les laboratoires Crinex se sont engagés à mettre à disposition un nouveau système d'administration (la Seringoutte) plus adapté pour l'administration aux nourrissons en bas âge et destiné à limiter le risque de fausse route chez ces enfants. Ce dispositif d'administration devrait être disponible dès la fin de l'année ;
- la firme s'est également engagée à poursuivre ses investigations pour diminuer le volume de l'Uvestérol Vitaminé ADEC.

Par ailleurs, les spécialités Uvestérol ont été mises sous enquête officielle de Pharmacovigilance confiée au Centre régional de Pharmacovigilance de Bordeaux. Une évaluation sur l'impact des mesures mises en œuvre sera à prévoir avant la fin de l'année 2007.