

Saint-Denis, le 7 juillet 2009

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 19 mai 2009

Étaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BOUXIN-METRO (représentant de l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. ANDREJAK
Mme AUTRET-LECA
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. CARLIER
M. CARON
Mme DELARRE DE LA DORIE-LEROY (suppléante de M. ANDRES)
M. DERAY
M. DRICI (suppléant de Mme LILLO-LE LOUET)
Mme DUGAST (suppléante de M. RATINEY)
M. ESCHALIER
M. FARINOTTI
M. GIROUD
M. IMBS (suppléant de Mme SGRO)
M. JACQUES
Mme JOLLINET
Mme JOUAN-FLAHAULT
Mme LEMERMALLE
M. LIEVRE
Mme LOBATO DE FARIA
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de Mme FOURRIER-REGLAT)
M. MUNERA (suppléant de M. SMADJA)
M. PELLETIER
M. SANTINI
M. SAVIUC
M. VIAL

Experts présents :

Mme BAVOUX
Mme MOACHON

Membres suppléants présents :

M. GOULLE
Mme PERAULT-POCHAT
M. VAN AMERONGEN
M. WESTPHAL

LABORATOIRES :

PFIZER : Suivi national de ZYVOXID® (linézolide)

CHAUVIN / BAUSCH & LOMB : Point d'information sur les pommades ophtalmiques à base de mercure

COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE : Point d'information sur les pommades ophtalmiques à base de mercure

HORUS PHARMA : Point d'information sur les pommades ophtalmiques à base de mercure

BIOGARAN / SERVIER : Enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

EG LABO: Enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

MYLAN SAS / QUALIMED: Enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

RATIOPHARM (Société AXPHARMA) : Enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

SANOFI AVENTIS: Enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

SUBSTIPHARM : Enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

ZYDUS France : Enquête officielle relative aux effets indésirables de la trimétazidine

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Deux situations de conflit d'intérêt majeur concernant deux points à l'ordre du jour (Zyvozid® et la trimétazidine) ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Le Professeur DERAY (chef de service de Néphrologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière) ayant déclaré une activité régulière auprès du laboratoire PFIZER, et le Professeur IMBS (Responsable du CRPV de Strasbourg) ayant déclaré une activité régulière auprès du laboratoire Sanofi-Aventis, ont quitté la séance lors du traitement des dossiers concernés.

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 24/03/2009.....	6
II – SUIVI NATIONAL DE ZYVOXID® (LINEZOLIDE)	7
III – ENQUETE OFFICIELLE CONCERNANT LES POMMADES OPHTALMIQUES A BASE D'OXYDE DE MERCURE.....	11
IV – ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES DE LA TRIMETAZIDINE.....	13

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 24/03/2009

Le compte-rendu de la commission nationale du 24 mars 2009 a été adopté avec la modification suivante :

P.12, Ligne 16 : Remplacer la phrase «une étude prospective... prévus en 2013 » **par** «Le laboratoire Lilly a informé la commission que l'étude HCLU, sous-étude de l'étude américaine TADS, sponsorisée par Lilly, et dont l'objectif devait être d'évaluer les effets de la fluoxétine sur la maturation sexuelle d'enfants âgés de 8 à 12 ans, n'a pas obtenu le financement nécessaire, et par conséquent ne pourra pas se faire. Cette étude faisait partie des études proposées dans le PGR européen, faisant suite à l'extension d'indication de la fluoxétine chez l'enfant et l'adolescent»

II – SUIVI NATIONAL DE ZYVOXID® (LINEZOLIDE)

1. Introduction

Nom commercial	ZYVOXID®
DCI	Linézolide
Forme pharmaceutique	100 mg/5 ml suspension buvable 2 mg/ml solution pour perfusion IV 400 mg comprimé pelliculé 600 mg comprimé pelliculé
Classe pharmacologique	Antibiotique de synthèse de la classe des oxazolidinones
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni comme pays membre de référence)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Pfizer

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens a présenté les données actualisées du suivi national de pharmacovigilance de ZYVOXID® (linézolide).

Ce suivi national a été mis en place en 2003 à la suite de la notification d'un cas d'acidose lactique d'évolution fatale et de cas d'anémies sévères associées à un mésusage (durée prolongée, indications hors AMM).

Le linézolide est un antibiotique de synthèse appartenant à la classe des oxazolidinones.

ZYVOXID® est autorisé en France, depuis août 2001, selon une procédure de reconnaissance mutuelle (Royaume-Uni, état membre de référence) et est commercialisé depuis décembre 2001.

ZYVOXID® (100 mg/5 ml suspension buvable, 2 mg/ml solution pour perfusion IV, 400 mg comprimé pelliculé et 600 mg comprimé pelliculé) est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales, des pneumonies communautaires et des infections compliquées de la peau et des tissus mous lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries Gram positif sensibles. En cas d'infection bactérienne à gram positif compliquée de la peau et des tissus mous associée à une infection à Gram négatif documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram Négatif doit être initié de façon concomitante.

Un traitement par le linézolide devra être débuté uniquement en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste tel qu'un microbiologiste ou un infectiologue. La durée maximale du traitement, recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit, est de 28 jours.

2. Données françaises

Depuis la commercialisation, 662 cas d'effets indésirables ont été notifiés en France avec le linézolide, considéré comme médicament suspect.

Le bilan des notifications d'effets indésirables (EI) associés à l'administration de linézolide et plus particulièrement rapportées en 2007 et 2008 porte sur 170 cas d'effets indésirables, dont 107 considérés comme graves et 63 comme non graves.

Dans ces observations, lorsque la posologie est connue, celle-ci est parfaitement conforme aux recommandations du RCP (600 mg 2 fois par jour, par voie orale ou par voie IV). Dans la très grande majorité des cas, la voie d'administration est la voie orale sans qu'il soit possible, le plus souvent, de savoir si elle a été utilisée d'emblée ou en relais d'une voie intraveineuse.

Le tableau suivant rassemble les principaux effets indésirables observés en association à la prise de linézolide au cours des années 2001 – 2008.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Anémies isolées	-	13	14	9	5	5	5	7	58
Atteintes d'une autre lignée sanguine (que GR) ou de deux lignées	1	12	8	12	13	21	28	26 (dont 2 hyperéosinophilies)	121
Pancytopénie	1	1	4	6	3	4	6	10	35
TOTAL des EI hématologiques	2	26	26	27	21	30	39	43	214
Neuropathies périphériques	-	2	4	8	6	5	2	1 (paresthésies)	28
Neuropathies optiques	-	-	1	-	-	2	2	-	5
Atteintes hépatiques	-	1	1	3	3	3	10	3	24
Acidoses métaboliques (lactiques sauf 2 cas)	-	-	3	1	5	3	3	2	17

antérieurs à 2007 – 2008)									
---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Un total de 92 cas d'atteintes hématologiques a été rapporté au cours des années 2007 – 2008 :

- thrombopénies isolées : 41 (28 classées graves et 13 non graves),
- anémies isolées : 15 (12 classées graves et 3 non graves),
- leucopénies isolées : 4,
- atteintes de deux lignées sanguines : 11,
- atteintes des trois lignées sanguines : 19.

Par comparaison aux années antérieures, les anémies isolées sont proportionnellement moins fréquentes que les thrombopénies.

Les anémies isolées surviennent dans la majorité des cas après une durée prolongée de traitement (traitement de plusieurs semaines dans le cadre essentiellement d'une infection ostéo-articulaire à staphylocoques). A l'opposé, lorsqu'une thrombopénie survient, sans atteinte associée des autres lignées, le délai de survenue est court dans la majorité des cas (quelques jours).

Les atteintes neurologiques sont très largement dominées par les neuropathies périphériques, 28 au total pour la totalité du suivi. Néanmoins, elles ont fait l'objet de moins de notifications que lors des années antérieures. On retrouve par ailleurs, depuis le début du suivi, 5 observations compatibles avec une neuropathie optique. Cependant, pour 6 cas supplémentaires d'effets indésirables visuels, le diagnostic de neuropathie optique n'a pas été posé ou confirmé (5 cas en 2007, 1 en 2008) dont un cas de scotome (d'évolution favorable) alors qu'un tel diagnostic devait être envisagé.

Au cours de la période 2007 – 2008, les autres Els rapportés sont principalement des éruptions cutanées (20 dont 3 cas de syndrome d'hypersensibilité [DRESS]) et des atteintes hépatiques (10) correspondant le plus souvent à des élévations isolées des transaminases.

Le tableau suivant fait état du nombre d'unités de traitement vendues par an.

2005	122 969
2006	152 533
2007	197 203
2008	237 244

La part liée à l'administration de la forme intraveineuse tend à augmenter par rapport à la voie orale (23 % pour la voie IV en 2005 *versus* 37 % en 2008), ce qui suggère une utilisation plus conforme au RCP que dans la période initiale de commercialisation.

Un nouveau bilan des prescriptions en France a été mené par les laboratoires Pfizer entre avril et mai 2006 auprès de 32 pharmacies hospitalières. Les résultats indiquent, pour cette enquête, que les principaux prescripteurs de linézolide sont les réanimateurs et les infectiologues. Les indications principales étaient les pneumopathies (en augmentation par rapport à la précédente enquête), les bactériémies/infections sur cathéter (en forte diminution), les infections de la peau et des tissus mous (stables), les infections post-opératoires et les ostéomyélites (entre 8 et 15 %).

L'analyse des rétrocessions montre que celles-ci augmentent de façon importante si l'on considère les 10 dernières prescriptions délivrées par les pharmacies hospitalières. Ceci peut être l'indice de traitements prolongés par le linézolide commencés à l'hôpital et poursuivis en ambulatoire et donc en faveur d'une utilisation dans des indications hors AMM telles que les infections ostéo-articulaires mais aussi d'autres indications comme les tuberculoses multirésistantes.

Le relais possible *per os* reste la raison privilégiée du choix de ZYVOXID® par rapport aux glycopeptides et fait l'objet de davantage de réponses en ce sens en 2006 par rapport à 2005.

Les autres arguments plus souvent mis en avant en 2006 qu'en 2005 sont :

- l'efficacité,
- l'existence d'un germe résistant à la vancomycine,
- une diffusion plus importante,
- une plus grande rapidité d'action.

La possibilité d'une prescription chez l'insuffisant rénal est un argument mis en avant par la moitié des prescripteurs.

Une analyse prospective observationnelle réalisée en novembre 2005 et juin 2006 au CHU de Bordeaux révèle également une utilisation non conforme à l'AMM dans 41 % des cas.

3. Modifications de RCP depuis la mise en place du suivi

- Août 2005 : ajout des syndromes sérotoninergiques en cas d'association avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et du dextrométorphan, et des lésions cutanées bulleuses de type syndrome de Stevens-Johnson ;
- Octobre 2005 : ajout des neuropathies périphériques et optiques ;
- Février 2006 : renforcement du suivi de la fonction visuelle ;
- Juillet 2006 : ajout d'informations relatives aux acidoses lactiques et au degré de gravité des anémies ;
- Mars 2007 : modification des modalités de prescription ;
- Décembre 2007 : mise à jour des rubriques « Précautions d'emploi » et « Effets indésirables » par l'ajout de convulsions, anaphylaxie et œdème de Quincke.

D'autres modifications sont actuellement en cours d'évaluation (notamment concernant l'alopécie, les diarrhées, la dyschromie dentaire et certaines interactions).

Par ailleurs, des lettres aux professionnels de santé ont été adressées en mars 2006 et mars 2007 concernant, pour l'une les risques liés à une utilisation au long cours du linézolide (neuropathie périphérique, neuropathie optique, anémie et acidose lactique), pour l'autre, les nouvelles modalités de prescription.

4. Données des rapports actualisés de pharmacovigilance et de la littérature

Les données issues des deux derniers rapports actualisés de pharmacovigilance les plus récents (PSUR 9 et 10) sont conformes aux données nationales.

Les EI les plus fréquemment rapportés sont notamment les atteintes hématologiques (thrombopénies, anémies, leucopénies et pancytopénies), les troubles visuels, les neuropathies périphériques et les acidoses lactiques.

Dans la littérature, aucune donnée récente ne révèle d'informations nouvelles sur les facteurs de risque d'effets indésirables observés sous linézolide, notamment en ce qui concerne la toxicité mitochondriale potentielle de ce principe actif et le rôle possible d'un polymorphisme favorisant certains effets indésirables comme les acidoses lactiques.

Deux publications récentes sont intéressantes à considérer car elles font état de neuropathies optiques survenues précocement après la mise en route du traitement :

- un cas d'atteinte sévère avec installation d'une cécité définitive chez une femme de 28 ans, atteinte de dystrophie musculaire progressive et traitée depuis 16 jours pour une pneumopathie à *staphylococcus aureus résistant à la méthicilline* SARM¹,
- un cas chez une femme de 29 ans atteinte de leucémie aiguë et traitée depuis 16 jours pour septicémie, neuropathie optique d'évolution favorable dans ce cas².

Ces deux cas posent le problème de la survenue de neuropathies optiques précocement après la mise en route du traitement (complication plutôt connue pour survenir lors de traitements à long terme).

5. Discussion et conclusion du rapporteur

A la lumière des données françaises disponibles, aucun nouveau signal relatif à la sécurité d'emploi du linézolide n'a été identifié.

Cependant, les résultats du suivi national confirment le risque majoré de survenue d'effets indésirables à type d'anémie, neuropathie périphérique et optique, acidose lactique lors de traitements prolongés. Bien qu'aucun n'ait été identifié pour l'instant, la recherche d'éventuels facteurs favorisant la survenue des effets indésirables neurologiques, hématologiques et les acidoses lactiques doit être poursuivie (au-delà de l'exposition prolongée).

De même, le suivi des modalités d'utilisation de ces spécialités doit être poursuivi (même si le rapport entre les formes IV et orales semble évoluer dans le sens d'un meilleur respect du RCP). Il est à noter qu'il n'y a pas eu d'enquête de prescription depuis mi-2006.

6. Conclusion du comité technique de pharmacovigilance

1 Azamfirei L et al. Complete blindness after optic neuropathy induced by short-term linezolid treatment in a patient suffering from muscle dystrophy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16: 402-4.

2 Joshi L et al. A case of optic neuropathy after short-term linezolid use in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Clin Inf Dis* 2009; 48(7): e73-4.

Le comité technique souhaite que le suivi national de ZYVOXID® soit poursuivi (notamment en ce qui concerne le profil de sécurité d'emploi après utilisation au long-cours hors AMM).

Les résultats de ce suivi national feront l'objet d'une présentation en commission nationale de pharmacovigilance.

7. Données présentées par le laboratoire Pfizer

Les laboratoires Pfizer ont présenté oralement le protocole d'une étude actuellement en cours. Il s'agit d'une étude multicentrique destinée notamment au suivi ophtalmologique des patients traités par linézolide 600 mg 2 fois par jour pendant au moins 2 mois lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'est disponible. Il est prévu d'inclure 30 patients traités par linézolide et 30 patients contrôles. L'étude a démarré en novembre 2008 (2 patients inclus pour l'instant) et les résultats sont attendus pour le 1^{er} trimestre 2012.

Par ailleurs, les laboratoires Pfizer n'envisagent pas, pour l'instant, d'étude clinique d'efficacité et de sécurité du linézolide dans les infections nécessitant des durées longues de traitement.

8. Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Aucun nouveau signal relatif à la sécurité d'emploi du linézolide n'a été identifié.

Les données issues des deux derniers rapports actualisés de pharmacovigilance les plus récents (PSUR 9 et 10) sont conformes aux données nationales.

Le risque de survenue d'effets indésirables à type d'anémie, neuropathie périphérique et optique, acidose lactique est majoré lors de traitements prolongés hors AMM. Il a d'ailleurs été rappelé que ces effets indésirables ont déjà fait l'objet de l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé en mars 2006.

Par ailleurs, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance s'interrogent sur les futurs résultats de l'étude relative au suivi ophtalmologique actuellement en cours. En effet, la lenteur du recrutement et le nombre limité de patients qui pourront être suivis ne permettront probablement pas de tirer des conclusions précises sur l'incidence des troubles visuels et l'intérêt d'un suivi ophtalmologique systématisé.

Enfin, le suivi des modalités d'utilisation de ces spécialités doit être poursuivi (même si le rapport entre les formes IV et orales semble évoluer dans le sens d'un meilleur respect du RCP).

9. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Après analyse de l'ensemble de ces données, la Commission nationale a jugé nécessaire de :

- mieux évaluer l'utilisation hors-AMM : ce médicament bénéficiant d'une prescription nominative dans les hôpitaux, l'Assurance Maladie pourrait être contactée afin de connaître les conditions de remboursement des traitements au long cours
- contacter le département Toxicologie afin de mieux apprécier les données toxicologiques existant éventuellement sur une utilisation au long cours
- discuter avec nos partenaires européens (ZYVOXID® étant autorisé selon une procédure de reconnaissance mutuelle) sur la possibilité de demander au laboratoire Pfizer de réaliser soit une étude clinique d'efficacité et de sécurité dans des indications requérant des traitements de longue durée, soit de compléter les données toxicologiques par une étude non clinique au long cours
- poursuivre le suivi national de ZYVOXID®, notamment en ce qui concerne le profil de sécurité d'emploi après une utilisation au long cours hors AMM

III – ENQUETE OFFICIELLE CONCERNANT LES POMMADES OPHTALMIQUES A BASE D'OXYDE DE MERCURE

Nom commercial	POMMADE MAURICE® 2,5%	OPHTERGINE®	OXYDE MERCURIQUE JAUNE 1% CHAUVIN
DCI	Oxyde de mercure	Oxyde de mercure	Oxyde de mercure
Forme pharmaceutique	Pommade ophtalmique	Pommade ophtalmique	Pommade ophtalmique
Classe pharmacologique	Antiseptique	Antiseptique	Antiseptique
Procédure d'enregistrement	nationale	nationale	nationale
Titulaire de l'AMM	Coopération pharmaceutique Française	Horus Pharma	Bausch & Lomb

Rapporteur : CRPV de Strasbourg

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 03 février 2009, 07 avril 2009

Passage en Commission nationale de pharmacovigilance en date du 19 mai 2009

1. Rappels :

En novembre 2007, à la suite d'une observation d'eczéma de contact allergique (bilan allergologique positif) rapportée chez une femme de 20 ans après application de *pommade Maurice® 2,5%* à l'oxyde de mercure (Laboratoires Coopération Pharmaceutique Française), il a été demandé à la firme une mise à jour de l'information pour compléter la rubrique 4.8 (eczéma de contact allergique et œdème palpébral) et la rubrique 4.3 (Ne pas utiliser chez l'enfant) ainsi que la rubrique correspondante de la notice. Le CRPV de Strasbourg a pris en charge cette Demande de Modification de l'Information (DMI). Une revue des observations de la Base Nationale de pharmacovigilance a mis en évidence des cas d'eczéma de contact avec bilan allergologique positif pour d'autres produits à base d'oxyde de mercure.

Une revue des observations de la base Nationale de pharmacovigilance ayant mis en évidence des cas d'eczéma de contact (avec bilan allergologique positif) avec les deux autres pommades à base d'oxyde de mercure disponibles en France, la démarche de modification a été étendue à ces deux autres médicaments :

- *Ophtergine® pommade ophtalmique* (Laboratoires Horus Pharma) ; (1 cas avec bilan allergologique positif) ;
- *Oxyde mercurique jaune 1 % Chauvin*, pommade ophtalmique (Laboratoires Bausch and Lomb).

Les trois spécialités sont indiquées dans le traitement local des blépharites infectieuses, notamment parasitaires. Le CRPV de Strasbourg a présenté cette DMI au groupe Ophtalmologie au mois de mai 2008. Le CRPV de Strasbourg avait émis le souhait d'une réévaluation du rapport bénéfice / risque de ces 3 médicaments, notamment en raison de la présence de mercure.

Ce dossier doit être examiné par la DEMEB au sein de son groupe de travail sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque au mois de juin.

2. Discussion du Rapporteur :

Le rapporteur a souligné les points suivants :

- les dérivés mercuriels ont été retirés de la composition de nombreux antiseptiques, en raison du risque d'intoxication par le mercure (lors d'applications cutanées, en particulier chez l'enfant) et du risque environnemental.
- D'après les recommandations des CCLIN, les dérivés mercuriels ne doivent plus être utilisés comme antiseptiques; ils ont un spectre étroit.
- Les visas d'enregistrements de ces produits datent des années 1946 à 1949.
- L'efficacité n'a pas été évaluée par le groupe de travail d'ophtalmologie.
- Ces 3 spécialités ne sont pas soumises à une prescription médicale et sont vendues sur les conseils des pharmaciens officinaux dans le traitement des orgelets et des chalazions.
- Ces spécialités ne sont commercialisées que dans 2 pays en Europe : la France et l'Espagne.
- Les dérivés mercuriels ne doivent pas être appliqués sur les muqueuses du fait de leur caractère très irritant et du risque de résorption du mercure ; il semble difficile d'appliquer un tel produit exclusivement au niveau des paupières en évitant soigneusement l'œil.

Au total, le rapporteur a souligné le caractère à ses yeux obsolète de ces médicaments et s'interroge sur leur bénéfice.

3. Discussion de la Commission Nationale

Les Laboratoires Horus Pharma ont confirmé qu'ils n'avaient pas de politique OTC et que les ventes de leur spécialité (Ophtergine®) sont stables depuis une dizaine d'années. Ils considèrent que le passage chez un médecin ou un ophtalmologiste pour une blépharite parasitaire est nécessaire.

Les Laboratoires Bausch et Lomb ont, quant à eux, affirmé la réelle place de ces produits dans l'arsenal thérapeutique notamment leur efficacité contre les parasites (blépharites à Demodex). Peu de cas d'hyperémie ont été observés avec ces produits.

Enfin les laboratoires Coopération Pharmaceutique ont affirmé une augmentation des ventes de leur spécialité (la Pommade Maurice®) qui pourrait être due à un besoin réel et à la difficulté d'obtenir un rendez-vous chez l'ophtalmologiste.

Ces produits étant en OTC, un mésusage est observé, notamment pour des cas tels qu'un œil sec, un chalazion, ou un orgelet.

La Commission Nationale soulève la question des alternatives thérapeutiques (vaseline, pince à épiler, pour les blépharites parasitaires et collyres antibiotiques pour les blépharites staphylococciques), notamment dans les pays où ces produits ne sont pas disponibles et sur leur réel bénéfice.

Le classement de ces produits en liste II est évoqué, avec un diagnostic qui pourra être établi par un généraliste ou un spécialiste.

4. Conclusions de la commission nationale

Les membres de la Commission Nationale sont favorables à l'unanimité à une harmonisation des RCPs des trois pommades ophtalmiques à base d'oxyde de mercure (POMMADE MAURICE® 2,5%, OPHTERGINE®, OXYDE MERCURIQUE JAUNE 1% CHAUVIN®), ainsi qu'à une réévaluation du bénéfice-risque de ces produits avec passage au groupe Ophtalmologie.

Les membres de la Commission Nationale sont également favorables au listage de ces produits qui permettront de réduire le mésusage (17 pour, 7 contre, 4 abstentions).

IV – ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES DE LA TRIMETAZIDINE

Nom commercial	Vastarel® et génériques (Trimétazidine Arrow, Trimétazidine Biogaran, Trimétazidine EG, Trimétazidine Merck, Trimétazidine Qualimed, Trimétazidine Ratiopharm, Trimétazidine Teva, Trimétazidine Torlan, Trimétazidine Winthrop, Trimétazidine Zydus)
DCI	Trimétazidine
ATC	C01EB15
Forme pharmaceutique	- comprimés pelliculés (20 mg) - comprimés à libération modifiée (35 mg) - solution buvable en gouttes (20 mg/mL)
Classe pharmacologique	Antiangineux, antivertigineux
Procédure d'enregistrement	Nationale
Titulaire de l'AMM	- spécialité de référence : laboratoires SERVIER - génériques : Arrow generiques (Trimétazidine Arrow et Almus), Biogaran, EG labo, Plus Pharmacie SA (Trimétazidine Isomed), Ivax, Mylan SAS (Trimétazidine Merck), Qualimed, Ratiopharm, RPG, Sandoz, Teva Classics, Actavis France (Trimétazidine Torlan), Sanofi-Aventis (Trimétazidine Winthrop), Zydus France

Rapporteur : CRPV de Paris – Cochin – Saint-Vincent de Paul

La trimétazidine (TMZ) a fait l'objet d'une enquête de pharmacovigilance présentée par le CRPV de Cochin-Saint-Vincent de Paul.

1 – Introduction et méthodologie

La trimétazidine (TMZ) est indiquée dans :

- le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine (service médical rendu (SMR) « modéré »)
- le traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes (SMR « modéré »)
- le traitement d'appoint des baisses d'acuité visuelle et des troubles du champ visuel, présumés d'origine vasculaire (SMR « insuffisant »)

Chez l'animal, la trimétazidine ne modifie pas les paramètres hémodynamiques et est considérée comme étant un modulateur du métabolisme énergétique cardiaque. Au plan pharmacocinétique, la trimétazidine est éliminée principalement par le rein, avec au moins 60% sous forme inchangée.

Il s'agit d'un médicament non listé, qui a obtenu la première AMM en 1978 pour le Vastarel® (laboratoire Servier) ; des génériques ont été commercialisés, à partir de 1999, par les laboratoires Arrow, Biogaran, EG labo, Merck-Mylan, Qualimed, Teva, Ratiopharm, Sanofi-Winthrop, Torlan et Zydus.

La moitié des patients traités par trimétazidine est âgée d'au moins 75 ans, et 13,9% sont âgés d'au moins 85 ans (données de prescription EPPM sur la période de juin 2005 à mai 2008).

Les effets indésirables mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont limités à des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), des réactions allergiques en relation avec le rouge de cochenille et/ou le jaune orangé S pour la forme comprimé à 20 mg.

A la suite d'un point réalisé par le CRPV de Toulouse le 8 novembre 2005 portant sur les syndromes parkinsoniens, le RCP a été mis à jour avec l'ajout :

- en 4.8 rubrique « effets indésirables » : de la mention « très rares symptômes parkinsoniens (tremblement, rigidité, akinésie), réversibles à l'arrêt du traitement » et
- en 4.2 rubrique « posologie et mode d'administration » : « le bénéfice du traitement doit être réévalué après 3 mois et la trimétazidine doit être arrêtée en l'absence de réponse ».

L'enquête de pharmacovigilance s'est déroulée en deux parties :

- 12 février 2008 : La première partie de l'enquête a porté sur la TMZ et les cas de thrombopénie et purpura thrombopénique.

L'analyse initiale a été effectuée sur les observations associées à la TMZ dans la base nationale de pharmacovigilance et des observations des laboratoires à la date limite du 30 juillet 2007.

46 observations ont été retenues dont 9 avec la seule TMZ suspecte (4 laboratoire, 5 CRPV), incluant 7 cas graves, et 6 observations avec 2 médicaments imputés. Trois réintroductions positives ont été notées. La conclusion a été qu'il s'agit d'un effet exceptionnel, qui doit cependant figurer dans le résumé des caractéristiques de la TMZ.

- 3 février 2009 : La deuxième partie de l'enquête a porté sur les autres effets indésirables survenant avec la TMZ.

L'analyse a été effectuée sur les dossiers où la TMZ était suspecte dans la base nationale de pharmacovigilance (jusqu'au 12 février 2008) (soit 762 dossiers) et les cas transmis par les laboratoires (Servier, Sanofi-Winthrop, Merck-Mylan-Qualimed, Teva, Ratiopharm) (soit 507 dossiers dont 273 doublons) à la date limite du 14 mars 2008. Les cas de thrombopénie et de syndrome parkinsonien et des troubles apparentés n'ont pas été analysés ni comptabilisés dans les dossiers finalement retenus.

Au total, 319 notifications d'effets indésirables ont été retenues :

- 148 cas laboratoires : 51 graves et 97 non graves,
- 171 cas CRPV : 85 graves et 86 non graves.

2 – Résultats :

Les effets inattendus suivants ont été colligés, principalement :

- 16 effets hématologiques (hors thrombopénie) dont 1 anémie hémolytique avec réintroduction positive.
- 78 atteintes dermatologiques, avec seulement deux médicaments suspects, ont été retenues. Elles correspondent principalement à 30 cas de prurit isolé ou associé à une éruption, non graves le plus souvent, ainsi que 35 dossiers d'urticaire, urticaire généralisée, œdème et œdème de Quincke, considérés comme graves dans la moitié des observations. Dix réintroductions positives ont été rapportées. Deux observations de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), graves, avec la seule TMZ suspecte, d'imputabilité C3S2 et C2S2 respectivement. Ces effets ne peuvent pas être attribués aux seuls colorants associés à la trimétazidine dans les formes comprimés du médicament princeps (rouge cochenille et jaune orangé) ou ses génériques.
- 77 cas de malaise, vertiges, flush, céphalées et incluant 28 cas d'hypotension artérielle, le plus souvent orthostatique. 75% des cas d'hypotension surviennent chez des patients recevant un traitement pouvant faire baisser la pression artérielle (suspect ou concomitant) mais pour 14 de ces observations, la TMZ est le seul médicament suspect. La survenue de ces observations rejoint certaines données publiées selon lesquelles la TMZ pourrait agir sur les artères et/ou les veines et notamment modifier la libération d'endothéline, du moins chez certains sujets
- 6 bourdonnements d'oreille
- 26 effets digestifs, en majorité non graves, dont les dossiers les mieux étayés correspondent à des épigastralgies et des troubles du transit, avec la TMZ seule suspecte dans 18 cas.
- 24 cas d'affections hépatobiliaires, le plus souvent cytolytiques, dont 7 avec la TMZ comme seul médicament suspect et 1 réintroduction positive, d'évolution favorable. Contrairement aux autres effets où une majorité de femmes était concernée, autant d'hommes que de femmes le sont ici.
- 10 cas d'hémorragies et de saignements, avec la TMZ comme seul médicament suspect dans la moitié. Cinq cas concernent des épistaxis.
- 17 cas d'effets cardiaques, généralement non graves, dont 11 cas de tachycardie, des palpitations, des extrasystoles dont 3 réintroductions positives
- 21 troubles neuropsychiatriques, avec principalement des troubles du sommeil à type d'insomnie ou d'hypersomnie.
- 6 cas d'anomalies de l'ionogramme avec principalement des hyponatrémies et hyperkaliémies.
- 16 surdosages d'évolution favorable y compris dans les 2 cas où les concentrations plasmatiques atteignent 10 fois les valeurs attendues.

Autres analyses dans la base nationale de pharmacovigilance (sur les 762 dossiers initiaux avec la TMZ suspecte)

- le pourcentage de patients âgés d'au moins 85 ans et qui reçoivent de la trimétazidine, est élevé, soit 19 % de toutes les observations. Dans les dossiers retenus, la moyenne d'âge la plus grande est observée dans le groupes vertiges, chute, hypotension...et chez les patients co-traités par antiparkinsoniens.
- Le pourcentage de patients co-traités par TMZ et antiparkinsonien(s) sans effets indésirables type parkinsonien déclarés, atteint 2,5 % des patients (18 dossiers dont 4 déjà comptabilisés dans les 730

effets indésirables). Il est possible que, pour certains de ces patients, il s'agisse de syndrome parkinsonien dû à la TMZ mais non identifié comme tel.

L'incidence de survenue des effets indésirables reste rare ou exceptionnelle même si l'on considère que seulement 10% des effets sont déclarés. Toutefois étant donné le nombre d'effets indésirables rapportés, le RCP actuel ne reflète pas le profil de sécurité de la trimétazidine.

3 – Proposition du rapporteur

Le rapporteur propose de mettre à jour les sections 4.4 et 4.8 du RCP comme suit :

Ajout dans la rubrique 4.4. « Mise en garde et précautions d'emploi »

- La trimétazidine peut aggraver des symptômes parkinsoniens ou induire des symptômes parkinsoniens (tremblements, akinésie, hypertonie), qu'il convient de rechercher, surtout chez les sujets âgés
- La survenue de chutes peut être en relation avec une hypotension artérielle ou une instabilité posturale (cf. section 4.8.)

Ajout dans la rubrique 4.8. « Effets indésirables »

- Effets gastro-intestinaux : gastralgies, dyspepsie, diarrhée, constipation
- Effets généraux : asthénie
- Effets sur le système nerveux : céphalées, vertiges, troubles du sommeil (insomnie, somnolence), aggravation de symptômes parkinsoniens réversibles à l'arrêt du traitement
- Effets cutanés : rash, prurit, urticaire, angioedème ou œdème de Quincke, PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée). Ces effets surviennent dans des délais variables, de quelques heures à plusieurs jours.
Comprimé à 20 mg : le risque de réactions allergiques peut être en relation avec la trimétazidine ou un de ses constituants, notamment le jaune orangé S (E 110) et le rouge cochenille A (E 124)
- Effets cardiovasculaires : hypotension orthostatique, pouvant être associée à un malaise, un vertige ou une chute, en particulier chez les patients âgés recevant un traitement antihypertenseur, palpitations, extrasystoles, tachycardie
- Effets sanguins : thrombopénie, purpura thrombopénique, épistaxis
- Effets hépatiques : augmentation des transaminases, réversible à l'arrêt du traitement

Au total, même si les effets indésirables rapportés sont rares ou exceptionnels en termes d'incidence, leur nombre est significatif en raison de l'exposition importante de la population française à la trimétazidine.

La survenue de certains de ces effets (syndrome parkinsonien, chute, hypotension orthostatique chez les personnes âgées, allergies) conduit le rapporteur à proposer l'inscription de la trimétazidine sur la liste II.

3 – Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

A la suite de cette présentation, le laboratoire commercialisant le princeps a émis un avis défavorable à l'ajout des effets hématologiques et hépatiques car, il considère que le niveau de preuve est faible (*thrombopénie* : un rechallenge positif et deux cas où la réexposition a été positive mais avec une première exposition trop lointaine ; *augmentation des transaminases* : un rechallenge positif mais le cas est peu documenté notamment concernant l'évolution après réintroduction).

Le laboratoire s'oppose également aux ajouts proposés en 4.4. En effet, selon le laboratoire, les chutes et les symptômes parkinsoniens augmentent avec l'âge. De plus, les patients âgés sont souvent polymédiqués (facteur de risques pour les chutes). Cependant, le Dr. Ziegler, expert neurologue auprès du laboratoire princeps a confirmé, en se basant sur les observations des cas analysés par le CRPV ainsi que sur la publication de Marti-Masso (*Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor*, Société Française de Pharmacologie, 2005), que la TMZ pouvait induire ou accentuer des symptômes parkinsoniens mais pas la maladie de Parkinson. Il a également précisé que la publication décrit 10 cas de dechallenge positif où les patients n'étaient que sous la TMZ seule, des cas avec des tremblements mixtes (de repos et d'attitude) et des instabilités posturales. Selon le Dr Ziegler, les symptômes parkinsoniens apparaissent très tôt et disparaissent très rapidement (en quelques jours, voire quelques mois) alors que dans les cas de symptômes parkinsoniens induits par des neuroleptiques, le délai pour la disparition de ces signes est en général plus long (jusqu'à un an). Le rapporteur rappelle que dans la publication de Marti-Masso, les délais de survenue sont tous de quelques semaines à plusieurs mois.

D'autre part, lors de la demande d'AMM pour Vastarel® 35mg, le laboratoire princeps avait déposé une étude de pharmacocinétique (Etude Emeriau) réalisée chez des patients âgés ayant montré une augmentation de la concentration plasmatique du produit mais l'AMM, en 2000, n'avait pas considéré que cela nécessitait une adaptation posologique.

Toutefois, compte tenu des résultats de l'enquête menée par le CRPV (effets indésirables sous TMZ, utilisation fréquente de ce produit chez le sujet âgé, augmentation pouvant être très importante des concentrations plasmatiques chez ces patients avec une Cmax moyenne de 294 µg/L et une ASC moyenne, correspondant à une exposition de 35 mg, de 3173 µg.h.L⁻¹), la Commission nationale demande une réévaluation de l'étude Emeriau par la cellule pharmacocinétique de l'Afssaps. Les résultats de cette analyse seront présentés lors de la séance du 7 juillet 2009.

Enfin, les données de prescriptions de la base EPPM, ainsi que celles fournies par la HAS (données IMS) indiquent que :

- la trimétazidine est utilisée en majorité dans les indications ORL (20 à 35 %). L'indication dans les troubles visuels est faiblement représentée (2 %).
- la seule indication pour laquelle il existerait une preuve d'efficacité est l'angor. Cette indication ne représente que 6 à 8 % de l'ensemble des prescriptions. Une étude d'efficacité (Etude Vasco) réalisée chez des patients angoreux (70 mg/j vs 140 mg/j) est en cours d'évaluation par le Groupe Cardio-thrombose.

La Commission propose une réévaluation du bénéfice/risque de la trimétazidine.

4 – Conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a procédé à un vote à main levée et s'est prononcée de la façon suivante pour une modification du RCP :

- Rubrique 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi
 - o Avis favorable pour l'aggravation ou l'induction de symptômes parkinsoniens (vote à l'unanimité) et pour la survenue de chute (vote : 13 avis favorables, 7 avis défavorables, 5 abstentions),
- Rubrique 4.8. Effets indésirables
 - o Avis favorable pour tous les effets indésirables gastro-intestinaux, généraux, sur le système nerveux, cutanés et cardiovasculaires proposés par le rapporteur (vote à l'unanimité),
 - o Avis défavorable pour l'ajout des thrombopénie/purpura thrombopénique (14 avis défavorables, 6 abstentions, 5 avis favorables),
 - o Avis défavorable pour l'ajout des augmentations des transaminases, réversibles à l'arrêt du traitement (15 avis défavorables, 5 abstentions, 5 avis favorables).
 - o Sur la proposition d'ajout des épistaxis, les résultats sont : 9 avis défavorables, 10 abstentions, 6 avis favorables
- Inscription sur la liste II : Avis favorable (18 avis favorables, 1 avis défavorables et 6 abstentions),
- Réévaluation du bénéfice/risque de la trimétazidine toutes indications confondues : Avis favorable (23 avis favorables, 0 avis défavorable, 2 abstentions).