

Saint-Denis, le 29 septembre 2009

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 7 juillet 2009

Étaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme KREFT-JAIS (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
M. ANDREJAK
Mme AUTRET-LECA
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. BONNETERRE
M. CARON
Mme CARPENTIER
Mme DUGAST (suppléante de M. RATINEY)
M. ESCHALIER
M. FARINOTTI
M. GIROUD
M. JACQUES
M. LARRUMBE
Mme LEMERMALLE
Mme LILLO LE LOUET
M. LIEVRE
Mme PLACE (suppléante de Mme LOBATO DE FARIA)
M. SADEG (suppléant de Mme JOLLINET)
M. SAINT-PIERRE (suppléant de M. SANTINI)
M. SAVIUC
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Experts présents :

Mme FRACHON
Mme JEAN-PASTOR
M. RICHE
Mme ZENUT

Membres suppléants présents :

M. CHENIQUE
M. GOULLE
M. KANTELIP
Mme PERAULT-POCHAT

LABORATOIRES :

BOUCHARA RECORDATI : Suivi national (PGR) de la Méthadone AP-HP® gélule et sirop

BMS : Enquête officielle propacétamol/ paracétamol injectables

MYLAN SAS : Enquête officielle propacétamol/ paracétamol injectables

MYLAN SAS / QUALIMED : Enquête sur les HTAP/ valvulopathies et benfluorex (MEDIATOR®, BENFLUOREX MYLAN®, BENFLUOREX QUALIMED®)

SERVIER : Enquête sur les HTAP/ valvulopathies et benfluorex (MEDIATOR®, BENFLUOREX MYLAN®, BENFLUOREX QUALIMED®)

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Deux situations de conflit d'intérêt majeur concernant deux points à l'ordre du jour (Propacétamol/ paracétamol injectable et benfluorex) ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Le Professeur Eschaliér (Responsable du CRPV de Clermont Ferrand) ayant déclaré une activité régulière auprès du laboratoire BMS, et le Professeur Farinotti (Chef de service, Pharmacie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière) ayant déclaré une activité régulière auprès des laboratoires Servier, ont quitté la séance lors du traitement des dossiers concernés.

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 19/05/2009.....	5
II - SUIVI NATIONAL METHADONE – CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE MARSEILLE	6
III - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES SPECIALITES INJECTABLES DE PROPACETAMOL ET PARACETAMOL	11
IV – ENQUETE SUR LES HTAP / VALVULOPATHIES ET BENFLUOREX, MEDIATOR®, BENFLUOREX MYLAN®, BENFLUOREX QUALIMED®	17

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 19/05/2009

Le compte-rendu de la commission nationale du 19 mai 2009 a été adopté avec la modification suivante :

Page 8, ligne 26 : Remplacer « *nombre d'unités de traitement vendues par trimestre* » **par** « *nombre d'unités de traitement vendues par an* »

II - SUIVI NATIONAL METHADONE – CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE MARSEILLE

Nom commercial	CHLORHYDRATE DE METHADONE APHP Sirop® METHADONE APHP Gélule®
DCI	Chlorhydrate de méthadone
Formes pharmaceutiques	Gélules dosées à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg Sirop dosé à 5, 10 20 40 et 60 mg
Classe pharmacologique	Traitement de substitution aux opiacés
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Assistance Publique des hôpitaux de Paris
Exploitant	Bouchara Recordati

En septembre 2007, l'Afssaps a accordé une autorisation de mise sur le marché pour la méthadone gélule, aux dosages de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. La forme gélule est un complément de la gamme déjà existante, Méthadone Chlorhydrate AP-HP®, sirop. Un encadrement spécifique de la prescription a été mis en place pour cette nouvelle forme de méthadone, avec notamment, une prescription initiale semestrielle réservée aux centres de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST) ou services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

La commercialisation de la forme gélule par les laboratoires Bouchara Recordati est effective depuis le 14 avril 2008.

Compte tenu de la marge de sécurité étroite de la méthadone et des nouveaux risques intrinsèques associés à la forme gélule (risques majorés de trafic, d'injection intraveineuse et d'intoxication accidentelle chez l'Enfant), l'Afssaps a demandé au Laboratoire exploitant de mettre en place au niveau national, un Plan de Gestion des Risques (PGR) spécifique pour cette forme sèche incluant notamment la réalisation d'une étude observationnelle de cohorte, afin de suivre plus précisément les premiers patients passant du sirop à la gélule. En parallèle, une surveillance intensive de la méthadone, à la fois sous la forme sirop et sous la forme gélule, s'appuyant sur les réseaux de pharmacovigilance (effets indésirables), de pharmacodépendance (cas d'abus, dépendance, détournement d'usage) et de toxicovigilance (intoxications aiguës accidentelles et volontaires) a été mise en place. Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV), le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et le Centre Antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV) de Marseille sont respectivement responsables des suivis nationaux de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance.

1. Présentation des données de pharmacovigilance :

Le responsable du CRPV de Marseille a présenté l'ensemble des données de pharmacovigilance portant sur la période du 15 avril 2008 au 15 avril 2009.

➤ Méthadone Gélule – Données issues de la notification spontanée

Durant la première année de commercialisation, 5700 patients ont été traités par **la méthadone gélule** et 17 cas de pharmacovigilance ont été rapportés spontanément (14 cas rapportés aux laboratoires Bouchara Recordati et 3 cas aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance). Parmi ces 17 cas, on distingue :

- 14 cas de syndrome de sevrage lors du passage de la méthadone sirop à la méthadone gélule, dont 1 cas grave (pour lequel le rôle de la méthadone est discutable) et 13 cas non graves. Tous ces cas sont médicalement confirmés. Un rechallenge positif a été observé dans 1 cas.

Les patients sont 13 hommes de 23 à 52 ans et une femme de 40 ans.

Une polytoxicomanie est signalée 3 fois et un traitement associé par psychotropes est signalé 5 fois.

La méthadone gélule, conformément à l'AMM, remplaçait chez des patients stabilisés depuis plus d'un an la méthadone sirop à des posologies équivalentes mais très variables selon les patients, de 15 mg/j à 280 mg/j.

Dans 6 cas, la durée de traitement par Méthadone sirop, avant le relais par méthadone gélule, a été rapportée. Cette durée est de 1 an dans 3 cas, de 3 ans dans 1 cas, de 10 ans dans 1 cas, et de 13,5 ans dans le dernier cas.

Le syndrome de sevrage a été déclaré sans aucune précision clinique mais toujours notifié ou confirmé comme tel par un professionnel de santé dans 5 cas. Dans 4 cas, il s'agit d'un syndrome de sevrage bien décrit avec l'association de plus de deux signes fonctionnels et/ou physiques. Dans 3 cas, deux signes seulement sont rapportés et dans 2 cas, il n'y a qu'un signe rapporté à type d'hypersudation.

Ces cas sont survenus le jour du relais par méthadone gélule ou dans les 2 jours suivant le relais.

L'évolution a été favorable dans tous les cas avec dans 6 cas une augmentation de la posologie et dans 4 cas, un retour à la forme sirop.

- Les 3 autres cas rapportés avec la forme gélule se répartissent en :
 - Un cas très peu documenté de mauvais goût et de manque d'efficacité ayant nécessité le retour à la forme sirop ;
 - Un cas de gynécomastie apparue après 18 mois de traitement par Méthadone sirop 60 mg/j et persistant après le relais par la forme gélule. Le dosage de prolactine n'a pas été obtenu.
 - 1 dossier très succinct d'amaigrissement chez un patient adulte aux antécédents d'hépatite C traitée par interféron et traité par Méthadone gélule en relais de Méthadone sirop à une posologie non précisée et depuis un temps indéterminé.

Il faut noter qu'outre ces 17 cas, 2 cas de mésusage dont un cas fatal (dans un contexte de vol de gélules) ont été rapportés aux CRPV et enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance. Ces cas ont été transmis aux réseaux des CEIP et CAP.

➤ **Méthadone Gélule – Données issues de l'étude post-AMM**

Au 17 avril 2009, 277 patients ont été inclus par 102 médecins participants, dans l'étude observationnelle de cohorte. Chez ces 277 patients, 36 observations d'effets indésirables ont été rapportées avec la forme gélule.

Parmi ces observations, on distingue notamment :

- 8 notifications de syndromes de sevrage survenus entre 1 et 3 jours après le relais par la forme gélule ;
- 2 observations dont la clinique peut faire évoquer un syndrome de sevrage
- 8 cas d'hyperhidrose dont 3 cas d'hyperhidrose isolée ;
- 2 cas de bâillements
- 1 cas de frisson avec bouffées de chaleur ;
- 1 cas d'asthénie avec nécessité d'augmenter les doses de méthadone gélule de 20 à 30 mg/jour.
- 1 cas de somnolence et d'asthénie avec retour à la forme sirop.

➤ **Méthadone Sirop – Données issues de la notification spontanée**

Au total, 49 observations concernant la méthadone sirop et rapportées spontanément, ont été retenues et analysées par le rapporteur : 24 transmises directement aux laboratoires Bouchara Recordati et 25 rapportées directement aux CRPV. Parmi ces 49 observations, on distingue :

- 8 cas d'interactions médicamenteuses dont 2 cas d'interaction avec des psychotropes, l'association ayant entraîné une somnolence, 2 cas avec REVIA[®] (naltrexone), 1 cas avec SUBUTEX[®] (buprénorphine) 1 cas avec nabalphine et 1 cas avec rifampicine. Toutes ces interactions sont listées dans le RCP de Méthadone et ont été à l'origine d'effets graves mettant parfois en jeu le pronostic vital. Par ailleurs, un cas d'interaction avec Abilify[®] (aripiprazole) a été rapporté chez une patiente de 22 ans qui a présenté une sensation de sous-dosage en méthadone et conduisant à une augmentation des posologies de méthadone sirop.
- 6 cas d'exposition au cours de la grossesse : 4 cas de syndrome de sevrage chez des nouveau-nés dont la mère avait été traitée par Méthadone Sirop tout au long de la grossesse à des posologies variables ; un cas de retard de croissance chez un nouveau-né né par césarienne à 36 semaines d'aménorrhée, exposé in utero à une dose de 120 à 140 mg de Méthadone sirop par jour ; 1 cas de polydactylie chez un enfant exposé in utero à 75 mg/j de Méthadone tout au long de la grossesse.
- 38 cas rapportant des effets indésirables :
 - 7 cas graves : 1 cas de trouble de l'accommodation, 2 cas de pancréatite pour lesquels l'imputabilité de la méthadone est douteuse, 2 prises de poids, 1 cas d'attaque de panique et un cas de syndrome de sevrage après un arrêt brutal de méthadone par le patient lui-même
 - 31 cas non graves dont 8 cas de troubles du goût au changement de lot, 4 cas de gynécomastie, 3 cas de vomissements, 3 cas d'amaigrissements, 2 cas de syndrome de sevrage très peu documentés et 1 cas de hoquet avec une réadministration positive.

Il faut noter par ailleurs, que 11 dossiers concernant la méthadone sirop et rapportés à des CRPV ont été transmis aux réseaux des CEIP et des CAP car ils concernaient des intoxications médicamenteuses volontaires avec décès ou mises en jeu du pronostic vital, des morts suspectes ou des déviations d'utilisation.

➤ **Méthadone Sirop – Données issues de l'étude post-AMM**

Cinq observations ont été rapportées dans le cadre de l'étude post-AMM. Ces observations n'ont pu être exploitées car elles étaient très peu documentées.

En conclusion, les effets indésirables rapportés pour la forme gélule de méthadone sont différents de ceux rapportés pour la forme sirop. Les cas graves d'interactions médicamenteuses ont été soulignés. Il semble que la pharmacologie de la spécialité Révia (naltrexone) ne soit pas bien connue par les professionnels de santé. Par ailleurs, il semble que les patients n'informent pas systématiquement les professionnels de santé de leur traitement par méthadone.

Le nombre de cas de syndrome de sevrage rapportés avec la forme gélule a été souligné.

2. Présentation des données de pharmacodépendance :

Une présentation des cas d'abus et d'usage détourné rapportés avec la méthadone a été réalisée par le CEIP de Marseille.

Au total, 42 cas ont été rapportés sur la période du 14 avril 2008 au 15 avril 2009, avec 11 cas pour la forme gélule et 31 cas pour le sirop.

➤ Cas rapportés avec Méthadone Gélule

Onze cas ont été rapportés avec la forme gélule : 9 en 2008 et 2 en 2009. Ces cas ont été rapportés aux CEIP, CAP ou CRPV de Grenoble (2 cas), Lyon (2 cas), Nantes (1 cas), Paris (2 cas), Toulouse (2 cas), et aux laboratoires Bouchara Recordati (2 cas).

Les cas rapportés concernent des patients de sexe masculin dans 9 cas, et d'âge moyen 33,8 ans (extrêmes de 25 à 54 ans).

Sept sujets ont été asymptomatiques et 2 sujets ont présenté des signes cliniques (coma, myosis après ingestion de 400 mg de méthadone dans un cas, et vomissements et dépression respiratoire après ingestion de 140 mg de méthadone dans le deuxième cas).

2 sujets sont décédés. Il s'agit :

- D'un homme de 25 ans, naïf de traitement par la méthadone et qui a absorbé 2 gélules appartenant à sa mère, associées à de l'alcool, (Méthadonémie 616,8 µg/l, EDDP 120 µg/l).
- D'une femme de 38 ans traitée par méthadone gélule 35 mg/j depuis 6 mois et qui a consommé des gélules de méthadone en grande quantité (non précisée) associée à des Benzodiazépines.

➤ Cas rapportés avec Méthadone Sirop

Trente-et un cas ont été rapportés avec la forme sirop du 14 avril 2008 au 15 avril 2009. Ces cas ont été signalés par les CEIP ou CAP ou CRPV : d'Angers (4 cas), de Lyon (16 cas), de Marseille (4 cas), de Nancy (1 cas), de Paris (1 cas), de Grenoble (1 cas), et de Strasbourg (4 cas).

Vingt-trois cas ont été rapportés en 2008 et 8 ont été rapportés en 2009.

Deux des sujets sont décédés ;

- Un homme de 21 ans polytoxicomane, qui a consommé de la méthadone sirop en grande quantité, associée à de l'alcool. Il a été retrouvé mort (Méthadonémie : 550 µg/l, alcoolémie 0.41 g/l)
- Un homme de 18 ans, qui a consommé une quantité inconnue de sirop acheté sur le marché parallèle et a été retrouvé mort à son domicile. Le dossier est en cours.

Les caractéristiques des cas rapportés, respectivement, avec la forme gélule et avec la forme sirop de méthadone sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	Méthadone gélule	Méthadone sirop
Nombre de cas	11	31
Nombre de patients sous traitement /Mois (vente aux grossistes et hôpitaux)	Min : 743 Max : 6603 Moyenne : 3 745	31 064
Sexe ratio	9/2	27/4
Age	33.8 ans (25-54)	31.22 ans (16-55)
Obtention de la méthadone par :		
- Prescription médicale	5	5
- Don / deal	4	12
- Vol	2	2
- Non précisé		12
Voie d'administration :		
- Orale	9	26
- IV	0	5
- Sniff	2	
Association avec :		
- Médicaments psychoactifs	4	13
- Alcool	1	5
Confirmations biologiques (terminées ou en cours)	5	9
Evolution fatale	2	2

Aucune injection intraveineuse n'a été rapportée avec la forme gélule qui comporte un gélifiant dans sa composition.

Dans les cas rapportés, l'obtention de la méthadone sous forme de gélule s'est surtout faite par prescription médicale alors que le don ou le deal sont les moyens d'obtention les plus fréquemment rapportés avec la forme sirop.

En comparant aux populations exposées durant la première année de commercialisation, il a été constaté qu'un nombre statistiquement plus important de cas d'abus et d'usage détourné ont été rapportés avec la forme gélule par rapport à la forme sirop. Cependant, la forme gélule de méthadone a certainement fait l'objet d'une plus grande attention de la part des professionnels de santé et davantage de déclarations.

3. Présentation des données de toxicovigilance :

Au cours de la première année de commercialisation de la forme gélule, 80 dossiers d'intoxication par la Méthadone sous les 2 formes disponibles en France ont été colligés par le réseau des CAPTV en France (du 15/04/2008 au 15/04/2009).

La gravité des observations a été évaluée selon le système reconnu au niveau international PSS2 (Poisoning Severity Score 2 qui comporte 4 niveaux : PSS2 0 = pas d'intoxication ; PSS2 I = intoxication minime ; PSS2 II = intoxication modérée ; PSS2 III = intoxication grave ; PSS 2 IV = intoxication mortelle). Dans 3 cas d'intoxications suicidaires, la forme de méthadone ingérée n'est pas connue.

Les caractéristiques des 77 autres observations sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Circonstances	Méthadone gélule	Méthadone sirop
Comportements suicidaires		
Nombre total	20	48
PSS2 0 ou I	12 (60%)	28 (58%)
PSS2 II	4 (20%)	11 (23%)
PSS2 III	2 (10%)	4 (9%)
PSS2 IV	2 (10%)	5 (10%)
Sex-ratio M/F	13/7	35/13
Age moyen	30 ans (mini 13, maxi 40)	32 ans (mini 14, maxi 57)
Dose supposée ingérée (DSI) moyenne	154 mg (mini 4, maxi 500)	186 mg (mini 5, maxi 600)
Lieu de prise en charge		
Domicile / Urgences / Réanimation	2/11/7 (10% / 55% / 35%)	6/29/13 (12% / 60% / 28%)
Accidents chez l'enfant		
Nombre total	5	9
PSS2 0 ou I	4 (80%)	6 (67%)
PSS2 II	0	3 (33%)
PSS2 III	1 (20%), gélule de Belgique	0
PSS2 IV	0	0
Sex-ratio M/F	3/2	4/5
Age moyen	3 ans (mini 2, maxi 4)	6 ans (mini 1.5, maxi 15)
Dose supposée ingérée moyenne	26 mg (mini 1, maxi 130)	11.5 mg (mini 1, maxi 40)
Lieu de prise en charge		
Domicile/Urgences/Pédiatrie/Réanimation	1/3/0/1 (20% / 60% / 0% / 20%)	2/3/3/1 (22% / 33% / 33% / 12%)

Le nombre d'intoxications suicidaires et pédiatriques est plus élevé qu'attendu avec la forme gélule, si l'on prend en compte le nombre de patients traités.

Pour les intoxications suicidaires, il n'existe pas de différences, entre les 2 formes galéniques, concernant les circonstances de survenue, les lieux de prise en charge des patients ou la gravité des intoxications.

Concernant les intoxications chez l'enfant, une seule observation a été remarquable à cause de sa gravité. Ce cas concerne une ingestion d'une gélule commercialisée en Belgique dosée à 130 mg, dosage plus élevé que celui des spécialités disponibles en France.

En conclusion, les données colligées lors de la première année de commercialisation de la forme Méthadone gélule soulignent, pour cette forme galénique plus simple à avaler, un risque plus élevé d'intoxication lors de comportements suicidaires ou d'accidents pédiatriques.

4. Présentation de l'étude post-AMM :

La cellule Plan de Gestion des Risques (PGR) de l'Afssaps présente les premiers résultats, intermédiaires, de l'étude observationnelle du passage sous méthadone gélule d'une cohorte de patients sous méthadone sirop et suivis en médecine générale. L'objectif principal de cette étude, réalisée par les laboratoires Bouchara Recordati, est de comparer l'évolution de la moyenne du score d'Handelsman, en comparant, pour chaque patient, les 2 premières semaines sous gélule par rapport à une période de référence de 14 jours sous sirop, chaque patient étant son propre témoin. Le score de Handelsman est un score qui permet de coter le syndrome de manque. Il comprend un score médecin, qui peut aller de 0 à 13 et un score patient qui peut aller de 0 à 64.

Au 7 mai 2009, 102 médecins ont été recrutés pour cette étude. 288 notifications d'inclusions ont été reçues et une analyse intermédiaire per protocole des scores médecins a été réalisée pour 164 patients. La répartition globale des scores est la suivante :

- score égal à 0 : 80% des patients à l'inclusion, et 82% des patients à J14 et J28
- score égal à 1 : 16,5% des patients à J0, 15% à J14 et 12% à J28
- Score 2 à 4: 7 patients (4,2%) à J0, 3,6% à J14, 5,4% à J28
- Score > 4: 2 patients (1,2%) avec score=6 à J28

Une diminution de la moyenne du score entre l'inclusion (J0) et le quatorzième jour a été observée. Une augmentation de la moyenne du score entre le quatorzième et le vingt-huitième jour de traitement a été observée.

5. Discussion et conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance :

Il a été signalé que ce dossier a également été présenté le 23 juin 2009 en Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes qui s'est alors montrée favorable au maintien de la prescription de la méthadone gélule en centres de soins spécialisés aux toxicomanes (CSST) avec toutefois une primo-prescription unique en CSST et un renouvellement possible de la prescription par tout médecin.

Compte tenu des différentes données présentées, il apparaît nécessaire de maintenir la surveillance des cas de syndromes de sevrage. Les membres des laboratoires Bouchara Recordati présents à la réunion, ont souligné que pour certains cas rapportés, les signes de manque survenus avec la forme gélule avaient cessé malgré la poursuite du traitement par la gélule à la même posologie.

Le CRPV rapporteur a souligné que, sur les 14 cas de syndrome de manque rapportés avec la forme gélule, une modification de la posologie avait été nécessaire dans 6 cas, et qu'un retour à la forme sirop avait été réalisé dans 4 cas. Néanmoins, les renseignements fournis dans ces cas ne permettent pas de déterminer si ces syndromes de sevrage sont liés à des problèmes de bioéquivalence entre la forme gélule et la forme sirop ou plutôt à une réaction psychologique du patient en réponse au changement de forme pharmaceutique.

Le RCP de la spécialité REVIA® (naltrexone) devra être renforcé quant au risque d'interaction entre la naltrexone et les traitements de substitution aux opiacés. Une information concernant cette interaction pourra être diffusée par l'intermédiaire des bulletins des Vigilances de l'Afssaps et des CRPVs.

La commission Nationale de Pharmacovigilance a voté, à l'unanimité pour le maintien d'une prescription initiale de la méthadone gélule en CSST ou en services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

Par ailleurs, avec une voix contre et 24 voix pour, la Commission Nationale s'est montrée favorable à un renouvellement de la primo-prescription par tout médecin.

Enfin, avec 1 abstention et 24 voix pour, la Commission Nationale a voté pour le maintien de la surveillance des spécialités méthadone telle que définie dans le plan de gestion des risques.

Ce dossier fera l'objet d'une présentation en Commission d'AMM le 16 juillet 2009.

III - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LES SPECIALITES INJECTABLES DE PROPACETAMOL ET PARACETAMOL

1. Introduction :

Nom commercial	PROPACETAMOL MYLAN® (précédemment PROPACETAMOL MERCK®)	PERFALGAN®	PARACETAMOL PANPHARMA®
DCI	propacétamol	paracétamol	paracétamol
Forme pharmaceutique	Poudre pour solution pour perfusion	Solution pour perfusion (flacon)	Solution pour perfusion (poche)
Classe pharmacologique	Autres antalgiques et antipyrétiques		
Procédure d'enregistrement	nationale	Reconnaissance mutuelle (France comme état membre de référence)	nationale
Titulaire de l'AMM	Mylan	Bristol-Myers-Squibb (BMS)	Panmédica

CRPV Rapporteur : Clermont-Ferrand

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 30 juin 2009

Le propacétamol est un bioprécurseur du paracétamol aux propriétés analgésique et antipyrétique (2g de propacétamol libèrent 1g de paracétamol).

Les spécialités de propacétamol et de paracétamol, solution ou poudre pour solution pour perfusion, sont indiquées dans le traitement symptomatique :

- de la douleur, en particulier en période postopératoire,
- de la fièvre, en particulier en hématologie,

lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et lorsque d'autres modes d'administration, notamment la voie orale, ne sont pas possibles.

L'AMM du PROPACETAMOL MERCK/MYLAN® a été octroyée en octobre 2002, sur la base d'un dossier pharmaceutique compte tenu du positionnement de médicament essentiellement similaire de plus de 10 ans à la spécialité PRO-DAFALGAN® (laboratoires BMS). Cette dernière spécialité, autorisée en 1984, a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation en novembre 2002, après la mise à disposition du premier paracétamol injectable (PERFALGAN®), et son AMM a été abrogée en 2006.

En avril 2009, des cas d'eczéma de contact (3), de réaction au site d'injection (10) et de thrombose au niveau du bras perfusé (9) ont été rapportés avec la spécialité PROPACETAMOL MYLAN® par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Clermont-Ferrand et par le CRPV de Tours. Les cas ont été discutés lors de la réunion du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 5 mai 2009, à l'issue de laquelle il a été décidé d'ouvrir une enquête officielle de pharmacovigilance sous la responsabilité du CRPV de Clermont-Ferrand. Cette enquête concerne les différentes spécialités injectables à base de paracétamol (PERFALGAN®, PARACETAMOL PANPHARMA®) et de propacétamol (PROPACETAMOL MYLAN®) et les effets indésirables de type : eczéma de contact, thrombose veineuse et réaction au site d'injection. Les résultats de cette enquête ont été présentés au CTPV du 30 juin 2009.

En attendant les résultats de l'enquête, l'Afssaps a rappelé les recommandations visant à prévenir le risque de contact cutané pour le personnel soignant manipulant du propacétamol, via un Fax d'alerte aux pharmacies à usage interne envoyé le 19 mai 2009¹. Cette information est jointe également par le laboratoire Mylan lors de chaque livraison de PROPACETAMOL MYLAN® depuis le 28 mai 2009.

Pour rappel, le risque d'eczéma de contact observé chez le personnel soignant lors de la reconstitution du produit est connu depuis plus de 10 ans avec la première spécialité à base de propacétamol (PRO-DAFALGAN®, arrêt de commercialisation en 2002). Ce risque peut devenir majeur lorsque des personnes sensibilisées sont elles-mêmes traitées par ce médicament avec possibilité de réaction grave d'hypersensibilité (3 cas de réaction anaphylactique

¹ mis en ligne sur le site Internet de l'Afssaps le 25 mai 2009

Afssaps – octobre 2009

rapportés lors de l'enquête officielle de pharmacovigilance de 1998). Afin de minimiser le risque de contact cutané, la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) avait préconisé la mise en place d'une nouvelle présentation incluant un set de transfert adapté au flacon de la spécialité et l'utilisation de gants en cas de prélèvement à la seringue. A noter qu'à cette époque, aucun paracétamol injectable n'était disponible.

2. Matériel et méthode :

Dans le cadre de cette enquête, les cas notifiés avec le PRO-DAFALGAN[®], spécialité injectable de propacétamol commercialisée entre 1985 et 2002, ont également été pris en compte.

Une recherche dans la base nationale de pharmacovigilance a été réalisée avec comme mots clés propacétamol, paracétamol, PRO-DAFALGAN, PERFALGAN, PROPACETAMOL MERCK et PARACETAMOL PANPHARMA. Une recherche des cas d'eczémas, des réactions au site d'injection dont les thromboses, et des embolies gazeuses a ensuite été effectuée pour l'ensemble des produits depuis le début de leur commercialisation. Les laboratoires ont également fourni leurs cas survenus en France et à l'international. Une recherche de doublon a été réalisée.

Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) et les données de la littérature ont été revus.

Une étude sur les pH des 3 spécialités a été effectuée au CHU de Clermont-Ferrand.

Les actions de minimisation du risque des firmes ont été évaluées.

Enfin, les 3 nouveaux cas rapportés d'eczéma de contact étant survenus dans un établissement disposant d'une nouvelle présentation de PROPACETAMOL MYLAN[®] sans dispositif de transfert, les CRPV ont été sollicités pour mener une enquête téléphonique auprès des établissements qui ont bénéficié de cette nouvelle présentation. Le but de celle-ci est de : 1) comprendre les raisons du choix de la nouvelle présentation sans dispositif de transfert, 2) de vérifier l'information délivrée sur la manipulation du produit (particulièrement les étapes de reconstitution) et 3) de recueillir toute information d'incident de fuite et/ou d'effet indésirable.

3. Résultats :

Le tableau ci-dessous résume le nombre de cas et la fréquence d'effets indésirables étudiés dans le cadre de cette enquête officielle pour les 3 spécialités concernées, ainsi que pour la spécialité de propacétamol retirée du marché en 2002 (PRO-DAFALGAN[®]).

Effets indésirables / fréquence de notification par flacons vendus	PRO-DAFALGAN [®]	PERFALGAN [®]	PROPACETAMOL MYLAN [®]	PARACETAMOL PANPHARMA [®]
Eczéma et réactions cutanées suite à une exposition professionnelle	68/?	1 cas pour 63.370.932 fl.	1 cas pour 914.068 fl.	0
Réactions au site d'injection	20/?	1 cas pour 41.481.833	1 cas pour 111.488 fl.	1 cas pour 151.583 fl.
Thrombose	28/?	1 cas pour 82.963.665 fl	1 cas pour 228.551 fl.	0
Lymphangite	0/?	0	1 cas pour 1.523.673 fl.	0
Embolie gazeuse et suspicion d'embolie gazeuse	0/?	1 cas pour 66.370.932 fl	0	0
Total	116	22	69	19
Commercialisation en France	09/1985 à novembre 2002	11/06/2002	07/2005	début 2008

Eczéma et réactions cutanées suite à une exposition professionnelle

On note le nombre important de cas d'eczéma (68 cas) avec le PRO-DAFALGAN®; la plupart étaient survenus avant la mise à disposition du set de transfert et la recommandation du port de gants en juin 1999. Néanmoins, malgré ces précautions d'emploi, 7 cas d'eczéma (tests positifs pour 4 patientes) liés à des expositions professionnelles dont 2 expositions aéroportées (tests positifs pour 2 cas) ont été notifiés après le 30 juin 1999.

Il est difficile de savoir si une sensibilisation préalable avec la spécialité sans dispositif de transfert avait eu lieu, sauf pour 2 cas. Dans 1 cas de 2001, il est spécifié dans le dossier qu'il s'agit d'une exposition avec la nouvelle présentation. Dans l'autre cas, il s'agit d'une élève infirmière exposée au PRO-DAFALGAN® avec set de transfert (mai 1999) en raison d'une fuite au niveau du bouchon. Cela signifie que le risque d'eczéma de contact est diminué avec les précautions actuelles mais qu'il n'est pas nul.

PROPACETAMOL MYLAN® a été mis à disposition en 2005 avec des sets de transfert dans un premier temps et port de gants obligatoire lors de prélèvement à la seringue. Malgré ces précautions, comme pour le PRO-DAFALGAN®, on note la survenue de cas d'eczéma. Quatre cas sont survenus à la suite de fuites lors de la reconstitution et dans un cas, une probable exposition aéroportée est rapportée. Les précautions d'emploi actuelles sont donc insuffisantes et pourraient être majorées avec port de gants à manchette, masque, lunettes. La reconstitution sous hotte aspirante, comme proposée par A.BARBAUD en 2004, pourrait être proposée.

Pour PERFALGAN®, les cas disponibles sont très succincts mais dans 4 cas, les infirmières ont été exposées soit à la suite d'un bris accidentel de bouteille (3 fois), soit à l'occasion d'un changement de perfusion.

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection sont rapportées avec toutes les spécialités mais plus fréquemment avec les spécialités contenant du propacétamol.

D'après des études publiées (P. Lange Moller, 2005 ; I. Murat, 2005 ; J. Marty, 2005 ; R.S. Sinatra, 2005), la fréquence des effets indésirables locaux est supérieure pour le propacétamol injectable (de 38 à 49%) par rapport au paracétamol injectable (0 à 14,7%). A noter que la spécialité de paracétamol administrée est précisée seulement pour l'étude d'I. Murat (PERFALGAN®) mais non spécifiée pour les 3 autres études. On peut penser cependant, compte tenu des dates de publications qu'il s'agit également de Perfalgan. Nous n'avons retrouvé aucune étude clinique utilisant Paracétamol Panpharma. Les hypothèses évoquées pour expliquer les réactions sont le pH acide ainsi que l'hyperosmolarité de PROPACETAMOL MYLAN®. Aucune étude permettant d'étayer cette hypothèse n'a été retrouvée.

A noter que des cas ont été notifiés avec le PARACETAMOL PANPHARMA®. Ces signalements ont conduit le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, à envoyer une lettre aux professionnels de santé en octobre 2008. Ce courrier avait pour objectif de rappeler que la durée de perfusion devait être de 15 minutes. Depuis aucun cas supplémentaire n'a été notifié aux CRPV et à la firme.

Sinatra relate également l'amélioration de quelques cas de réactions au site d'injection lors de la diminution de la vitesse de perfusion du propacétamol. Ceci a également été constaté dans 1 cas CRPV pour PERFALGAN®.

Thrombose

Le taux de notification est supérieur avec les spécialités contenant du propacétamol (PRO-DAFALGAN® et PROPACETAMOL MYLAN®), comparativement au PERFALGAN®.

Pour les 4 cas où PERFALGAN® a été administré, d'autres médicaments connus pour induire ce type d'effet sont présents dans 2 cas (CRPV) ; dans un cas, les autres médicaments administrés ne sont pas connus, et dans le dernier cas, leur voie d'administration est inconnue.

Concernant PROPACETAMOL MERCK®/ MYLAN®, dans 5 cas, aucun autre médicament connu pour induire des thromboses au site d'injection n'a été administré et aucun facteur de risque n'a été rapporté dans 2 cas (non précisé pour les 3 autres cas).

Ce risque de thrombose a été identifié lors de la demande de modification de l'information (DMI) de PRO-DAFALGAN® réalisée par le CRPV de Poitiers en 2004 ; une modification de l'information avait été proposée mais n'a pas été intégrée dans le RCP compte tenu de l'arrêt de commercialisation.

Embolies gazeuses

Les embolies gazeuses ont été rapportées seulement avec le PERFALGAN®, il s'agit d'un effet attendu compte tenu du conditionnement en verre. Dans 1 cas l'évolution a été fatale. Des mesures de minimisation du risque ont été mises en place par le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, et une information figure dans le RCP à la rubrique « Mode d'administration ».

Etudes complémentaires :

- Mesure du pH des 3 spécialités :

Une mesure du pH de PROPACETAMOL MYLAN® 1 et 2g dilué dans des poches souples de NaCl 0,9%, de G5 et poche ECOFLAC® de NaCl, PERFALGAN® 500mg et 1g, PARACETAMOL PANPHARMA® 1g, des solutions de G5 et NaCl 0,9% a été effectuée dans le laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Clermont-Ferrand. On constate que le pH du PROPACETAMOL MYLAN® est très inférieur au pH des autres solutions.

- Enquête téléphonique auprès des établissements ayant bénéficié de la nouvelle présentation de PROPACETAMOL MYLAN® sans set de transfert

56 questionnaires sur 79 ont été complétés. La nouvelle présentation de la spécialité sans set de transfert a été mise à disposition dans les établissements majoritairement à partir de janvier 2009 (quelques réponses à partir de septembre 2008) pour des raisons de référencement imposé ou de coût. 40 cliniques utilisaient auparavant du PERFALGAN® et 11 du PROPACETAMOL MYLAN® avec set de transfert.

L'information sur la manipulation du produit est délivrée dans les services pour 40 établissements sur 56, principalement par les laboratoires Mylan, puis par la pharmacie lors du référencement et à la suite du Fax d'alerte de l'Afssaps de mai 2009.

12 cliniques (sur 37 réponses reçues) ont rapporté des cas de douleur à l'injection (9), d'eczéma de contact (3), de veinite ou thrombose (2), et ont également constaté des fuites.

4. Conclusions du rapporteur :

Le CRPV de Clermont-Ferrand propose pour les différentes spécialités les mesures suivantes.

PROPACETAMOL MYLAN® :

- Concernant le risque d'eczéma de contact :
 - o modifier la rubrique 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) du RCP avec le libellé suivant : «En raison du risque potentiel de sensibilisation, ne pas manipuler sans set de transfert, **gants à manchettes longues, lunettes et masque**»,
 - o demander à la firme d'améliorer la minimisation du risque au moment de la reconstitution et d'en informer par la suite les pharmacies à usage intérieur ;
- Concernant les réactions au site d'injection :
 - o Modifier la rubrique 4.8 (effets indésirables) du RCP et préciser les types de réaction au site d'injection : douleur et brûlure,
 - o Informer sur la vitesse de perfusion à respecter et sur la durée de conservation de la solution de propacétamol une fois reconstituée ;
- Concernant le risque de phlébite :
 - o Modifier la rubrique 4.8 (effets indésirables) du RCP et ajouter pour les réactions au site d'injection : phlébite, lymphangite,
 - o Modifier la rubrique 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) et ajouter des cas de phlébites au site d'injection ont été rapportées en moyenne 8 jours après l'arrêt de la perfusion et ont été parfois précédées de lymphangites ;
- harmoniser la rubrique 4.8 du RCP (effets indésirables) selon les recommandations de la Note explicative européenne du RCP ;
- harmoniser l'information de la rubrique 4.9 (surdosage) du RCP sur la dose à partir de laquelle il existe un risque de cytolysse et sur la conduite d'urgence.

PERFALGAN® :

- Concernant le risque d'eczéma de contact :
 - o Documenter les cas rapportés
- Concernant les réactions au site d'injection et sur la base des essais :
 - o Modifier la rubrique 4.8 (effets indésirables) du RCP en ajoutant réactions au site d'injection fréquentes : douleur, brûlure
- Concernant le risque d'embolie gazeuse :
 - o Proposition de modification du RCP avec l'ajout d'un libellé au paragraphe 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) avec un renvoi à la rubrique 4.2 (posologie et mode d'administration) ;
 - o Minimisation du risque par le maintien de la surveillance par le laboratoire des cas d'embolie gazeuse avec le cas échéant un rappel des précautions d'emploi auprès des équipes soignantes.

PARACETAMOL PANPHARMA® :

- Proposition de modification du RCP avec l'ajout : Réactions au site d'injection : douleur, brûlure

5. Discussion et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) :

En date du 30 juin 2009, le CTPV a constaté que :

- le taux de notification est bien plus important avec PROPACETAMOL MYLAN® qu'avec les deux autres spécialités. Le risque d'eczéma de contact paraissant bien différent entre le propacétamol et le paracétamol. Il en est de même pour le risque de thrombose veineuse ;

- le pH du propacétamol est bien inférieur à celui des deux autres spécialités (4.05 au moment de la reconstitution, baissant à 3,30 dans les 30 min suivant la reconstitution / pH entre 5,07 et 5,70 pour les paracétamols injectables). Il a été évoqué que ce facteur pourrait jouer un rôle dans les effets locaux observés.

Le CTPV a considéré :

- que le risque d'eczéma de contact peut être limité grâce aux sets de transfert mais ne peut pas être annulé (des fuites ont été constatées lors de reconstitution) et que le personnel soignant est exposé à un risque de sensibilisation pouvant avoir des conséquences graves, notamment lorsque le médicament leur est administré ;
- que des mesures de protection supplémentaires (lunettes, masques, gants) demandent une organisation logistique, et que ces mesures ne seraient sans doute pas suivies,
- qu'il existe des alternatives thérapeutiques, ayant un meilleur profil de sécurité (ce qui n'était pas le cas lors de l'enquête de 1998).

Le CTPV s'est ainsi prononcé en faveur du retrait de la spécialité PROPACETAMOL MYLAN®.

De plus, le CTPV s'est prononcé pour une modification de l'information concernant notamment les réactions au site d'injection.

6. Discussion et conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance :

Les laboratoires titulaires du PROPACETAMOL MYLAN® ont informé les membres de la CNPV qu'ils acceptaient des mesures supplémentaires de minimisation du risque (modification des Annexes, information auprès des manipulateurs), et qu'ils étaient prêts à envisager un retrait progressif de leur spécialité au profil de sécurité connu et ne présentant pas, selon eux, de problème de santé publique majeur. La démarche du titulaire consisterait à ne plus répondre à de nouveaux appels d'offre, mais à continuer l'approvisionnement de leurs clients jusqu'en mars 2011 au plus tard.

Les Membres de la Commission ont ensuite souligné les points suivants :

- le caractère allergisant bien connu du propacétamol, dont sont dépourvues les autres spécialités de paracétamol injectable ;
- ce médicament expose les infirmières sensibilisées à un risque majeur (réaction anaphylactique) lorsque le propacétamol leur est administré ;
- le profil de sécurité d'emploi du propacétamol apparaît nettement inférieur (réactions au site d'injection, thromboses veineuses, eczémas) à celui des spécialités de paracétamol disponible, pour une efficacité similaire entre ces différents médicaments ;
- le risque d'embolie gazeuse associé au PERFALGAN® et lié au conditionnement en verre de cette spécialité est bien connu et maîtrisé ;
- la coexistence du propacétamol et du paracétamol expose les patients à un risque :
 - o de sous-dosage chez l'adulte : la dose de paracétamol par prise est de 1g chez l'adulte alors que le propacétamol 1g correspond à 500 mg de paracétamol,
 - o de surdosage chez l'enfant si du paracétamol 1g est donné à la place du propacétamol 1g.

Les membres de la CNPV se sont prononcés en faveur d'un retrait d'AMM du PROPACETAMOL MYLAN® (22 voix pour, 3 abstentions, 0 contre).

Devant la proposition du laboratoire d'effectuer un retrait progressif, l'avis exprimé de la CNPV a été que le maintien sur le marché pendant encore pratiquement deux années exposerait les infirmières et les patients à un certain nombre d'effets indésirables potentiellement graves, ce qui n'est pas acceptable en présence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées.

Les membres de la CNPV ont estimé que le profil de sécurité d'emploi moins favorable pour le propacétamol que pour le paracétamol injectable, à efficacité similaire, justifiait un retrait accompagné d'un rappel des lots disponibles sur le marché.

Ce dossier a été examiné par la commission d'AMM du 16 juillet 2009 qui a conclu à un rapport bénéfice-risque défavorable de la spécialité propacetamol Mylan®.

Le retrait de l'AMM accompagné d'un rappel des lots a eu lieu le 12 octobre 2009.

Bibliographie :

P. LANGE MOLLER, G.I.JUHL, C.PAYEN-CHAMPENOIS, L.A SKOGLUND.

Intravenous Acetaminophen (Paracetamol): Comparable Analgesic Efficacy, but Better Local Safety than Its Prodrug, for Postoperative Pain after Third molar Surgery.

Anesth Analg 2005; 101:90-6.

I.MURAT, C.BAUJARD, C.FOUSSAT, E.GUYOT, H.PETEL, B.ROD, and C.RICARD.

Tolerance and analgesic efficacy of a new i.v. paracetamol solution in children after inguinal hernia repair.

Pediatric Anesthesia 2005 :15 : 663-670

J.MARTY, D.BENHAMOU, D.CHAUSSARD, N.EMPERAIRE, A.ROCHE, A.MAYAUD, D.HARO, X.BARON, A.HIESSE-PROVOST.

Effects of Single -Dose Injectable Paracetamol Versus Propacetamol in Pain Management After Minor Gynecologic Surgery: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Two-Parallel-Group Study

Current therapeutic research, 2005, vol 66, number 4: 294-306

R.S. SINATRA, J.S JAHR, L.W REYNOLDS, E.R. VISCUSI, SB GROUDINE, C.PAYEN-CHAMPENOIS.

Efficacy and Safety of Single and repeated Administration of 1 Gram Intravenous Acetaminophen Injection (Paracetamol) for Pain Management After Major Orthopedic Surgery.

Anesthesiology, 2005, 102: 822-31

IV – ENQUETE SUR LES HTAP / VALVULOPATHIES ET BENFLUOREX, MEDIATOR®, BENFLUOREX MYLAN®, BENFLUOREX QUALIMED®

1 – Introduction :

Nom commercial	MEDIATOR®
DCI	Chlorhydrate de benfluorex
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé à 150 mg
Classe pharmacologique	Hypoglycémiant
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Servier

MEDIATOR® (chlorhydrate de benfluorex) a obtenu une AMM en 1974 par une procédure d'enregistrement nationale. Il est commercialisé en France depuis 1976.

MEDIATOR® est indiqué comme « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». Il est à noter que l'indication comme « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » a été supprimée à la suite de l'avis émis par la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) du 27 mars 2007.

2 – Contexte :

En décembre 2004, la notification de plusieurs cas d'effets indésirables « amphétamine-like » sous MEDIATOR® a conduit à une actualisation des données neuropsychiatriques.

Par ailleurs, lors du Comité Technique de pharmacovigilance du 8 mars 2005, la présentation d'un cas d'hypertension artérielle pulmonaire a justifié une extension de l'enquête, incluant alors les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP).

Les résultats de cette enquête officielle ont été présentés par le CRPV de Besançon au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 7 juin 2005 et à la CNPV du 29 novembre 2005. La CNPV a alors demandé : i) la réévaluation du rapport bénéfice/risque de MEDIATOR®, ii) une étude d'utilisation/prescription, iii) une étude expérimentale sur un modèle animal permettant d'étudier le potentiel du benfluorex à induire des HTAP et iv) une étude au niveau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) afin d'identifier un potentiel d'abus et de pharmacodépendance.

En 2007, suite à la revue des données d'efficacité de Mediator®, le groupe DEUG a proposé la suppression de l'indication « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies », avec maintien de l'indication chez les diabétiques. Cet avis a été entériné par la Commission Nationale d'AMM en avril 2007.

En mai 2009, le Comité technique de Pharmacovigilance a examiné les résultats actualisés de cette enquête, notamment les données relatives au risque d'HTAP et de valvulopathie cardiaque sous MEDIATOR® ainsi que les données d'une publication¹ récente sur ce sujet.

Depuis le dernier passage en Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 mars 2007, 8 nouveaux cas d'HTAP ont été notifiés, soit un total de 28 cas, parmi lesquels le nombre d'HTAP d'allure idiopathique sous MEDIATOR® non associés à un autre anorexigène, est passé de 3 à 4. Le taux de notification des HTAP imputables au MEDIATOR® reste donc stable par rapport à 2007 (1 cas sur 34 954 169 boîtes vendues, soit 1 cas pour 14 372 602 mois de traitement). De même, la fréquence des cas d'HTAP idiopathiques sous MEDIATOR® est stable par rapport aux données présentées en mars 2007.

Compte tenu de l'incidence des HTAP d'allure idiopathique dans la population générale (1 à 2 cas par millions et par an), le Comité Technique a considéré que le nombre de cas d'HTAP d'allure idiopathique associés à l'utilisation de MEDIATOR® ne semblait pas constituer un signal significatif de la toxicité pulmonaire du Médiateur®. Les membres du Comité Technique ont recommandé la poursuite d'une surveillance des notifications spontanées des cas d'HTAP dans la population générale.

Concernant les valvulopathies, nous disposons d'une trentaine de cas entre 1998 et 2009 sous MEDIATOR® ce qui constitue un signal qu'il convient d'explorer.

L'ensemble de ces résultats a également fait l'objet d'une présentation en groupe pharmaco-épidémiologie de l'Afssaps afin de définir un modèle d'étude permettant d'explorer le signal relatif aux valvulopathies. Une étude rétrospective cas-témoins des cas de valvulopathies issus du PMSI a été proposée.

Les conclusions de ce groupe ainsi que les données actualisées de cette enquête sur le risque de valvulopathie cardiaque ont été présentées à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 7 juillet 2009.

3 - Actualisation de l'enquête sur les valvulopathies :

En France, 30 cas sont rapportés entre 1998 et 2009 :

- 19 cas issus de la notification spontanée (NS) dont 3 cas concernant également les HTAP post-capillaires
- 11 cas identifiés par le CRPV de Brest à la suite de l'interrogation du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

3.1 – Caractéristiques des patients :

	NS : 19	PMSI : 11
Sexe	Femmes : 24, hommes : 6	
Age moyen de survenue (ans) <i>Femmes : 54,6</i> <i>Hommes : 62,2</i>	53,7 54,6	56,4 69,7
BMI (kg/m²) 18,5 à 24,9 : 5 cas 25 à 29,9 : 7 cas ≥ 30 : 8 cas	3 5 4	3 2 2 4
Durée moyenne de traitement (ans) 5,3	5,6	4,6
Antécédents / Terrain (nombre) <i>Tabac : 13</i> <i>Hypothyroïdie : 9</i> <i>Diabète : 9</i> <i>Dyslipidémie : 12</i> <i>Polyarthrite rhumatoïde : 2</i>	10 7 5 10 1	3 2 4 2 1
Antécédent/Terrain cardiaque (nombre)	15	
Médicaments associés (nombre) <i>Levothyroxine</i> <i>Antidépresseur IRS</i>	9 7	

3.2 – Type et localisation des valvulopathies :

Les 30 valvulopathie rapportées sont monovalvulaires dans 6 cas, bivalvulaires dans 16 cas et trivalvulaires dans 8 cas. Concernant la localisation de ces valvulopathies, 28 cas sont des insuffisances mitrales (sévères dans 17 cas), 24 cas sont des insuffisances aortiques et 11 cas sont des insuffisances tricuspides (sévères dans 4 cas).

3.3 – Aspects anatomo-pathologiques des valvulopathies opérées :

Des diagnostics anatomo-pathologiques sont effectués chez 6 patients opérés : 5 patients français et un cas espagnol rapporté dans une publication (Rafel Ribera J.).

a) 4 cas dont l'aspect anatomo-pathologique serait compatible avec celui décrit sous anorexigène :

TO060355 (Noize¹ 2006) : une femme de 48 ans, avec un BMI=25 kg/m², sous MEDIATOR[®] pendant 7 ans pour intolérance aux glucides.

BR20080051 (Boutet², cas n°6) : une femme de 50 ans ayant un diabète de type 2, avec un BMI=34 kg/m², sous MEDIATOR[®] de 2001 à 2007 et sous ISOMERIDE[®] pendant 1 à 3 mois 20 ans auparavant.

BR20090080 (Brest PMSI) : une femme de 54 ans, avec un BMI=30 kg/m², sous MEDIATOR® de septembre 2007 à décembre 2008, ayant pris des amphétamines 7 à 8 ans jusqu'en 1986.

S03000422 (R. Riber³ J. 2003) : une femme de 50 ans, sous MEDIATOR® pendant 12 mois par intermittence.

b) Autres cas

Dans 2 cas, l'anatomopathologie n'est pas spécifique.

Dans les autres cas, seules les données échographiques sont disponibles.

4- Conclusions du rapporteur :

Le CRPV de Besançon, rapporteur de cette enquête, a conclu à l'existence d'un signal de cardiotoxicité détecté par la notification spontanée et les données du PMSI. Il convient alors de confirmer ce signal par une étude épidémiologique (cas-témoin).

Le rapporteur souligne que la pharmacologie du benfluorex et de son métabolite, la nor-fenfluramine, devra être prise en compte dans l'analyse du mécanisme de la cardiotoxicité.

Compte tenu de ces nouvelles données de sécurité, le rapporteur propose une réévaluation du bénéfice/risque de benfluorex.

5- Présentation du Dr. Frachon (praticien, CHU de Brest):

Lors de cette réunion, le Docteur Frachon, du groupe HTAP de Bretagne Occidentale (CHU de Brest) a présenté la méthodologie appliquée à Brest pour l'identification des cas de valvulopathies associées au benfluorex.

L'identification des cas de valvulopathies a reposé sur :

- i) le signalement spontané de 4 cas par des médecins brestois,
- ii) l'interrogation du PMSI en utilisant le codage « valvulopathies et diabète » qui a mis en évidence 240 dossiers dont 3 cas compatibles et le codage « valvulopathies et Médiator® » qui a rapporté 23 dossiers dont 11 compatibles,
- iii) une surveillance prospective avec 3 nouveaux cas.

Sur les 15 patients identifiés « compatibles » (dont 11 rapportés par le CRPV de Besançon et 4 très récents à l'étude), 12 étaient des femmes et 3 des hommes. L'âge moyen est de 58 ans (49-78). 6 patients sur 12 étaient diabétiques. La durée moyenne d'exposition est de 53 mois (12-144) avec un délai entre la première prise du médicament et le diagnostic de 97 mois (13-384). L'échographie cardiaque antérieure est normale dans 5 cas sur 7. L'exposition à d'autres anorexigènes concerne 5 patients sur 12, et à un antidépresseur de type inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRSI) concerne 8 patients sur 10.

Les valves atteintes sont la valve mitrale et la valve aortique dans 100% des cas, avec une atteinte de la valve tricuspide dans 7 cas et de la valve pulmonaire dans un cas. Une chirurgie de remplacement valvulaire a été effectuée dans 8 cas.

Une analyse systématique de toutes les insuffisances mitrales (IM), isolées ou associées, examinées au CHU de Brest depuis 2003, est actuellement en cours. Plus de 600 dossiers d'IM sont classés en 3 groupes: 1) IM dans un contexte étiologique bien identifié 2) IM inexplicables 3) IM non classables.

Une recherche de l'exposition au benfluorex sur un modèle de cas témoins est réalisée pour les cas identifiés par le PMSI et par une enquête téléphonique auprès du médecin et du patient.

Les résultats de cette étude sont attendus pour fin juillet 2009.

6- Présentation du laboratoire :

Les représentants des laboratoires Servier, ont présenté lors de la réunion deux propositions d'études à réaliser :

- i) une étude anatomopathologique sur un modèle exposé/non-exposé (ce modèle d'étude a été récusé par la commission),
- ii) une étude cas-témoin ayant pour objectif de quantifier un éventuel sur-risque de valvulopathie associé au MEDIATOR® chez des patients atteints de valvulopathie idiopathique comparativement à des patients indemnes de valvulopathie. Cette étude se ferait sur une population de patients diabétiques ayant une échographie cardiaque.

Le protocole serait disponible début Septembre et permettrait dans le meilleur des cas d'avoir des résultats dans un an.

Par ailleurs, l'étude, REGULATE, (MEDIATOR® + sulfonylurée versus pioglitazone + sulfonylurée) est actuellement en cours d'analyse. Cette étude incluant 840 patients dont 420 dans chaque bras, comporte une échographie cardiaque à T0 et à la 52ème semaine de traitement. Le laboratoire a informé la Commission que les résultats de cette étude seraient disponibles début 2010.

7- Conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

Le responsable du CRPV de Brest, présent à la réunion de la CNPV, a informé les membres que les résultats de l'étude brestoise cas-témoin seront disponibles fin Juillet 2009.

Les membres de la CNPV ont également discuté de l'importance des utilisations hors AMM de ce produit, notamment dans la perte de poids, malgré la restriction d'indication.

La commission s'est prononcée en faveur (16 voix pour, 2 voix contre et 2 abstentions) de l'attente des résultats de l'ensemble des études en cours ou planifiées (laboratoires Servier et CRPV de Brest) avant de proposer d'éventuelles mesures.

Elle a toutefois souhaité qu'une communication soit effectuée auprès des professionnels de santé pour leur rappeler le bon usage du Benfluorex dans le cadre de l'AMM.

Les résultats définitifs de l'étude Brestoise ont été présentés à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 septembre 2009. Ce dossier sera examiné par la commission d'AMM le 23 octobre 2009.

Bibliographie

1- Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carlhant-Kowalski D, Sitbon O, Simoneau G et Humbert M. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J 2009; 33 : 684-688

2- Noize P, Sauer M, Bruneval P et al. Valvular heart disease in a patient taking benfluorex. Fundam Clin Pharmacol 2006; 20: 577-578

3- Rafel Ribera J, Casanas Munoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahun N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvulopatía cardíaca asociada al uso de benfluorex. Rev Esp Cardiol 2003; 56:215-216