

Saint-Denis, le 29 janvier 2008

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
Compte rendu de la réunion du mardi 27 novembre 2007

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme BOUXIN-METRO (représentant de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale))
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
M. ANDREJAK
M. BERNARD
M. BONNETERRE
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
M. COIGNARD
M. ESCHALIER
M. FARINOTTI
M. GALEZOWSKI
M. IMBS (suppléant de Mme SGRO)
M. JACQUES
Mme JOLLIET
Mme JOUAN-FLAHAULT
M. LIEVRE
Mme LILLO LE LOUET
Mme LOBATO DE FARIA
M. MERLE
Mme MILPIED (suppléante de Mme BARBAUD)
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de Mme FOURRIER-REGLAT)
M. PELLETIER
M. RATINEY
M. SAVIUC
M. SMADJA
M. TRENQUE (suppléant de Mme AUTRET-LECA)
M. VIAL
M. WESTPHAL

Laboratoires :

BRISTOL MYERS SQUIBB

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

EISAI

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

GUERBET

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les réactions anaphylactiques associées au BLEU PATENTE V GUERBET® (bleu patenté V sodique)

JANSSEN CILAG

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

LILLY

Intitulés des dossiers : Enquête officielle GEMZAR® (gemcitabine) : toxicités cutanée, vasculaire et hépatique
Enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

LUNDBECK

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

NOVARTIS

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

PFIZER

Intitulé du dossier : Suivi national de CHAMPIX® (varénicline) : point à 6 mois

SANOFI AVENTIS

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

SANOFI PASTEUR MSD

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les vaccinations BCG SSI® (vaccin BCG, poudre et solvant pour suspension injectable)

SCHERING PLOUGH

Intitulé du dossier : Enquête officielle sur les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt important a été déclarée au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 novembre 2007.

Ayant effectué une expertise sur la gemcitabine réalisée en vue de figurer dans le dossier d'AMM soumis à l'évaluation à l'Afssaps, Monsieur BONNETERRE est sorti de la séance lors du traitement du dossier GEMZAR®.

TABLE DES MATIERES

I – DISCOURS INTRODUCTIFS ADRESSES A LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE	4
II – ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 11 SEPTEMBRE 2007	5
III - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES ASSOCIEES AU BLEU PATENTE V GUERBET® (BLEU PATENTE V SODIQUE).....	6
IV - ENQUETE OFFICIELLE GEMZAR® (GEMCITABINE) : ATTEINTES CUTANEEES, VASCULAIRES ET HEPATIQUES.....	9
V - ENQUETE NATIONALE RELATIVE AUX ENTEROCOLITES NECROSANTES SOUS ANTIPSYCHOTIQUES	13
VI - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES APRES LA VACCINATION BCG SSI®	17
VII - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARENICLINE) : POINT A 6 MOIS	20
VIII – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE.....	22

I – DISCOURS INTRODUCTIFS ADRESSES A LA COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Des messages d'introduction et de bienvenue à la nouvelle Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) ont été prononcés par :

- Le Professeur P.LECHAT, au nom de la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) de l'Afssaps, a rappelé l'importance de la pharmacovigilance dans l'évaluation des médicaments ;
- Le Docteur A.CASTOT au nom du Département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments (Surbum), DEMEB. Les fonctions de ce Département ont été présentées : le volet évaluation et gestion des risques (pré-cliniques, cliniques avec la pharmacovigilance et l'Unité stupéfiants et psychotropes, guichet Erreurs médicamenteuses) et le volet information auprès des professionnels de santé (recommandations et bonnes pratiques, élaborées par l'Afssaps, en liaison ou conjointement avec la HAS pour certaines d'entre elles ; les protocoles thérapeutiques temporaires) et vers les patients (partenariats avec les associations de patients). Enfin, les activités de plan de gestion du risque ont été brièvement expliquées ;
- Le Docteur C.KREFT-JAIS au nom des Unités de pharmacovigilance, qui a présenté la pharmacovigilance, la place de la CNPV et ses fonctions.
- Le Professeur L. MERLE a rappelé l'importance du maintien à jour des déclarations d'intérêt, ainsi que la réserve à adopter face aux media. La communication est essentiellement du ressort de l'AFSSaPS. Il a de plus fait part de son souhait de prise en compte par les hôpitaux du manque de moyens humains des Centres régionaux de pharmacovigilance malgré le soutien apporté par l'AFSSaPS.

II – ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 11 SEPTEMBRE 2007

Le compte rendu de la séance du 11 septembre 2007 a été adopté sans modification.

III - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES ASSOCIEES AU BLEU PATENTE V GUERBET® (BLEU PATENTE V SODIQUE)

1 – Introduction

Nom Commercial	BLEU PATENTE V GUERBET 2,5 pour cent
DCI	Bleu patenté V sodique
Forme pharmaceutique	Solution injectable
Classe Pharmacologique	Autres médicaments pour diagnostic V04CX; colorant
Procédure d'enregistrement	Nationale
Titulaire d'AMM	GUERBET SA

Nom du rapporteur : CRPV d'Angers

Le bleu patenté V (E131) est un colorant largement utilisé dans l'industrie textile, alimentaire et pharmaceutique où il est employé comme excipient dans de nombreux médicaments et comme principe actif dans l'indication du repérage des vaisseaux lymphatiques. Son utilisation est croissante en cancérologie dans la technique du Ganglion Sentinelle (GS) en particulier dans le cancer du sein. Selon l'ANAES dans un rapport d'étape de 2002, la technique de recherche du GS d'un cancer du sein n'est pas standardisée à l'heure actuelle. Notamment, il n'a pas pu être défini le traceur optimal (colorant, isotope ou les deux) ni le site optimal d'injection en fonction du siège de la tumeur (sous-cutané, péritumoral, périaréolaire).

Cette enquête fait suite à la notification en 6 mois de 4 cas de choc anaphylactique associés au bleu patenté V au CRPV d'Angers avec comme objectifs :

- d'analyser la sévérité des réactions anaphylactiques et leur fréquence de notification qui semble être en augmentation;
- d'évaluer la place de l'utilisation du bleu patenté V dans la recherche du ganglion sentinelle (GS);
- de proposer des mesures pour minimiser le risque de survenue des réactions anaphylactiques sévères.

Les réactions anaphylactiques sont des effets attendus de ce colorant survenant de façon exceptionnelle selon le RCP dont la dernière mise à jour date de 2001.

2 – Méthodologie

Les données analysées dans cette enquête sont les données de la notification spontanée recueillies par les CRPV jusqu'au 1er mars 2007 et par le laboratoire GUERBET pour la période 1991- 2006 et les données de la littérature. L'interrogation des bases de données de notification spontanée a utilisé les critères de sélection suivants :

- principe actif : bleu patenté V
- imputabilité OMS : Suspect
- effet indésirable : choc anaphylactique, défaillance circulatoire, réaction allergique, réaction anaphylactoïde, urticaire, urticaire aiguë, œdème angioneurotique.

La recherche bibliographique a fait appel aux bases suivantes : Pubmed, Science Direct, Scopus

3- Résultats

Les données de la notification spontanée

Après exclusion des doublons et des cas qui n'étaient pas des réactions anaphylactiques, 77 dossiers français ont été inclus dans l'analyse. Ils concernent 66 femmes et 11 hommes d'âge moyen 50 ± 12 ans.

L'indication du bleu patenté était la recherche d'un GS de cancer (50 cas), une lymphographie (16 cas) ou inconnue (11 cas). Le bleu patenté a été appliqué en peropératoire chez 47 patients. Le délai de survenue de la réaction anaphylactique est de moins de 5 minutes dans 8 cas, plus tardif et en moyenne de 37 minutes [5-300] dans 43 cas, insuffisamment précisé dans 26 cas.

La symptomatologie est le plus souvent sévère : choc anaphylactique (47 cas), œdème de Quincke (2 cas). Les 28 autres cas sont moins sévères : urticaire isolée ou associée à un œdème tégumentaire, simple hypotension artérielle ou réaction anaphylactique non précisée. Seuls 17 cas sont considérés non graves. L'évolution a dans tous les cas été favorable mais sept cas ont nécessité la poursuite d'un traitement symptomatique par adrénaline au-delà de la 12ème heure après la réaction. Aucun décès n'est à déplorer.

L'imputabilité du bleu patenté est vraisemblable dans 35 cas, possible dans 27 cas et douteuse dans 15 cas. La forte proportion de cas d'imputabilité vraisemblable est liée à la positivité des tests cutanés au bleu patenté V (Intradermo réactions ou prick-tests cutanés) chez 27 patients, alors que les tests réalisés avec les autres médicaments chronologiquement suspects étaient eux négatifs. Chez trois patients, il a été mis en évidence une hypersensibilité croisée avec le bleu de méthylène alors que cette recherche est négative chez trois autres patients.

L'incidence annuelle de notification, calculée en estimant qu'une ampoule représentait un patient exposé, est en légère augmentation comme le montre le tableau ci-dessous.

Années	Nombre. d'ampoules	Nombre des cas	Nb de cas notifiés pour 1000 patients traités [IC95]*
2000	23 460	2	0,08 [0,01-0,31)
2001	27 375	5	0,18 [0,05-0,43]
2002	31 725	5	0,16 [0,05-0,37]
2003	33 280	8	0,24 [0,10-0,47]
2004	36 315	6	0,16 [0,06-0,36]
2005	39 965	12	0,30 [0,16-0,52]
2006	38 890	13	0,33 [0,18-0,57]

* approximation par la loi de Poisson

Les données de la littérature

La littérature rapporte une trentaine de cas de réactions anaphylactiques au bleu patenté V et presque autant avec le bleu isosulfane qui est un isomère du bleu patenté V. L'incidence des réactions anaphylactiques au bleu patenté V rapportée dans la littérature varie de 1 pour cent à 1 pour mille patients exposés selon la sévérité de la réaction.

Certains auteurs préconisent l'utilisation du bleu de méthylène du fait de son moindre pouvoir allergisant et d'une efficacité qui serait comparable pour repérer un GS. Cette efficacité est à vérifier sur de plus grandes séries de patients.

4 - Conclusions et propositions du rapporteur

Le bleu patenté V, comme son isomère le bleu isosulfane, est à l'origine de réactions anaphylactiques parfois sévères dont la fréquence semble être plus importante que celle annoncée dans le RCP. Aucun décès en rapport direct avec ces réactions n'a été rapporté. L'utilisation alternative du bleu de méthylène dans la recherche du GS doit être étudiée plus avant.

Les mesures proposées par le rapporteur sont :

- Modifier le RCP afin de renforcer l'information sur le risque de réaction anaphylactique au niveau des rubriques « Effets indésirables » et « Mises en garde et précautions d'emploi » :
 - Rubrique effets indésirables :

Réaction d'hypersensibilité immédiate : urticaire fréquente, angiooedème et choc anaphylactique peu fréquents.

- Rubrique Mises en garde et Précautions d'emploi :

Le bleu patenté V peut être à l'origine d'un choc anaphylactique et ne doit être administré que dans une structure susceptible de le traiter.

- Informer les anesthésistes, les radiologues, les chirurgiens par courrier de cette modification d'information.
- Préciser l'incidence des réactions anaphylactiques au bleu patenté V en France, s'il en est besoin par un plan de gestion de risque.

5 – Information complémentaire apportée par le laboratoire

Le laboratoire Guerbet a informé la Commission de pharmacovigilance de son projet de demande d'extension d'indication du bleu patenté V dans la technique du ganglion sentinelle. Le dépôt du dossier à l'AFSSAPS est prévu pour fin 2007.

6 Conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance

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

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

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

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

Addendum : Les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance ont été adoptées lors de la séance du 29 janvier 2008 par :

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

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

1 – Introduction

Nom commercial	GEMZAR®
DCI	gemcitabine
Formes pharmaceutiques	poudre pour solution pour perfusion
Classe pharmacologique	antimétabolique (cytostatique)
Procédure d'enregistrement	nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Lilly

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 12 juin et 9 octobre 2007
Passage en Commission nationale de pharmacovigilance à la demande du Comité technique de pharmacovigilance

Nom du rapporteur : CRPV de Dijon

Le Gemzar®, commercialisé depuis 1996 et enregistré en France selon une procédure nationale, est indiqué dans l'adénocarcinome pancréatique avancé ou métastatique, le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, le cancer du sein métastatique, et le cancer de vessie au stade invasif. Compte tenu de la complexité du dossier de demande de modifications de l'information relative à GEMZAR®, débuté en janvier 2005, une enquête officielle relative aux différentes sections du Résumé des Caractéristiques de GEMZAR® fut initiée. Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Dijon a présenté les résultats de l'enquête concernant les toxicités vasculaire, hépatique et cutanée du produit, ainsi que les modifications proposées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

2 - Atteintes vasculaires rapportées sous Gemzar® entre le 01/09/2000 et le 31/12/2003

Des effets indésirables cardio-vasculaires, cérébro-vasculaires et vasculaires périphériques ont été notifiés avec la gemcitabine : infarctus du myocarde, angors, accidents vasculaires cérébraux, thromboses artérielles/artériopathies, gangrènes avec nécrose des extrémités, et colites ischémiques avec nécrose colique. Pour chacun des effets, il y a eu des rechallenges positifs*. Des décès reliés à l'effet indésirable sont également rapportés. Le syndrome de Raynaud ou la sclérodermie sont des facteurs de risque bien identifiés d'ischémie digitale sous gemcitabine. Dans la littérature les atteintes vasculaires périphériques, qu'elles soient digitales, musculaires ou coliques sont bien décrites.

Compte-tenu des résultats de l'analyse de ces cas graves, parfois fatals, de toxicité vasculaire rapportés sous gemcitabine, il est proposé de renforcer le Résumé des Caractéristiques du Produit en sections 4.4 et 4.8. Les colites ischémiques devront être individualisées.

3 - Atteintes hépatiques rapportées sous Gemzar® entre le 01/11/2001 et le 20/05/2004

144 cas notifiés (207 effets indésirables) dans la base des laboratoires Lilly ont été retenus. Après examen par le rapporteur des données fournies, l'analyse globale des observations disponibles (laboratoire, BNPV, littérature) retrouve 20 observations d'atteinte hépatique survenues dès le premier cycle de traitement, 26 déchallenge positifs†, 5 rechallenges positifs, 26 patients traités en monothérapie, et 12 résultats d'examen anatomopathologiques (biopsies ou autopsies) disponibles.

L'analyse des cas pertinents par grand syndrome met en évidence des cas d'insuffisances hépatiques et d'hépatites cytolitiques, des cas d'hépatites cholestatiques ou mixtes, des cas de maladies veino-occlusive du foie, des cas de réactivation d'hépatite virale B, des cas de nécrose hépatique après utilisation concomitante ou séquentielle rapprochée d'une radiothérapie de l'aire pancréatique, des cas d'atteinte hépatique et cutanée évoquant un syndrome d'hypersensibilité, des cas de stéatoses hépatiques et des cas d'ictères. Des rechallenges positifs sont rapportés. Les cas d'insuffisances hépatiques, d'hépatites cytolitiques, de réactivation d'hépatite virale B sont d'évolution parfois fatale.

Compte-tenu de l'analyse de ces observations, il est proposé de cibler les cas d'insuffisances hépatocellulaires et d'hépatites cytolitiques compte-tenu de leur gravité, ainsi que les cas de réactivation d'hépatite virale B et d'ajouter une mention en sections 4.4 et 4.8.

* réadministration du produit suivie de récurrences des effets

† régressions des effets indésirables coïncidant avec l'arrêt du produit

4 - Atteintes cutanées rapportées sous Gemzar® entre le 12/01/1995 et le 31/12/2003

L'enquête a ciblé les effets graves : atteintes bulleuses sévères, dont syndrome de Lyell et syndrome de Stevens Johnson, et les cas de cellulites.

- 5 cas de syndrome de Lyell, 2 syndromes de Stevens-Johnson, 1 érythème polymorphe et 5 atteintes bulleuses ont été rapportés en notification spontanée. Dans les essais cliniques, 1% (63/6561) des patients traités ont présenté des atteintes cutanées sévères versus 0,3% (5/1688) dans le bras comparateur : cette différence est statistiquement significative (p=0,0059). Des cas de syndromes de Stevens Johnson et de Lyell ont été publiés.

Dans la base nationale de pharmacovigilance, trois cas d'atteintes bulleuses sévères sont décrits, dont un syndrome de Lyell.

Malgré le nombre important d'atteintes cutanées rapportées dans le dossier, l'absence de description clinique, de biopsie cutanée et d'évolution rendent l'analyse difficile. Toutefois, d'authentiques cas de syndrome de Lyell et de Stevens Johnson sont notifiés ; certains avec rechallenge positif.

Devant la gravité des ces atteintes, il est proposé de renforcer la section 4.8 du RCP.

204 cas de cellulite ont été rapportés. Parmi les facteurs de risque, il est possible d'envisager la radiothérapie antérieure (16 cas), le lymphoedème (2 observations), les antécédents de thrombose veineuse (8 observations), le risque infectieux majoré lors de leucopénie ou neutropénie (51 dossiers). Plus de 60% des cas surviennent au cours du premier ou du second cycle. Près de 30% des cellulites apparaissent dans la semaine qui suit le traitement. 32 rechallenges positifs sont présents dans le dossier. La littérature rapporte des cas de « radiation recall »[‡], de cellulite, et des réactions cutanées érysipéloïdes. Etant donné le nombre élevé de cas rapportés, la gravité potentielle, le nombre important de rechallenge positif (rendant l'imputabilité ≥ I3), les facteurs de risque faciles à identifier (bien que souvent absents dans les observations), une mention concernant les cellulites doit être ajoutée en sections 4.4 et 4.8 du RCP.

4 – Conclusions et propositions du rapporteur

Les propositions de modification du résumé des caractéristiques du produit présentées par le CRPV rapporteur et retenues par le Comité technique sont les suivantes :

Section 4.4 :

« En raison du risque d'atteinte cardiaque et/ou vasculaire de la gemcitabine, une attention particulière devra être portée aux patients présentant des antécédents cardio-vasculaires. »

« La gemcitabine sera utilisée avec prudence chez les patients porteurs de syndrome de Raynaud ou de sclérodémie, en raison d'un risque accru d'ischémie artérielle périphérique. »

« L'administration de la gemcitabine chez les patients présentant ~~des métastases hépatiques ou des antécédents d'hépatite, d'alcoolisme, ou de cirrhose du foie~~ **une atteinte hépatique, quelle que soit sa nature,** peut conduire à l'exacerbation de l'atteinte hépatique sous jacente. »

« L'utilisation de gemcitabine a été associée à la réactivation d'hépatite virale, potentiellement fatale. Aussi toute prescription de gemcitabine devra être précédée d'un bilan virologique hépatique, afin de pouvoir traiter si nécessaire. »

« L'utilisation séquentielle rapprochée (> ou = à 4 semaines) d'une radiothérapie de l'aire pancréatique et de gemcitabine expose le patient à un risque de nécrose hépatique. »

« Le risque de survenue de réactions cutanées inflammatoires est majoré chez les patients présentant un lymphoedème, un antécédent d'irradiation ou de thrombose veineuse profonde (cf section 4.8). »

Section 4.8 :

Affections hépatobiliaires

« Des cas d'hépatite cytolytique, parfois ictérique, ont été rapportés. Leur évolution est parfois fatale. Des insuffisances hépatocellulaires ont été signalées. »

Affections gastro-intestinales

[‡] Réaction inflammatoire cutanée tardive d'une zone préalablement irradiée

« Des cas de colite ischémique, potentiellement fatale, ont été rapportés. »

Affections cardiaques

Rare ($> 1/10000$, $< 1/1000$) : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, arythmie (à prédominance supraventriculaire)

Affections vasculaires

« Très rare ($< 1/10\ 000$) : signes cliniques de vascularite périphérique et de gangrène, pouvant atteindre les extrémités ou les muscles. »

Affections du système nerveux

« Des cas d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés. »

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent ($> 1/10$):

Eruption cutanée allergique, souvent associée à un prurit. L'éruption est habituellement faible, ne nécessite pas de réduction posologique et répond à un traitement local.

Alopécie (en général minime).

Rare ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$):

Vésiculation et ulcération, desquamation

Très rare ($< 1/10\ 000$):

~~Réactions cutanées~~ **Des éruptions bulleuses** sévères, incluant ~~desquamation et éruption cutanée bulleuse.~~ **syndrome de Lyell et syndrome de Stevens Johnson ont été rapportés.**

« Des cas de réactions cutanées inflammatoires ont été signalés, évoquant cliniquement des cellulites infectieuses ou des érysipèles. »

5 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Après présentation de l'enquête Gemzar[®] concernant les toxicités vasculaires, hépatiques et cutanées, les conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance sont les suivantes :

1/ Aucun commentaire n'a été fait concernant les propositions d'ajouts d'effets indésirables (section 4.8) dans le RCP. La Commission a approuvé ces modifications à l'unanimité.

2/ Les principaux points de discussion ont porté sur les mises en garde (section 4.4) concernant l'hépatotoxicité du produit :

- Le libellé concernant le risque d'administration de gemcitabine chez des patients présentant une atteinte hépatique a été discuté et modifié afin de mettre en avant l'hépatotoxicité du produit.

Le libellé retenu est le suivant : « L'administration de gemcitabine chez les patients présentant une atteinte hépatique, quelle que soit sa nature, peut favoriser la toxicité hépatique de la gemcitabine. »

- Il a été demandé également que soit précisé hépatite virale « B » dans le libellé concernant le risque de réactivation d'une hépatite et que le bilan virologique ne précise pas « hépatique ». En effet, à ce jour, seuls des cas de réactivation d'hépatite virale B ont été rapportés. De façon plus générale, il a été relevé le fait qu'aucune recommandation nationale n'existait à l'heure actuelle concernant le risque de réactivation d'hépatite B chez les patients traités en oncologie.

Le libellé proposé est le suivant : « L'utilisation de gemcitabine peut être associée à une réactivation d'hépatite virale B, potentiellement fatale. Chez les patients à risque, toute prescription de gemcitabine devra être précédée d'un bilan virologique afin de pouvoir les traiter si nécessaire. »

3/ Il a été rappelé que la gemcitabine fait actuellement l'objet, depuis le 21/06/2007, d'une procédure d'harmonisation des RCP au niveau européen par le biais d'un arbitrage selon l'article 30 de la Directive 2001/83/CE modifiée. De ce fait, il n'y a pas eu de discussion contradictoire avec les représentants locaux des laboratoires Lilly sur les propositions du rapporteur résultant de l'enquête française. Les modifications du RCP de la gemcitabine résultant de l'enquête française de pharmacovigilance seront adressées aux pays rapporteur et co-rapporteur (respectivement Espagne et Danemark) dans le cadre de cette procédure européenne d'arbitrage. L'avis rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) est attendu pour février 2008.

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

Dans le cadre de la procédure d'arbitrage européen selon l'article 30 de la Directive 2001/83/CE modifiée, le CHMP a adopté en février 2008 une liste de questions destinées au titulaire de l'AMM.

V - ENQUETE NATIONALE RELATIVE AUX ENTEROCOLITES NECROSANTES SOUS ANTIPSYCHOTIQUES

1 – Introduction

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

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

Nom du rapporteur : CRPV de Montpellier

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier a présenté lors du comité technique du 05 décembre 2006 les résultats du point relatif aux cas d'entérocolite nécrosante sous antipsychotiques rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance et dans la littérature. A la suite de ce point, il a été décidé de mettre en place une enquête officielle. Dans le cadre de cette enquête, il a été demandé à tous les laboratoires commercialisant un ou des antipsychotiques de soumettre l'ensemble des observations (nationales et internationales) d'entérocolite nécrosante qui leur ont été notifiées entre 1997 et fin 2006.

Le CRPV de Montpellier a présenté les résultats de cette enquête lors du comité technique du 03 juillet 2007, puis lors du comité technique du 09 octobre 2007 à la suite des questions posées par le comité technique (taux de notifications, tableau clinique, proposition de schéma commun pour les sections 4.4 et 4.8 des RCPs de l'ensemble des antipsychotiques).

2 - Définition de l'entérocolite nécrosante

L'entérocolite aiguë nécrosante (EAN) est une nécrose partielle ou totale de l'intestin grêle et/ou du colon, de topographie variable, à point de départ muqueux, d'évolution transmurale, sans oblitération vasculaire mésentérique. C'est une pathologie multifactorielle conduisant à une altération de la micro-circulation qui aboutit à terme à une nécrose infectieuse de la paroi intestinale. Cette nécrose s'installe et s'étend rapidement dans tout l'intestin grêle et le côlon, laissant indemne le mésentère et le mésocôlon, et ne comportant aucune thrombose artérielle ou veineuse.

L'EAN est une complication très rare des traitements par antipsychotiques. Selon les données de la littérature, son pronostic est sombre, avec une mortalité de 40 à 90%, et un taux d'échec des traitements proposés compris entre 70 et 90%.

Le mécanisme physiopathologique de ce syndrome repose sur une action périphérique anticholinergique des antipsychotiques et particulièrement des phénothiazines, souvent renforcée par la prescription simultanée de médicaments anticholinergiques (antiparkinsoniens, antidépresseurs tricycliques, anti-histaminiques H1...); il en résulte une diminution du péristaltisme intestinal entraînant une stase stercorale à l'origine d'une distension colique. L'augmentation de la pression intraluminaire entraîne une ischémie muqueuse par thrombose des capillaires sous-muqueux ; le processus de nécrose par coagulation, pouvant aboutir à la perforation, est majoré par une pullulation microbienne, notamment anaérobie.

Dans une communication récente, il est discuté d'un autre mécanisme d'action impliquant les effets des antipsychotiques sur la dopamine. (Peyro Saint Paul L. et al. Ischemic and neuroleptics. A retrospective study in a psychiatric hospital and a new physiopathologic hypothesis. *Fundamental Clin Pharmacol* 2007; 21:57). En effet, la dopamine pourrait améliorer la perfusion mésentérique en raison de ses effets vasodilatateurs à faibles doses, via les récepteurs vasculaires DA1. L'inhibition de la vasodilatation mésentérique dopamine-dépendante, mettant en cause directement l'effet anti-dopaminergique des antipsychotiques, pourrait jouer un rôle supplémentaire dans l'ischémie digestive.

La symptomatologie clinique est peu évocatrice, sans parallélisme avec les lésions intra-péritonéales. L'évolution se fait en 2 temps. La période initiale, brève et inférieure à 24 heures est marquée par des signes fonctionnels digestifs : douleurs abdominales paroxystiques, diarrhée fétide ou sanglante, vomissements. A la phase d'état, l'altération de l'état général est sévère, discordant avec un syndrome abdominal souvent moins alarmant. La douleur est localisée préférentiellement au flanc gauche, sans irradiation dorsale, les vomissements sont présents dans 20% des cas, la diarrhée peut alors disparaître et le tableau est celui d'une péritonite asthénique avec silence abdominal. L'évolution spontanée se fait en 2 à 3 jours vers le décès dans un contexte de choc septique.

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

Jusqu'en juin 2007, 38 cas d'entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques ont été notifiés aux CRPV et 59 cas ont été notifiés à l'ensemble des laboratoires. En prenant en compte les 27 doublons (cas notifiés à la fois au CRPV et au laboratoire), le nombre total de cas (nationaux et internationaux) analysés est de 70.

Les 70 cas concernent 42 hommes, 25 femmes, deux nouveau-nés de mère traitée par antipsychotique au cours de la grossesse et un cas de sexe inconnu. L'âge moyen des patients est de 42,7 +/- 14,7 ans [médiane : 42 ans, 15-77 ans]. Douze patients présentaient des antécédents (hors traitement médicamenteux) pouvant favoriser la survenue d'une entérocolite.

L'indication du traitement neuroleptique, quand elle est connue, est : schizophrénie (n=23), psychose (n=7), maladie polaire (n=3), dépression sévère (n=3), troubles schizoaffectifs (n=3), délire/hallucinations (n=2), bouffées délirantes (n=2), autisme (n=1), attaque de panique (n=1), trouble paranoïde (n=1), personnalité psychopathique (n=1).

Dans 51,4% des cas, les patients étaient traités par plus d'un antipsychotique. Une phénothiazine est impliquée dans 65,7% des observations : lévomépromazine (Nozinan®) 18 cas, cyamémazine (Tercian®) 17 cas. Un antipsychotique atypique est retrouvé dans 63% des observations : clozapine (Léponex®) 22 cas, olanzapine (Zyprexa®) 10 cas, rispéridone (Risperdal®) 6 cas, amisulpride (Solian®) 4 cas.

Les antipsychotiques les plus impliqués (≥10 cas) sont : clozapine, lévomépromazine, cyamémazine, halopéridol, et olanzapine.

Dans 52,8% des cas, les patients étaient également traités par au moins une molécule anticholinergique. L'association avec un anticholinergique est retrouvée dans 24 cas, avec deux anticholinergiques dans 6 cas, avec trois anticholinergiques dans 5 cas et avec quatre anticholinergiques dans 2 cas.

Parmi les 34 patients en monothérapie d'antipsychotiques, 21 n'avaient aucune molécule anticholinergique associée.

La complication digestive était une nécrose intestinale (entérocolite nécrosante) dans 47 cas, une colite ischémique nécrosante dans 6 cas, une colite ischémique dans 13 cas, une colite ulcéreuse dans 2 cas, une entérocolite hémorragique dans 1 cas, et une colite avec perforation intestinale dans 1 cas.

Pour 19 patients, il existait un tableau clinique franc avec un syndrome douloureux abdominal (douleurs, vomissements, diarrhées). Une constipation était présente dans les jours précédant la complication pour un certain nombre de cas. Une acidocétose est rapportée chez 10 patients. Un choc septique est apparu chez 16 patients, dont 11 sont décédés et 5 ont guéri avec séquelles. Un traitement chirurgical (résection partielle ou totale du côlon et/ou du grêle) a été entrepris chez 38 patients, dont 12 sont décédés.

L'évolution a été fatale pour 27 patients. Une guérison avec séquelles a été observée chez 21 patients. Neuf patients ont présenté une guérison sans séquelle, et dans 13 cas l'évolution est inconnue.

La reprise du traitement antipsychotique est précisée dans 12 cas. Dans un cas, un décès est survenu lors de la reprise du traitement après un premier épisode de colite.

Le taux de notification a été estimé pour chaque molécule à partir des chiffres de vente fournis par les différents laboratoires, et calculé en mois-traitement (nombre de boîtes vendues x nombre de comprimés par boîte/posologie moyenne x 30,4).

Molécule	Taux de notification/10 000 mois-traitement
fluphénazine	3,35
levomépromazine	1,9
amisulpiride	1,3
cyamémazine	0,97
chlorpromazine	0,74
sulpiride	0,7
zuclopenthixol	0,65
pipotiazine	0,5
tiapride	0,21
penfluridol	0,022
trifluopérazine	0,013
clozapine	0,00885
Loxapine	0,00615
sultopride	0,0027

Molécule	Taux de notification/10 000 mois-traitement
halopéridol	0,00122
aripiprazole	0,00111
rispéridone	0,000176

Pour l'olanzapine, le nombre de patients exposés a été de 20 976 000 sur la période avec 10 observations d'entérocolites notifiées.

4 - Données de la littérature

Dans la littérature, 20 observations d'entérocolite nécrosante induite par des antipsychotiques sont répertoriées. Dans 85% des observations, les traitements comprenaient au moins un antipsychotique de type phénothiazine. La présence de chlorpromazine (Largactil®) est retrouvée dans 55% des cas. Ces cas retrouvés dans la littérature font état d'une évolution fatale pour 37%.

5 – Discussion du rapporteur

L'ensemble de ces observations met en évidence plusieurs points importants :

- le tableau clinique n'est pas prédictif de l'évolution, qui est elle-même rapide. Le plus souvent une constipation apparaît dans les jours précédant le tableau clinique douloureux. L'association acidose-syndrome abdominal semble être un facteur de gravité.
- l'intensité de l'effet anticholinergique et la multiplicité des molécules anticholinergiques apparaissent être des facteurs de risque dans l'apparition de l'entérocolite nécrosante, et des éléments pronostiques de son évolution.

Les taux de notification estimés à partir des chiffres de vente confirment que l'entérocolite nécrosante est une complication très rare des antipsychotiques.

Une synthèse de la mention de ces effets indésirables digestifs dans le RCP des antipsychotiques, montre que seul le RCP de la lévomépromazine et de la cyamémazine évoque la survenue de très rares cas d'entérocolite nécrosante potentiellement fatale. Le RCP de la clozapine décrit le risque de complications digestives sous ce traitement, la majoration de ce risque en cas d'association avec plusieurs molécules anticholinergiques et insiste sur la nécessité de surveiller une éventuelle constipation.

6 – Propositions du rapporteur

D'après les observations recueillies dans la base nationale de pharmacovigilance et auprès des laboratoires, les entérocolites nécrosantes sous antipsychotiques sont très rares, cependant la mortalité est importante, avec une évolution rapide des patients vers un choc septique malgré des symptômes cliniques peu spécifiques.

Il est donc indispensable :

- de surveiller le traitement antipsychotique et les traitements associés afin de ne pas surcharger les patients en molécules anticholinergiques ;
- de surveiller le transit et les fonctions digestives des patients traités par antipsychotiques ;
- de recourir le cas échéant à des laxatifs légers ;
- de détecter rapidement et de traiter précocement les atonies coliques aiguës (arrêt des antipsychotiques, évacuation d'un fécalome, prise en charge chirurgicale).

Il est proposé :

- d'harmoniser les RCPs de l'ensemble des antipsychotiques au niveau de la section 4.4 'Mises en garde et précautions d'emploi' avec l'ajout de la mention suivante :

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

- d'ajouter dans la section 4.8 Effets indésirables des antipsychotiques pour lesquels cet effet a été rapporté, la mention suivante :

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

- d'informer les prescripteurs, par le biais d'une lettre d'information, sur ce risque potentiellement grave, lié à l'utilisation des antipsychotiques.

7 - Conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance

La commission nationale de pharmacovigilance a émis un avis favorable :

- à l'ajout d'une mise en garde sur le risque d'entéocolite nécrosante, considéré comme un effet de classe, dans la rubrique 4.4 des RCPs de l'ensemble des antipsychotiques. Cette mise en garde devra insister sur les facteurs de risque et de gravité.

- à l'ajout d'une information dans la rubrique 4.8 des RCPs des antipsychotiques pour lesquels des cas d'entéocolite nécrosante ont été rapportés.

- pour communiquer auprès des prescripteurs afin de les informer sur ce risque très rare, mais potentiellement fatal.

A la suite d'une discussion sur le libellé des rubriques 4.4 et 4.8, la proposition retenue par les membres de la Commission est la suivante :

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

<p>Addendum : Les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance ont été adoptées lors de la séance du 29 janvier 2008 par 25 voix pour et une abstention.</p>
--

VI - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES OBSERVES APRES LA VACCINATION BCG SSI®

1. Introduction

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

Dates de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 20 avril 2006, 4 juillet 2006, 5 septembre 2006, 15 mai 2007 et 9 octobre 2007.

Dates de passage en Commission nationale de pharmacovigilance : 26 septembre 2006 et 28 novembre 2006.

Nom du rapporteur : CRPV de Saint-Etienne.

Dans le cadre de l'enquête officielle sur le vaccin BCG SSI®, la Commission Nationale de pharmacovigilance a pris connaissance, en date du 27 novembre 2007, des données nationales de pharmacovigilance cumulées depuis le 1^{er} janvier 2005 jusqu'au 30 juin 2007.

2. Historique

Le BCG SSI® du *Statens Serum Institute* (SSI) de Copenhague est, à ce jour, l'unique vaccin disponible en France pour la prévention de la tuberculose. Ce produit s'administre uniquement par voie intradermique (ID) aux doses de 0,05 ml chez les moins de 12 mois et de 0,1 ml à partir de 12 mois et au-delà. Sa mise sur le marché en France date de septembre 2004.

Depuis l'arrêt de commercialisation de l'applicateur multipuncture Monovax® en décembre 2005, l'observation d'une forte augmentation du nombre de notifications nationales d'abcès locaux, observés essentiellement chez le nourrisson et le jeune enfant au décours de l'administration du vaccin BCG SSI®, a conduit l'Afssaps à :

1. confier au CRPV de Saint-Etienne le suivi national de pharmacovigilance de ce vaccin en début d'année 2006 ;
2. mettre en œuvre un plan national de gestion des risques (PGR) dès avril 2006, mesure justifiée par le fait qu'un mésusage était confirmé dans plus de 40% de la totalité des cas d'abcès au site d'injection.

3. Bilan des données de pharmacovigilance

a. Données d'exposition

Après 30 mois de commercialisation du vaccin BCG SSI (du 01/01/2005 au 30/06/2007), un total de 1292 notifications de pharmacovigilance a été recensé pour plus de 740 000 flacons vendus durant cette période. Depuis sa mise sur le marché (septembre 2004) jusqu'au 30 juin 2007, le total estimé de personnes vaccinées est compris entre 741 200 et 1,2 million selon l'estimation du nombre de vaccinations effectuées avec un flacon multidose. De janvier 2006 à juin 2007, le nombre de flacons distribués mensuellement est resté assez constant (en moyenne 37 500 flacons/mois).

b. Evolution des notifications

Le tableau comparatif ci-dessous met en évidence l'évolution des notifications spontanées colligées par le réseau national des CRPV et le laboratoire exploitant (Sanofi Pasteur MSD (SPMSD)) durant trois périodes d'enquête :

	01/01/05 au 31/07/06	01/08/06 au 31/12/06	01/01/07 au 30/06/07	TOTAL
Nb NOTIFICATIONS	494	501	297	1292
ABCES (% notifications)	277 (56%)	257 (51,3%)	141 (47,5%)	675
ADP suppurée	5	4	5	14
BCGite généralisée	0	1 ? (ostéite)	1	1 ? + 1
Réaction locale >1 cm (hors abcès)	58	99	68	225
Réaction vaccinale attendue	39	37	29	105
Réaction locale sans précision	44	50	26	120
EI généraux	7	6	2	15
Mésusage sans EI	40	26	17	83
Projection oculaire	25	26	12	63
Total des EI	495	506	301	1302
Incidence ABCES notifiés/10³ flacons	0,93	1,18	0,62	0,91
Incidence ABCES notifiés /10³ vaccinés	0,5 à 0,9	0,8 à 1,2	0,4 à 0,6	0,5 à 0,9
Nb ABCES avec mésusage (%)	115 / 277 (41,5%)	81 / 257 (31,5%)	43 / 141 (30,5%)	239 / 675 (35,4%)
Nb d'HOSPITALISATIONS pour abcès	41	46	24	111

Nb : nombre ; ADP : adénopathie ; EI : effet indésirable

c. Abcès locaux (n=675)

Comme pour les deux bilans précédents, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté durant le premier semestre 2007 concerne des abcès au site d'injection, essentiellement observés chez des enfants âgés de 0 à 6 ans. Néanmoins, le taux de notifications rapporté au nombre de flacons multidoses vendus a diminué de plus de 47% durant la dernière période d'analyse (0,62/1000) comparé à celui observé durant le dernier semestre 2006 (1,18/1000).

Plus de 20% du total des cas d'abcès locaux rapportés (137/675) concerne des observations dont l'évolution n'est pas renseignée au moment du bilan de la période.

Globalement, le taux de notifications estimé est de l'ordre de 0,5 à 0,9/1 000 vaccinés, ce qui est cohérent avec celui mentionné dans le RCP du produit (inférieur à 1/1000). En revanche, il existe probablement une importante sous notification, signalée par une première enquête du réseau Infovac (cf *Archives de Pédiatrie* 2007 ;14 :102-8) et celle-ci pourrait être vérifiée par l'enquête prospective en cours. Une présentation des résultats préliminaires de cette enquête observationnelle est prévue en décembre 2007 à l'Afssaps en présence de représentants d'Infovac et du CRPV de Saint-Etienne

Le taux de mésusage retrouvé durant la période d'analyse (du 01/01/2005 au 30/06/2007) est de l'ordre de 35,4% du total des cas d'abcès locaux recensés (239/675) avec majoritairement un site d'administration non recommandée (63,2% du mésusage : 151/239) et/ou un sous-dosage ou surdosage (20% du mésusage: 47/239).

Le nombre de cas d'abcès locaux ayant entraîné une hospitalisation (16% des abcès) reste constant par rapport aux deux bilans précédents ainsi que le nombre d'interventions chirurgicales (incision, drainage, voire exérèse...) soit 26% des abcès en moyenne. Dans plus de 16% du total des cas d'abcès locaux rapportés, un traitement antibiotique et/ou antituberculeux (par voie locale ou générale) a été instauré (110/675).

d. Autres cas marquants graves

- un cas suspect d'ostéite d'évolution favorable chez une enfant immunodéprimée âgée de 3 ans;

- un cas de BCGite systémique d'évolution fatale dans un tableau d'atteinte pulmonaire et de déficit immunitaire combiné sévère chez un nouveau-né né de parents consanguins. Au vu de cette observation, le CRPV de Saint-Etienne pose la question des recommandations pour le dépistage de ce risque et signale l'absence de celles-ci dans l'avis du *Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France* (CSHPPF) du 9 mars 2007.

4. Discussion du rapporteur

Une comparaison des trois derniers bilans de pharmacovigilance du CRPV de Saint-Etienne fait ressortir une nette diminution du taux de notifications d'abcès locaux entre le dernier semestre 2006 et le premier semestre 2007, soit plus de 47%. L'impact des mesures d'information sur le « bon usage de ce vaccin » dans le cadre du PGR mis en place par SSI en collaboration avec Sanofi Pasteur MSD à la demande de l'Afssaps pourrait expliquer cette baisse. Celle-ci devrait s'accroître dans un proche avenir en raison du remplacement dans le conditionnement de l'aiguille actuelle par une aiguille de dimensions plus adaptées pour l'injection chez le tout-petit (26G x 10 mm à biseau court).

Concernant la prise en charge des abcès locaux et des adénites satellites, un groupe d'experts pédiatres, infectiologues et pharmacovigilants de l'Afssaps a récemment émis des recommandations à l'attention du grand public. Dans la grande majorité des cas, aucune intervention chirurgicale, ni traitement médicamenteux ne sont nécessaires. Une brochure sur le même thème à l'attention du corps médical sera mise à disposition courant décembre prochain sur le site de l'Afssaps.

Enfin, le CRPV de Saint-Etienne a rappelé la parution du décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 (JO du 19 juillet 2007) relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG, qui informe de la levée de l'obligation vaccinale contre la tuberculose pour les enfants de moins de 6 ans lors de leur entrée en collectivités, et pour les enfants de plus de 6 ans, les adolescents et jeunes adultes qui fréquentent des établissements d'enseignement, des services sociaux d'enseignement ou médico-sociaux.

5. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Au vu de ces données, la Commission Nationale propose à l'unanimité la poursuite de l'enquête officielle de pharmacovigilance sur le vaccin BCG SSI® jusqu'à la mise à disposition des résultats définitifs de l'enquête prospective observationnelle menée par le réseau Infovac France.

VII - SUIVI NATIONAL DE CHAMPIX® (VARENICLINE) : POINT A 6 MOIS

1 – Introduction

Nom commercial	CHAMPIX®
DCI	Varénicline
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé 0,5 mg et 1 mg
Classe pharmacologique	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques
Procédure d'enregistrement	Européenne centralisée (DK)
Titulaire de l'AMM	Pfizer

Nom du CRPV rapporteur : CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques, indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. L'administration de CHAMPIX® doit débuter 1 à 2 semaines avant la date fixée pour arrêter de fumer. La dose recommandée est de 1 mg x 2 /jour après 1 semaine d'augmentation posologique. La durée d'une cure de CHAMPIX® est de 12 semaines. Le produit est commercialisé en France depuis le 12 février 2007, uniquement sur prescription médicale.

Un plan de gestion des risques a été instauré au niveau européen. De plus, en France, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place et confié au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière.

2 – Méthodologie

L'ensemble des cas notifiés au laboratoire a été transmis au CRPV de Paris-Pitié-Salpêtrière. Seuls, les cas graves ont été analysés. Chaque cas grave a été requalifié en grave ou non grave et imputé par le CRPV en charge du suivi national.

Cette analyse a inclus également l'ensemble des cas notifiés aux CRPV. Les doublons ont été identifiés (6 avec les CRPV, 3 en interne au laboratoire).

3 – Résultats

Durant la période du suivi (du 12 février 2007 au 31 août 2007), 335 cas ont été analysés par le CRPV dont 45 cas graves (incluant un décès survenu 48 heures après le début du traitement). Lorsque l'âge était connu, les patients étaient âgés entre 25 et 84 ans.

Il est à noter que 39 observations notifiées au laboratoire proviennent des patients.

Synthèse des cas graves

	Cas graves
EI psychiatriques	15 cas dont - 7 idées suicidaires - 4 tentatives de suicide
EI gastro-intestinaux	5 cas dont 1 décès par ischémie mésentérique
EI du système nerveux central et périphérique	9 cas dont 4 cas de convulsion /épilepsie
EI cardiovasculaires	8 cas dont - 2 cas d'angor - 1 cas d'infarctus du myocarde - 2 cas de fibrillation auriculaire - 1 cas d'embolie pulmonaire avec phlébite
EI hépatiques et des voies biliaires	2 cas
EI respiratoires	1 cas
EI cutanés et des annexes	2 cas dont 1 cas de PEAG
Interaction	1 cas (AVK)
Grossesse	1 cas (fausse couche spontanée)
EI ostéomusculaires	1 cas
Total	45

AVK : antivitamine K ; EI : effet indésirable ; PEAG : pustulose exanthématique aiguë généralisée

Synthèse des cas non graves

Par ailleurs, au 31 août 2007, 290 cas non graves ont été analysés (issus des CRPV ou de la requalification des cas graves du laboratoire). Ces notifications rapportent 425 effets indésirables dont :

- 105 effets indésirables gastro-intestinaux,
- 103 effets indésirables psychiatriques,
- 58 effets indésirables du système nerveux,
- 35 effets indésirables cutanés,
- 29 effets indésirables cardiovasculaires.

Parmi ces cas non graves, 8 manifestations psychiatriques et/ou digestives après l'arrêt du CHAMPIX® évoquent un syndrome de sevrage

Taux de notification

Au cours de la période considérée, il a été estimé, à partir du nombre de boîtes vendues, que 212 517 patients ont été exposés à la varénicline (nombre de boîtes de début de traitement). Ainsi, le taux de notification des cas graves sur les 6 premiers mois de commercialisation est de 2,12/10 000.

4 – Discussion et conclusions du rapporteur

Pour la poursuite de ce suivi, il est proposé :

- de ne considérer comme graves que les observations répondant aux critères de gravité définis dans les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance et celles dans lesquelles des idées suicidaires sont mentionnées,
- pour les cas graves, documenter au mieux les observations, en particulier le statut vis-à-vis du sevrage tabagique au moment de la survenue de l'effet indésirable,
- pour les cas non graves, cibler sur les effets indésirables psychiatriques, les effets indésirables de l'appareil cardiovasculaire, les convulsions/épilepsies et les réactions cutanées.

5 – Présentation du plan de gestion des risques européen

Un rappel sur le contenu du plan de gestion des risques (PGR) européen a été présenté. Il est constitué de la pharmacovigilance de routine à laquelle s'ajoute la réalisation de plusieurs études (chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire, chez des patients atteints d'une maladie psychotique, chez des adolescents, et une étude de cohorte de femmes enceintes au Danemark et en Suède). En juin dernier, dans une nouvelle version de ce PGR, les risques de tentative de suicide/idées suicidaires et infarctus du myocarde ont été ajoutés aux risques potentiels.

Une actualisation de ce PGR est attendue au début 2008.

6 – Conclusion de la Commission nationale de Pharmacovigilance

La Commission nationale de Pharmacovigilance a pris connaissance du premier bilan à 6 mois du suivi national de CHAMPIX®. Les résultats de ce bilan sont conformes au profil de sécurité d'emploi attendu et ne révèlent pas la survenue d'effets indésirables inattendus majeurs. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux et des troubles psychiatriques.

Compte-tenu du contexte d'utilisation, il est néanmoins difficile d'évaluer la responsabilité respective du CHAMPIX®, de la poursuite de la consommation de tabac, ou du sevrage tabagique, notamment dans la survenue des effets cardiovasculaires et des effets neuropsychiatriques.

Par ailleurs, la Commission nationale de Pharmacovigilance a pris connaissance du PGR européen et de son actualisation, prévue pour début 2008, qui tiendra compte des données internationales depuis la commercialisation sur les effets indésirables cardiovasculaires et neuropsychiatriques et qui devra comporter des propositions de minimisation du risque.

Le suivi national est poursuivi en mettant d'une part l'accent sur les cas graves (tels que définis réglementairement) et d'autre part sur les effets indésirables neurologiques, psychiatriques et cardiovasculaires.

VIII – PHARMACOVIGILANCE EUROPEENNE

1 – TRASYLOL (aprotinine)

Nom commercial	TRASYLOL®
DCI	aprotinine
Formes pharmaceutiques	solution
Classe pharmacologique	Antifibrinolytiques, antienzymes
Procédure d'enregistrement	nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Bayer

L'unité de pharmacovigilance a informé la Commission nationale de pharmacovigilance de la suspension de la commercialisation mondiale de Trasylol®.

Trasylol® est indiqué dans le syndrome hémorragique fibrinolytique (dosage 100 000 UIK/10ml, 500 000UIK/ml, 1 000 000 UIK/100ml) depuis 1991. Ce produit est indiqué en prévention des risques hémorragiques fibrinolytiques en chirurgie cardiaque sous CEC lorsqu'il existe un risque hémorragique élevé (ré-intervention, patients sous antiagrégants plaquettaires) depuis 1996.

Pour rappel, en 2006, deux études observationnelles non randomisées, comparant l'aprotinine à l'acide tranéxamique et à l'acide aminocaproïque chez des patients subissant un pontage aorto-coronaire, ont montré une augmentation du risque d'insuffisance rénale, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, et décès dans l'étude de Mangano¹, et une augmentation du risque d'insuffisance rénale dans l'étude de Karkouti².

En accord avec l'Afssaps, et en l'attente de la réévaluation de toutes les données disponibles par le groupe de pharmacovigilance européen, BAYER a envoyé en mars 2006, une lettre aux prescripteurs pour : i) les informer des données publiées par Mangano et Karkouti, ii) leur rappeler les conditions d'utilisation de l'aprotinine, iii) leur recommander une surveillance particulière des effets indésirables rénaux cardio- et cérébro-vasculaires.

La réévaluation au niveau européen des deux publications ainsi que des données issues des essais cliniques fournis par le laboratoire n'a pas confirmé l'augmentation des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, et de la mortalité. Cependant le groupe européen de pharmacovigilance a émis les recommandations suivantes :

- Restriction de l'indication au traitement prophylactique, pour diminuer les besoins en transfusions, des patients subissant un pontage aorto-coronaire sous CEC et présentant un risque hémorragique accru;
- Evaluation du rapport bénéfice-risque avant d'administrer l'aprotinine chez les patients ayant une altération de la fonction rénale préexistante, ou présentant des facteurs de risque (traitements par aminoglycosides);
- Renforcement du libellé relatif à l'hypersensibilité (contre-indication en cas d'hypersensibilité à l'aprotinine, et chez les patients ayant reçu de l'aprotinine dans les 12 derniers mois).

Toutes ces mesures ont été suivies en France, à l'exception de la restriction de l'indication. En effet la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a émis un avis défavorable, car les données soumises ne permettaient pas de répondre aux questions suivantes :

- quelles sont les utilisations actuelles de l'aprotinine dans les chirurgies autres que le pontage aorto-coronaire sous CEC (cardiaque, digestive, urologique, orthopédique, cancer...) qui ne seraient plus couvertes par la nouvelle indication ?
- est-ce que l'acide tranéxamique peut être considéré comme une alternative thérapeutique dans ces indications ?

Le 19 octobre 2007, le laboratoire Bayer, ainsi que les autorités de santé américaines et canadiennes, ont été informés par le Comité Indépendant de Surveillance des Données (DSMB) de l'arrêt de l'étude BART.

BART est une étude menée au Canada, institutionnelle, randomisée, visant à démontrer la supériorité de l'aprotinine sur l'acide tranéxamique et l'acide aminocaproïque chez environ 3000 patients à haut risque hémorragique. Les patients devaient subir soit un nouveau pontage aorto coronaire (CABG), soit un remplacement de la valve aortique, soit une chirurgie sur valve multiple, ou une chirurgie combinée

valve/pontage. La décision d'arrêt a été prise à la suite d'une analyse intermédiaire des données de sécurité, planifiée par le DSMB. Ces données ont montré dans le groupe de patients traités par Trasylol® une diminution des hémorragies par rapport aux deux autres traitements. Cependant la mortalité toute cause confondue était plus élevée dans le groupe de patients traités par Trasylol®.

Dans l'attente des résultats de l'étude BART, qui seront disponible dans six à huit semaines environ, Bayer en accord avec les autorités de santé dont l'Afssaps, a suspendu la commercialisation de sa spécialité Trasylol®.

Dans la mesure où Trasylol® constitue le seul traitement autorisé en France dans la prévention des risques hémorragiques en chirurgie cardiaque, l'Afssaps a demandé à la commission d'AMM de se prononcer sur la nécessité ou non de prendre des mesures complémentaires. La Commission d'AMM a pris acte de la décision d'arrêt temporaire de la commercialisation de Trasylol®, et ne recommande pas le rappel des lots. Dans l'attente des résultats définitifs de l'étude BART, elle a proposé de ne pas procéder à une suspension de l'AMM. La Commission recommande de réserver l'utilisation de l'aprotinine encore disponible aux seuls patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique, et pour lesquels le bénéfice escompté est supérieur au risque.

Parallèlement, le Comité des spécialités pharmaceutiques (CHMP) à l'agence européenne des médicaments (EMA) a recommandé la suspension de l'AMM en attendant les résultats de l'étude BART et la réévaluation du rapport bénéfice-risque de Trasylol®. L'opinion du CHMP sera soumise à la Commission Européenne pour adoption. Dans l'attente de la décision de la Commission Européenne, l'Afssaps suit l'avis de la commission d'AMM, et ne prononce pas dans l'immédiat la suspension de l'AMM de Trasylol®, compte tenu de l'existence de situations sans alternatives thérapeutiques. La mise à disposition de Trasylol® par le laboratoire sera conditionnée à l'envoi d'une demande écrite spécifique et signée du prescripteur, après qu'il ait procédé à une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque pour le patient.

Une lettre sera envoyée prochainement par l'Afssaps à l'ensemble des professionnels de santé concernés (chirurgiens toutes spécialités confondues, anesthésistes réanimateurs, et pharmaciens des centres utilisateurs).

L'Afssaps réunit par ailleurs le 28 novembre un groupe d'experts composés de chirurgiens cardiaques et anesthésistes-réanimateurs afin de définir : i) la population adulte qui pourrait continuer à bénéficier de l'aprotinine après la suspension de l'AMM ; ii) les alternatives thérapeutiques possibles ; iii) les besoins en chirurgie cardiaque pédiatrique.

Références :

- 1 Mangano D, Tudor J, Dietzel C. The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery. N Eng J Med, 2006;354: 353-365
- 2 Karkouti K, Beattie W, Dattilo K, McCluskey S, Ghannam M, Hamdy et al, A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion, édition en ligne, 20/01/2006 www.blackwellpublishing.com/journal.asp?ref=0041-1132

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

Une lettre a été envoyée en novembre 2007, par l'Afssaps, à l'ensemble des professionnels de santé concernés (chirurgiens toutes spécialités confondues, anesthésistes réanimateurs, et pharmaciens des centres utilisateurs) [cf. site Internet de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071202.pdf>].

Par ailleurs, le groupe d'experts composé de chirurgiens cardiaques et anesthésistes-réanimateurs s'est réuni le 28 novembre 2007 et a recommandé l'ouverture d'une enquête nationale pour dégager les indications pour lesquelles Trasylol® est indispensable. Cette enquête est en cours.

Enfin, la Commission européenne a rendu sa décision, en date du 15 février 2008, dans le cadre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, de suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain contenant la substance active "aprotinine". Des compléments d'information seront mis à disposition rapidement par l'Afssaps.

2 – PROTELOS® / OSSEOR® (ranélate de strontium)

Nom commercial	PROTELOS® / OSSEOR®
DCI	Ranélate de strontium
Formes pharmaceutiques	granules
Classe pharmacologique	Médicament actif sur l'os
Procédure d'enregistrement	Européenne centralisée (Suède comme pays Rapporteur)
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Servier

L'Unité de pharmacovigilance a informé les membres de la CNPV de nouvelles recommandations concernant le risque de survenue de syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) associé à la prise de Protelos®. Ce médicament est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique afin de réduire le risque de fracture vertébrale et de la hanche. Il est enregistré selon une procédure centralisée (le Rapporteur étant la Suède) et est commercialisé en France depuis janvier 2006 par les laboratoires Servier. Lors du Comité technique du 6 novembre, le CRPV de Tours a rapporté un cas de décès sous Protelos à la suite d'un syndrome DRESS. Un bilan a été effectué en collaboration avec le CRPV de Tours et a fait état de 16 cas de syndrome DRESS depuis la commercialisation de Protelos® dans l'Union européenne, dont 13 en France. Dans deux cas, ces effets indésirables ont conduit au décès des patientes. Dans les autres cas, l'évolution a été favorable à l'arrêt du traitement et sous corticothérapie. Le syndrome DRESS est une réaction d'hypersensibilité grave caractérisée par la survenue d'une éruption cutanée souvent accompagnée de fièvre, d'adénopathies, d'une hyperéosinophilie et de complications hépatiques et rénales. Ces symptômes apparaissent le plus souvent entre la 3ème et la 6ème semaine de traitement. Le RCP (rubriques 4.4 et 4.8) et la notice ont été modifiés en conséquence.

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

Une lettre a été envoyée en novembre 2007 par l'Afssaps à l'ensemble des professionnels de santé concernés (médecins généralistes, rhumatologues (ville et/hopital), médecins internistes, dermatologues (ville et/hopital), pharmaciens) [cf. site Internet de l'Afssaps : <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/filltrpsc/lp071103.pdf>].