

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 6 juillet 2010

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 25 mai 2010

Étaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BOUXIN-METRO (représentant l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
M. ANDREJAK
M. BERNARD
M. BONNETERRE
M. CARLIER
M. ESCHALIER
M. GALEZOWSKI
M. GILLET (suppléant de M. QUESTEL)
M. GOULLE (suppléant de M. GIROUD)
Mme GUY (suppléante de M. CARON)
M. IMBS (suppléant de Mme SGRO)
M. JACQUES
Mme JOLLIET
Mme LAPEYRE-MESTRE (suppléante de M. LIEVRE)
Mme LEMER MALLE
Mme LILLO-LE LOUET
M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)
M. MUNERA (suppléant de M. SMADJA)
M. RATINEY
M. SAINT-PIERRE
M. SAVIUC
M. VIAL
M. VIOLIN (suppléant de M. FARINOTTI)
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Étaient présentes :

Mme JEAN-PASTOR
Mme VILLIER

Membres suppléants présents :

Mme DUGAST
M. VAN AMERONGEN

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

BOUCHARA RECORDATI : Enquête sur les dérivés terpénique suppositoires

ELERTE : Enquête sur les dérivés terpénique suppositoires

HEPATOUM : Enquête sur les dérivés terpénique suppositoires

MAYOLY SPINDLER : Enquête sur les dérivés terpénique suppositoires

ROSA PHYTOPHARMA : Enquête sur les dérivés terpénique suppositoires

SANOFI AVENTIS OTC : Enquête sur les dérivés terpénique suppositoires

S.E.R.P. : Enquête sur les dérivés terpénique suppositoires

ZAMBON France : Enquête sur les dérivés terpénique suppositoires

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

KREUSSLER PHARMA : Enquête sur les sclérosants veineux et le risque d'accidents ischémiques

THERICA: Enquête sur les sclérosants veineux et le risque d'accidents ischémiques

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Trois situation de conflit d'intérêt majeur concernant un point à l'ordre du jour (les dérivés terpéniques suppositoires) ont été déclarées et évaluées préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. M. Alain ESCHALIER (pharmacologue, membre titulaire) ayant déclaré des liens durables avec le laboratoire Sanofi-Aventis, M. Jean-Louis IMBS (pharmacologue, membre suppléant) ayant déclaré des versements substantiels du laboratoire Sanofi-Aventis au budget d'une institution dont il est responsable et M. Alain SAINT-PIERRE (membre suppléant du représentant de l'Académie nationale de Pharmacie) ayant déclaré des liens durables avec le laboratoire Sanofi-Aventis, ont quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 30/03/2010	5
II - ENQUETE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DES DERIVES TERPENIQUES SUPPOSITOIRES EN PEDIATRIE.....	6
III - SUIVI NATIONAL DE LA METHADONE AP-HP® GELULE ET SIROP	15
IV - ENQUETE SUR LES SCLEROSANTS VEINEUX ET LE RISQUE D'ACCIDENTS ISCHEMIQUES.....	18
V - QUESTION DIVERSES :	23

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 30/03/2010

Le compte-rendu de la CNPV du 30 mars 2010 a été adopté avec les modifications suivantes :

Page 13, Ligne 22 : Remplacer « 4 cas de troubles psychiatriques » **par** « 6 cas de troubles psychiatriques »
et « 2 troubles du système nerveux » par « 3 cas de troubles du système nerveux »

Ligne 23 : Remplacer « 3 cas de troubles psychiatriques » **par** « 1 cas de troubles digestifs »

II -ENQUETE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DES DERIVES TERPENIQUES SUPPOSITOIRES EN PEDIATRIE

Rapporteur : CRPV de Paris, Saint-Vincent de Paul

Nom commercial	DCI	Classe pharmacologique	Titulaire de l'AMM
Biquinol® sup enf	Bismuth (succinate basique), camphre racémique, gaïacol, cinéole	Divers (antiseptiques)	Merck médication familiale SAS
Bronchodermine® sup nrs, Bronchodermine® sup enf	Gaïacol liquide, pin (HE), cinéole ou eucalyptol, amyline chlorhydrate	Anesthésiques locaux Expectorants Antiseptiques résorbés	Société d'Etudes et de Recherches Pharmaceutiques
Bronchorectine au citral® sup nrs, Bronchorectine au citral® sup enf	Citral, gaïacol, terpinol, pin sylvestre (HE), serpolet (HE)	Expectorants Antiseptiques résorbés	Mayoly Spindler
Coquelusédal® sup nrs	Grindelia, gelsémium (extraits HA mous)	Phytothérapie	Elerté (AMM ancienne formulation avec niaouli abrogée le 02/06/06)
Coquelusédal® sup enf	Niaouli (HE), grindelia, gelsémium (extraits HA mous)	Antitussifs Phytothérapie Antiseptiques résorbés	Elerté
Coquelusédal paracétamol® 100 mg sup nrs, Coquelusédal paracétamol® 250 mg sup enf	Paracétamol, grindelia, gelsémium (extraits HA mous)	Phytothérapie Analgésiques non morphiniques Antipyrétiques	Elerté (AMM ancienne formulation avec niaouli abrogée le 04/12/06 pour le dosag à 100 mg et le 15/07/09 pour le 250 mg)
Eucalyptine Lebrun® sup enf	Cinéole, sulfogaïacol	Expectorants Antiseptiques résorbés	Mc Neil (arrêt ccl le 19/05/1997, abrogation d'AMM le 05/04/2007)
Fébrectol® sup nrs, Fébrectol® sup enf	Paracétamol, pin sylvestre (HE)	Analgésiques non morphiniques Antiseptiques résorbés Antipyrétiques	Sanofi Aventis France
Hexapneumine® sup enf	Pholcodine, cinéole, biclotymol	Antitussifs Antiseptiques résorbés	Bouchara Recordati (arrêt ccl le 30/11/08)
Hexapneumine® sup nrs	Cinéole, biclotymol	Antiseptiques résorbés	Bouchara Recordati (arrêt ccl le 19/06/08, échéance le 31/12/09)
Ozothine® sup nrs, Ozothine® sup enf	Térébenthine (produits d'oxydation HE)	Phytothérapie Mucolytiques	Zambon France (arrêt ccl sup nrs le 04/01/06, échéance le 01/12/08 et abrogation AMM le 23/04/2010)
Ozothine à la diprophylline® sup enf	Térébenthine (produits d'oxydation HE), diprophylline	Autres bronchodilatateurs Mucolytiques	Zambon France
Pholcones Bismuth® sup enf	Guaïfénésine, cinéole, bismuth (sous-succinate)	Expectorants Antiseptiques résorbés	Coopération Pharmaceutique Française
Terpone® sup nrs,	Aiguilles de pin de Sibérie (HE), niaouli, eucalyptus (HE)	Phytothérapie Antiseptiques résorbés	Rosa Phytopharma
Terpone® sup enf	Aiguilles de pin de Sibérie (HE), niaouli (HE), eucalyptus (HE), terpine	Expectorants Antiseptiques résorbés	Rosa Phytopharma
Trophirès® sup nrs, Trophirès® sup enf	Eucalyptus (HE), ténoate sodique	Expectorants Antiseptiques résorbés	Sanofi Aventis France
Trophirès composés® sup nrs, Trophirès composés® sup enf	Eucalyptus (HE), paracétamol, ténoate sodique	Expectorants Analgésiques non morphiniques Antiseptiques résorbés Antipyrétiques	Sanofi Aventis France

Codatux® sup nrs	cinéole, coquelicot (extrait mou)	Antiseptiques résorbés Antitussifs Phytothérapie	Amido (arrêt ccl le 28/02/2000)
Codatux® sup enf	Cinéole, codéine, coquelicot (extrait mou)	Antiseptiques résorbés Antitussifs Phytothérapie	Amido (arrêt ccl le 28/02/2000)
Dinacode® sup nrs	Benzoate de sodium, cinéole	Antiseptiques résorbés Expectorants	Tradiphar (arrêt ccl le 09/04/2001 – demande abrogation AMM en cours)
Camphopneumine® sup nrs	Cinéole, gaïacolglycolate d'éthyle	Cinéole, gaïacolglycolate d'éthyle	Sanofi Aventis France (arrêt ccl le 31/03/2001)
Camphopneumine® sup enf	Camphre, gaïacol, cinéole, gaïacolglycolate d'éthyle	Antiseptiques résorbés Expectorants	Sanofi Aventis France (arrêt ccl le 31/03/2001)
Eucalyptospirine® sup nrs	Paracétamol, cinéole	Analgsiques non morphiniques Antipyrétiques Antiseptiques résorbés	Bouchara Recordati (arrêt ccl le 19/05/1991)
Eucalyptospirine® sup enf (paracétamol 200mg)	Paracétamol, cinéole	Analgsiques non morphiniques Antipyrétiques Antiseptiques résorbés	Bouchara Recordati (arrêt ccl le 19/05/1991)
Calmosédyl enf, sup	Paracétamol, cinéole, acide ascorbique	Analgsiques non morphiniques Antipyrétiques Antiseptiques résorbés Vitamines	Urgo Soins et Santé (arrêt ccl le 19/01/1999)
Eucalybrol Bismuth enf, sup	Bismuth, cinéole	Antiseptiques résorbés	Phocéal (arrêt ccl le 19/11/1997)
Eucalyptine Lebrun nrs, sup	Cinéole, sulfogaïacol	Antiseptiques résorbés Expectorants	Hepatoum (arrêt ccl le 30/06/2006, échéance le 01/07/09)
Sulforgan enf, sup	Ethanolamine, cinéole	Antiseptiques résorbés Décongestionnants	Jolly Jatel (non ccl)
Suppangyl Bismuth enf, sup	Bismuth, cinéole	Antiseptiques résorbés	Pierre Fabre Médicament (arrêt ccl le 19/04/1991)
Camphocalyptol simple 0.06g® nrs, sup	Cinéole	Antiseptiques résorbés	Merck Medication Familiale (arrêt ccl le 19/03/1995)
Camphocalyptol simple® enf, sup	Cinéole	Antiseptiques résorbés	Merck Medication Familiale (arrêt ccl le 12/11/1997)
Codotussyl® enf, sup	Cinéole, pholcodine	Antiseptiques résorbés Antitussifs	Genévrier (arrêt ccl le 19/06/1998)
Eucalyptine® enf, sup	Cineole, guaifénésine	Antiseptiques résorbés Expectorants	Hépatoum
Néo-Codion® enf, sup	Codeine, cinéole	Antiseptiques résorbés Antitussifs	Bouchara Recordati (arrêt ccl le 15/02/2005)
Pholcone® enf, sup	Pholcodine, cinéole	Antiseptiques résorbés Antitussifs	Coopération Pharmaceutique Française (arrêt ccl le 19/07/1998)

Sup : suppositoire ; nrs : nourrissons ; enf : enfants ; HE : huile essentielle reconstituée ; HA : hydroalcoolique ; ccl : commercialisation. Toutes ces spécialités, y compris celles qui ne sont plus commercialisées, comprennent une forme adulte.

1 - Introduction

En 2005, dans le contexte de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments, et à la suite du déremboursement des suppositoires à base de terpènes indiqués chez le nourrisson (5 spécialités initialement concernées en mars 2006), il est apparu nécessaire de reconsidérer la problématique de l'utilisation des terpènes suppositoires chez l'enfant, notamment en raison du risque neurologique potentiel (convulsions/équivalents convulsifs), déjà mis en évidence lors de l'utilisation de produits à base de terpènes (médicaments et cosmétiques) chez des enfants âgés de moins de 30 mois.

Les résultats du complément d'enquête sur les effets indésirables (EI) des dérivés terpéniques suppositoires en pédiatrie, ont été présentés lors du Comité technique du 13 octobre 2009.
Les 40 spécialités concernées sont enregistrées en procédure nationale.

2 – Méthode

Les observations de la base nationale de pharmacovigilance du 01/01/1998 au 30/07/2009 et les observations fournies par les laboratoires pharmaceutiques concernés de 1997 à fin 2005 ou 2006 selon les firmes, ont été analysées. Au total, 92 cas ont été retenus.

Les observations concernant les spécialités *Coquelusédal*® qui contenaient jusqu'en avril 2001, en plus de l'association actuelle, de l'essence de Niaouli et du Phénobarbital, n'ont pas été prises en compte dans cette synthèse. Il convient de préciser que depuis juillet 2006, *Coquelusédal*® sup nrs ne contient plus d'essence de Niaouli. De même, les observations concernant les spécialités *Coquelusédal* paracétamol® qui contenaient de l'essence de niaouli jusqu'en décembre 2006 pour le dosage à 100 mg, et jusqu'en juillet 2009 pour le dosage à 250mg, n'ont pas été prises en compte.

3 – Résultats

3.1. – Répartition des observations par spécialités

La répartition des observations par spécialité était la suivante : *Coquelusédal*® (31), *Bronchorectine*® (22), *Trophirès*® (13), *Bronchodermine*® (10), *Hexapneumine*® (5), *Biquinol*® (4), *Eucalyptine Lebrun*® enf (3), *Ozothine*® (3) et *Pholcones Bismuth*® (1).

3.2 – Répartition des observations par âge

Environ 82% des observations (76/92) concernaient des nourrissons de moins de 30 mois, dont 42 d'un an ou de moins d'un an et 19 de moins de 6 mois. Seize cas concernaient des enfants.

Classe d'âge	Observations d'EI
< 30 mois	76
< 6 mois	19
≤ 12 mois	42
> 12 - < 30 mois	34
> 24 - < 30 mois	1
≥ 30 mois	16
Total	92

3.3 – Effets indésirables neurologiques

Au total, 30 EI neurologiques (30 cas) ont été rapportés.

Il s'agissait en particulier de **convulsions sans hyperthermie** (11), **agitation** (5 dont 1 avec trouble de la marche), **équivalent convulsif** (3 dont 1 avec *Coquelusédal*® associé à *Bronchodermine*® pommade, et 2 avec *Coquelusédal*® sans niaouli), **convulsions hyperthermiques** (2 dont 1 coïncide avec la mise dans le bain après la prise du suppositoire), **état de mal convulsif** (1 mais terrain génétique, révélation d'une cytopathie mitochondriale), **état de mal épileptique** pris en charge en réanimation (1), **hallucinations** (2 dont 1 sévère ayant entraîné une hospitalisation), **hypothermie** à 34°C chez un nourrisson de 3 mois (1), et **somnolence** (4).

Vingt-et-un **cas graves** d'imputabilité plausible ont été rapportés. Les EI neurologiques survenaient dans la journée dans les cas où le délai d'apparition était connu. L'évolution était favorable en dehors du cas d'encéphalopathie mitochondriale.

3.4 – Mésusages

Quarante-sept cas de mésusage ont été rapportés, dont 42 cas sans EI.

Les produits les plus concernés étaient *Coquelusédal*® (17 cas), *Bronchodermine*® (7), *Bronchorectine*® (8), *Trophirès*® (4), *Biquinol*® (4) et *Eucalyptine Lebrun*® (2).

Les mésusages avec survenue d'EI incluaient 5 EI neurologiques.

Dans la majorité des cas, les erreurs concernent l'usage de la forme enfant au lieu de la forme nourrisson. Toutefois, il est à noter quelques erreurs d'administration de la forme adulte chez des nourrissons (la taille des

suppositoires adultes est telle qu'il est probable que le suppositoire ait été rejeté comme cela est signalé dans un cas).

Une petite fille a reçu le suppositoire par voie vaginale. Un nourrisson a reçu un suppositoire mis dans le biberon (pleurs sans autre conséquences).

3.5 – Autres effets indésirables (excl. EI neurologiques)

- EI locaux :

Six cas d'irritations locales (dont 1 cas grave de brûlures avec le suppositoire resté au niveau de la couche, et 2 cas médicalement significatifs) et 1 rectorragie d'évolution favorable ont été rapportés.

- EI cutanés :

Douze EI cutanés ont été rapportés, dont 6 cas non graves d'éruption généralisée évoquant une urticaire et 6 cas graves incluant 2 éruptions urticariennes sévères à type d'urticaire géante, 1 érythème polymorphe et 3 œdèmes de Quincke.

- Manifestations respiratoires :

Une crise d'asthme et un bronchospasme liés à la Bronchorectine® (1) et à la Bronchodermine® (1), respectivement, ont été rapportés. Il s'agissait de 2 cas graves.

Dans le cas de bronchospasme, l'Octofène® (clofocetol, retiré du marché depuis 2005) avait la même imputabilité.

3.6 – Données de vente

Les données fournies par les laboratoires concernant les suppositoires nourrissons, montrent que jusqu'en 2006-2007, les ventes de *Coquelusédal*® (environ 1 million de boîtes vendues en 2006), *Trophirès*® (~ 500 000 boîtes en 2007), et *Bronchorectine*® (~ 440 000 boîtes en 2006) sont globalement en augmentation. Elles sont stables pour *Bronchodermine*® (~ 280 000 boîtes en 2007).

Il existe, depuis 2006, une formule sans dérivés terpéniques pour *Coquelusédal*® *suppositoire nourrissons*, mais qui reste à surveiller en raison de la présence de gelsémium qui s'avère convulsivant en surdosage (l'année 2006 est donc intermédiaire mais ne signifie pas une diminution des ventes par rapport à 2005). Les formes pharmaceutiques contenant du paracétamol (*Coquelusédal paracétamol*® et *Trophirès composés*®) bien que moins vendues exposent à un risque de surdosage en cas d'association à des spécialités contenant du paracétamol (automédication et prescription).

4 – Conclusions et propositions du rapporteur

4.1 – Conclusions du rapporteur :

Peu d'**effets indésirables** ont été rapportés avec les dérivés terpéniques suppositoires. Cependant, il s'agit surtout d'**effets neurologiques** graves, la plupart bien documentés.

Seize cas avaient déjà été rapportés lors des bilans réalisés en 2006 et 2007 aux réunions du groupe *ad hoc* mis en place par l'Afssaps. Quatorze observations supplémentaires concernant des EI neurologiques sont signalées dans ce bilan (observations plus récentes depuis juin 2007 et observations des laboratoires depuis 1997).

Des **erreurs d'usage** ont été rapportées, dans la plupart des cas rapidement constatées par les parents et le plus souvent sans conséquence majeure.

Les **lésions rectales** sont préoccupantes en raison de leur gravité et limitent très probablement la durée du traitement. Les **manifestations allergiques et respiratoires** étaient très peu nombreuses mais sévères.

Par ailleurs, comme en témoigne les données bibliographiques, le risque lié à la toxicité des terpéniques chez le nourrisson reste une préoccupation au niveau international.

Camphre, menthol et eucalyptol sont les molécules les plus étudiées du point de vue préclinique et clinique. Ces trois substances sont très liposolubles, difficiles à doser (seul le camphre a été dosé en France). Les métabolites s'éliminent lentement. Il existe une toxicité aiguë ; la possibilité d'une toxicité cumulative a été démontrée chez l'animal et en clinique. Ces trois molécules sont métabolisées au niveau hépatique et la réaction terminale est une glucuroconjugaison.

Les **monographies** des formes suppositoires suivent globalement les rectificatifs notifiés par la Commission d'AMM en 1997 pour les différentes rubriques, mais l'information est la plus limitée possible.

Il n'existe pratiquement pas d'information sur le risque de potentialisation avec des principes actifs convulsivants (ex : *Bronchodermine*® et amyléine)

Certaines spécialités ont une seule monographie pour les différentes formes pharmaceutiques : suppositoires adultes, enfants et nourrissons, et éventuellement une autre forme (ex : *Bronchodermine*® *pommade*).

Il n'y a aucune homogénéité pour les posologies : les recommandations commencent dès la période néonatale pour certaines spécialités, par contre pour d'autres il est proposé une utilisation à partir de l'âge d'1 mois ou 6 mois. Aucune monographie ne tient compte du poids, et les tranches d'âge sont variables selon les spécialités. La durée de traitement sans avis médical est imprécise et pour une seule spécialité, il est indiqué de ne pas dépasser 3 jours de traitement.

L'information sur l'allaitement n'est pas très cohérente avec les informations données par ailleurs.

Les **boîtes de conditionnement** et les **notices**, ne disposent pas d'une information claire pour les données prioritaires. Celles-ci sont peu lisibles, sans normalisation, notamment pour les abréviations/sigles Adulte, Enfant, et Nourrisson. La contre-indication de la forme enfant chez le nourrisson et de la forme adulte chez l'enfant est très peu visible sur les boîtes. Certaines notices et boîtes ont encore des quantités exprimées en grammes, alors qu'elles devraient être exprimées en milligrammes.

De plus, plusieurs laboratoires ont supprimé la forme nourrissons. Le risque d'usage de la forme enfant chez le nourrisson est donc plus important.

L'analyse des différentes données permet de mettre en évidence les points suivants concernant les dérivés terpéniques utilisés en pédiatrie : des données d'efficacité très pauvres ; l'absence d'étude clinique mettant en évidence un intérêt thérapeutique ; une toxicité neurologique des terpènes connue ; un risque de lésions locales potentiellement sévères ; un risque de confusion entre les différentes formes de suppositoires.

4.2 – Propositions du rapporteur :

- De même que pour les antitussifs antihistaminiques, la contre-indication des dérivés terpéniques suppositoires chez le nourrisson est une première étape.
- Lors des travaux concernant les terpènes pour les autres voies d'administration (cutanées et nasales), en 1996, l'âge de la contre-indication a été fixé à 30 mois, ce qui correspond aux limites de la pharmacopée française (moins de 30 mois, nourrisson ; et moins de 15 ans, enfant). Ce point est à rediscuter sur le plan réglementaire.
- Il est nécessaire d'abroger les AMM des spécialités terpéniques suppositoires en arrêt de commercialisation.
- Les RCP, notices et conditionnements nécessiteraient une modification de fond. Leur harmonisation, ainsi que la communication autour d'une nouvelle réglementation seront d'une importance majeure pour ces médicaments en vente libre depuis plus de 30 ans.
 - Une attention particulière devra être portée à la dénomination de ces médicaments, qui devra, si nécessaire, préciser la mention « Adulte », « Enfant », ou « Nourrisson ».
 - Il est préférable de remplacer la mention « à réserver à l'adulte » par une contre-indication claire en pédiatrie.
 - La contre-indication des dérivés terpéniques des deux listes chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles ou une épilepsie doit être rajoutée dans les RCP de ces spécialités.
- Il existe à l'heure actuelle une réflexion sur les médicaments utilisés chez l'enfant en automédication pour la toux et la rhinopharyngite (France, Canada, Etats-Unis, Royaume-Uni). La question est de savoir si les dérivés terpéniques ont leur place dans la stratégie thérapeutique. Ce dossier ne peut être traité que dans le cadre de cette révision. De façon générale, l'ensemble des spécialités contenant des dérivés terpéniques, quelle que soit leur voie d'administration, nécessitent également d'être revues dans ce cadre.
- En ce qui concerne les terpènes (liste I et II) en tant qu'excipient, l'information est plus hétérogène. Il conviendrait d'établir des doses seuils (en fonction du risque d'effets indésirables) au delà desquelles les mentions seraient obligatoires.

Mais les questions suivantes ont été posées :

- Quel raisonnement appliquer pour fixer des doses journalières admissibles (extrapolation à partir des doses journalière admissible pour l'alimentaire, à partir des doses sans effet toxique systémique chez l'animal) ?
- Difficultés liées aux mélanges de terpènes tant pour déterminer la dose totale absorbée que pour déterminer les effets toxiques

5 – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance du 13 octobre 2009

Compte-tenu des effets indésirables notifiés, en particulier du risque de convulsions, le Comité technique est en faveur, au minimum, d'une contre-indication des dérivés terpéniques suppositoires chez l'enfant de moins de 30 mois.

6 – Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

- Il a été rappelé que les dérivés terpéniques sont des composés apolaires (ou lipophiles) qui, par définition, ont une affinité pour les structures apolaires de l'organisme.

Chez l'enfant, la masse grasse est peu présente mais ces substances passent dans le système nerveux central, qui est pratiquement la seule structure apolaire à cet âge.

- Un laboratoire a estimé la mesure envisagée comme étant disproportionnée par rapport au nombre de cas rapportés dans ce complément d'enquête.

Le risque de report de prescription ou d'utilisation vers des d'autres classes médicamenteuses telles les antibiotiques a également été évoqué par la firme. De plus, la limite d'âge de la contre-indication à 30 mois a été considérée comme pouvant être une source de confusions étant donné la définition pédiatrique du nourrisson à 24 mois. Le laboratoire préconisait plutôt une révision et une adaptation des articles de conditionnement, l'ajout d'une contre-indication des formes enfants chez les nourrissons et d'une contre-indication en cas d'antécédent de convulsion. Il existe actuellement une précaution d'emploi en cas d'antécédent d'épilepsie et une mise en garde en cas de dose excessive.

Depuis 1996, la Commission d'AMM a établi deux listes sur la base des données de toxicologie et de pharmacovigilance, et a décidé la contre-indication des dérivés terpéniques potentiellement toxiques de la liste I chez les nourrissons de moins de 30 mois (limite d'âge du nourrisson selon la pharmacopée française), pour les spécialités appliquées par voie cutanée et par voie nasale, ceci quelle que soit la dose en dérivés terpéniques, qu'ils soient présentés en principe actif ou en excipient.

Tous les dérivés terpéniques (Groupes A et B) sont contre-indiqués chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles, pour les spécialités appliquées par voie cutanée et par voie nasale.

Les mesures envisagées concernant les spécialités utilisées par voie rectale s'intègrent dans le prolongement des décisions prises en 1996.

- Devant la pauvreté et l'ancienneté des données d'efficacité disponibles pour les spécialités terpéniques suppositoires, la question de l'existence éventuelle de nouvelles données d'efficacité a été posée aux firmes présentes. A l'heure actuelle, il n'existe aucune nouvelle donnée d'efficacité concernant ces spécialités.

Leur mécanisme d'action consisterait en une antiseptie des voies respiratoires après absorption par la muqueuse rectale.

- En ce qui concerne les spécialités Coquelusédal® nrs sup, la firme a souligné que des observations d'EI neurologiques ont été rapportées après le changement de formulation sans niaouli, effectif depuis 2006 et que dans ces cas, l'imputabilité du dérivé terpénique ne pouvait pas être mise en cause. Ces spécialités ont une date de péremption à 3 ans.

Le rapporteur a précisé que dans ces observations, il était impossible d'identifier la formulation utilisée, certains parents pouvant avoir conservé l'ancienne formulation avec niaouli à domicile.

- Concernant les spécialités terpéniques suppositoires (nrs ou enf) commercialisées, contenant du paracétamol (*Coquelusédal paracétamol®*, *Fébrectol®*, *Trophirès composés®*), la pertinence de leur utilisation a été remise en cause étant donné que :

- les posologies figurant dans le RCP de ces spécialités, ne respectent pas les recommandations posologiques actuelles en paracétamol chez les enfants de moins de 30 mois. L'absence de correspondance entre la dose de paracétamol reçue et le poids est par conséquent à l'origine de sous- ou surdosage.

- il existe un risque de surdosage en cas d'association à d'autres spécialités contenant du paracétamol

- Dans les formes nourrissons et enfants de Bronchodermine® sup, la présence d'un anesthésique local, l'amyléine, a été remise en question. D'après la firme, l'anesthésique local est utilisé pour compenser les phénomènes d'irritation dus à un excès de fixation des terpènes au niveau de la muqueuse rectale (formulation datant de 1940).

- La nécessité d'une information des parents sur les risques d'une toxicité chronique en cas d'utilisation concomitante d'autres produits contenant des dérivés terpéniques (aromathérapie, désodorisants, insecticides) a été soulevée.

Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance :

En raison des effets indésirables neurologiques, essentiellement convulsifs, rapportés avec ces spécialités, et tenant compte de la définition physiologique du nourrisson, la Commission nationale de pharmacovigilance s'est prononcée, à l'unanimité, en faveur d'une contre-indication des spécialités suppositoires à base de dérivés terpéniques des listes I et II chez le nourrisson de moins de 24 mois*.

La Commission nationale est également, à l'unanimité, en faveur de la contre-indication des dérivés terpéniques suppositoires chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles ou d'épilepsie.

La Commission nationale s'est interrogée sur la nécessité d'une réévaluation du Bénéfice/Risque de l'ensemble des spécialités à base de dérivés terpéniques chez l'enfant, quelle que soit leur voie d'administration.

Ces propositions seront soumises à la Commission d'AMM du 3 juin 2010. Au cours de cette Commission sera également présenté le dossier concernant la réévaluation du Bénéfice/Risque des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson.

L'objectif est d'anticiper le risque de report de prescription ou d'utilisation en automédication de l'ensemble de ces spécialités depuis la décision de contre-indication des spécialités mucolytiques, mucofluidifiantes et de l'hélicidine chez le nourrisson, ayant pris effet le 29 avril 2010. Ces mesures seront accompagnées d'une mise au point sur la prise en charge médicamenteuse de la toux chez l'enfant qui devrait être disponible courant septembre 2010.

*NB : Des questions posées par des évaluateurs PTC ont été relevées au cours des discussions de la Commission nationale concernant la limite d'âge pour la contre-indication des suppositoires à base de terpènes (24 mois versus 30 mois).

Si l'on tient compte des différences importantes de composition, de l'absence de rationnel et d'homogénéité des posologies en fonction de la tranche d'âge et/ou du poids, ainsi que des différences de taille entre les spécialités terpéniques suppositoires nourrisson et enfant, il apparaît souhaitable que la contre-indication soit appliquée aux enfants de moins de 30 mois, dans l'attente de données étayées sur ces différences.

Cette réflexion sera proposée à la Commission d'AMM.

Note post-CN :

Il est à noter qu'un arbitrage sous l'article 31 de la Directive 2001/83/EC amendée, a été initié par la France le 27 octobre 2010 concernant la contre-indication des dérivés terpéniques suppositoires chez le nourrisson. Cet arbitrage doit aboutir à une décision de la Commission Européenne contraignante pour les Etats Membres.

EFFETS INDESIRABLES DES DERIVES TERPENIQUES EN PEDIATRIE : HISTORIQUE

Suite à la notification d'un état de mal convulsif chez un nourrisson après application cutanée de Vicks Vaporub® (en 1974) et de convulsions chez des nourrissons après application de Biogaze® dans un service des brûlés et en réanimation (en 1979), une enquête de pharmacovigilance à propos du camphre a été menée de 1980 à 1982 (CRPV Fernand Widal et St Vincent de Paul – Paris).

En 1983, la Commission nationale de Pharmacovigilance a émis l'avis suivant vis-à-vis des spécialités en application locale contenant du camphre : contre-indication chez le nourrisson de 0 à 30 mois si elles sont utilisées en applications cutanées ou sur les muqueuses respiratoires ; précautions d'emploi chez l'enfant de plus de 30 mois, lorsque la concentration en camphre dépasse 5% ou qu'il existe des facteurs de risque associés (peau lésée, lésions étendues et profondes après brûlures, antécédents d'états convulsifs) ; mention « contient du camphre » de façon très lisible sur leurs conditionnements

En 1994, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a émis un avis favorable à l'extension de la contre-indication chez les enfants de moins de 30 mois à toutes les spécialités pharmaceutiques à base de camphre (substance active) quelles que soient leur formes pharmaceutiques.

En 1996, un point sur les dérivés terpéniques a été réalisé lors d'une réunion *ad hoc*. La Commission d'AMM a établi deux listes sur la base des données de toxicologie et de pharmacovigilance, et a décidé la contre-indication des dérivés terpéniques potentiellement toxiques de la liste I chez les nourrissons de moins de 30 mois, pour les spécialités appliquées par voie cutanée et par voie nasale, ceci quelle que soit la dose en dérivés terpéniques, qu'ils soient présentés en principe actif ou en excipient. Pour le camphre, cette contre-indication existait déjà quelle que soit la voie d'administration et quelle que soit la dose. Elle sera étendue aux spécialités contenant du camphre en excipient.

Tous les dérivés terpéniques (Groupes A et B) seront contre-indiqués chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles, pour les spécialités appliquées par voie cutanée et par voie nasale.

Une attention sera apportée à la dénomination qui devra si nécessaire préciser la mention « enfant », « nourrisson » ou « adulte ».

En 1997, les laboratoires ont reçu notification des rectificatifs correspondants à ces nouveaux libellés (600 spécialités concernées).

La **Liste I** ou **Groupe A** regroupe les dérivés terpéniques ayant une toxicité potentielle documentée : camphre, eucalyptol ou cinéole, menthol, lévomenthol ; huiles essentielles d'eucalyptus, niaouli, cajepout, et menthe. La **Liste II** ou **Groupe B** regroupe ceux dont la toxicité potentielle est moins documentée : terpinéol, terpinol, thymol, alpha-pinène, bêta-pinène, eugénol, linalol, et carvacrol ; huiles essentielles de pin, sapin, térébenthine, anis, badiane, serpolet, girofle, et cèdre.

En 2004, Vicks Babybalm® (produit cosmétique contenant de l'eucalyptol et du camphre) a été retiré du marché en raison d'effets indésirables neurologiques observés chez des nourrissons (convulsions).

En 2005, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail *ad hoc* chargé de déterminer des concentrations seuils acceptables pour ces ingrédients. En juin 2005, lors de la réévaluation du SMR de certaines spécialités à base de terpènes indiquées dans le traitement d'appoint des affections bronchiques aiguës bénignes chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson, la Commission de la Transparence a conclu à l'absence d'intérêt en terme de santé publique, notamment compte tenu du rapport efficacité/sécurité non établi et de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique. Dans un premier temps (mars 2006), 5 spécialités de formes suppositoires ont été déremboursées.

En 2006, une réunion *ad hoc* s'est tenue à l'Afssaps pour faire le point depuis 1996. L'évaluation de la cosmétovigilance sur le risque des terpénoïdes cosmétiques chez l'enfant, un point sur les données précliniques concernant le camphre, le menthol, et l'eucalyptol ont été présentés, ainsi qu'un bilan de pharmacovigilance (CRPV Paris Saint Vincent de Paul) à partir des observations pédiatriques concernant les suppositoires à base de terpènes entre 1985 et 2005 extraites de la base nationale de pharmacovigilance.

Les suppositoires commercialisés étaient Bronchorectine®, Bronchodermine®, Codatux®, Coquelusédal®, Eucalyptine Lebrun®, Fébrectol®, Hexapneumine®, Ozothine®, Terpone® et Trophirès®. Les dossiers d'effets indésirables ont été regroupés en deux sous groupes entre 1985-1996 et 1997-2005. Les effets pouvant être attribués au phénobarbital dans les dossiers antérieurs à 2001 ont été exclus (suppression du phénobarbital en 2001). L'étude a porté sur les effets indésirables neurologiques. Six (6) dossiers ont été rapportés entre 1985 et 1996. Pour la deuxième période (1997-2005), 11 effets indésirables neurologiques concernaient Bronchorectine®, Coquelusédal®, Trophirès®, Ozothine® et Bronchodermine®. Il s'agissait de 5 cas de convulsions/équivalent convulsif non hyperthermiques, 1 cas de convulsion hyperthermique, 3 cas de somnolence et 1 agitation. Par ailleurs, 1 état de mal convulsif révélant une cytopathie mitochondriale a été rapporté.

En **juin 2007**, un point a été réalisé par le groupe *ad hoc* sur les données de toxicovigilance. Parmi les observations recueillies par les 10 Centres antipoison ayant participé à ce point, des effets indésirables du type convulsions, agitation et somnolence ont été rapportés (9 cas). Des erreurs de forme pharmaceutique ont été mises en évidence (risque faible mais réel). Les données d'utilisation ont confirmé une prescription plus importante par des médecins généralistes. La majorité des prescripteurs n'a pas notion de la toxicité des dérivés terpéniques. Les données de pharmacovigilance ont été complétées par l'Afssaps depuis le 1^{er} janvier 2006 jusqu'au 21 juin 2007, soit une période couvrant un peu plus d'un an depuis le déremboursement de ces suppositoires (mars 2006). Au total, depuis le 1^{er} janvier 2006, 10 cas concernant des nourrissons ou des enfants ont été rapportés avec des suppositoires Bronchorectine®, Coquelusédal®, Hexapneumine® et Trophirès®, dont 5 cas d'effets indésirables neurologiques, 4 convulsions et 1 hypotonie, tous concernant des nourrissons de moins de 2 ans. Deux (2) cas d'irritation rectale locale et des effets indésirables cutanés ont aussi été rapportés.

III - SUIVI NATIONAL DE LA METHADONE AP-HP® GELULE ET SIROP

1) Actualisation sur le Suivi National de PV pour Méthadone par le CRPV de Marseille:

Le CRPV de Marseille a présenté un rapport actualisé au 31 mars 2010, des données recueillies dans le cadre du suivi National de Pharmacovigilance mis en place au moment de la mise sur le marché de la spécialité Méthadone gélule.

Soixante-quatre (64) dossiers ont été retenus : 37 en provenance des CRPVs et 27 (dont 10 doublons) en provenance du laboratoire Bouchara Recordati (LBR) :

- Des effets indésirables ont été signalés pour 27 de ces cas (17 pour le conditionnement sirop ; 8 cas pour la gélule et 2 cas correspondant à une forme galénique non connue). Dans 4 cas, tous pour la forme sirop, l'effet indésirable était grave : 2 cas d'allongement du segment QT, 1 cas de pancréatite récidivante (chez un patient alcoolique) et un cas d'œdème palpébral. Pour les 23 cas classés non-graves, à remarquer 4 cas de syndrome de manque (3 pour la forme sirop et 1 pour la gélule).
- Huit cas correspondaient à des interactions, dont 5 cas graves (syndrome de sevrage dû à la prise concomitante de la naltrexone et un cas de bradycardie avec du Norset®).
- Treize cas correspondaient à des grossesses dont 7 cas graves (la forme galénique était inconnue pour tous) : une ITG à la semaine 19 en raison d'une dysplasie du squelette et 6 cas de syndrome de sevrage du nouveau né. La grossesse était encore en cours pour 6 de ces cas (2 cas sous sirop et 4 sous gélule).
- Cinq cas d'erreur médicamenteuse ont été rapportés, dont 1 classé grave chez un patient de 18 ans qui a reçu 50 mg de Méthadone par erreur. L'évolution a été favorable.
- Onze cas correspondaient à des dossiers peu documentés.

Au total, le bilan comparatif de pharmacovigilance au cours de la deuxième année de commercialisation de la méthadone gélule ne met pas en évidence de nouvelle alerte. Il confirme, en revanche, le risque d'interaction avec la naltrexone mais ne permet pas de confirmer le signal concernant les syndromes de manque lors du switch sirop/gélule, observé au cours de la première année de suivi.

Le CRPV de Marseille a recommandé de :

- maintenir le Suivi National,
- d'envoyer une lettre d'information/mise en garde sur ce risque aux prescripteurs et pharmaciens, et de mesurer l'impact de cette information.

2) Bilan à 2 ans des données CEIP dans le cadre du Suivi National

Pour la période du 15 avril 2008 au 15 avril 2010, une enquête prospective multicentrique à partir des 3 réseaux de vigilance et du laboratoire a été conduite par le CEIP de Marseille. Ont été inclus tous les cas avérés ou soupçonnés d'abus, de dépendance ou d'usage détourné de la Méthadone gélule ou sirop, seule ou en association. Pour 8304 patients traités par la forme galénique gélule, il y a eu 21 cas (10 en 2008-2009 et 11 en 2009-2010) et pour 27328 patients traités par la forme galénique sirop, il y a eu 53 cas (30 et 23 pour les mêmes périodes de la gélule) soit 74 cas au total. Le sexe, l'âge, le moyen d'obtention du médicament, et l'association des psychoactifs ou de l'alcool ont été à peu près comparables entre les deux formes galéniques. Six tentatives de sniff ont été rapportées avec le conditionnement gélule (ceci étant impossible en raison de la galénique du conditionnement) et aucune pour le conditionnement sirop. Deux cas de décès ont été rapportés pour chacun des conditionnements.

En conclusion, il n'y a pas de différences notables entre les 2 formes concernant les critères suivants: âge/ sexe/ association avec d'autres substances psychoactives et gravité. Les différences principales concernaient le nombre de cas colligés et le nombre de patients traités.

A noter, des cas de deal avec la forme gélule, des essais infructueux de sniff et administration IV avec la forme gélule, 4 décès en 2008 versus 0 en 2009 et une sous estimation du nombre de décès collectés par les 3 réseaux (d'après l'enquête DRAMES, en 2008, la méthadone était responsable de 30% des décès en relation avec une substance psychoactive).

Les résultats des enquêtes Oppidum 2008/09 et Opema 2008/09 permettent d'émettre les conclusions suivantes : les sujets sous méthadone gélule sont des patients moins « lourds » (sujets plus âgés avec une meilleure intégration socio-économique), il n'y a pas de cas d'injection / sniff des gélules malgré quelques tentatives, et il ya peu de cas d'obtention illégale.

Le CEIP rapporteur a ainsi proposé :

1. le maintien de la prescription initiale de la méthadone gélule par les médecins exerçant en CSST/CSAPA ou dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.
2. la délégation permanente : non retour du patient en CSST/CSAPA ou dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

3. le renouvellement non restreint

La commission nationale des stupéfiants et psychotropes qui s'est réunie le 29 avril 2010 s'est prononcée en faveur de ces propositions.

3) Expérience du réseau de toxicovigilance concernant les comportements suicidaires et les intoxications pédiatriques par la méthadone :

Le CAPTV de Marseille a présenté les données couvrant la période depuis la commercialisation en France de la gélule (15 avril 2008 et le 15 avril 2010).

Ont été colligés 176 dossiers (15 provenant du réseau de la Pharmacovigilance, 4 du laboratoire et 157 des CAPTV). Pour 17 de ces dossiers, le type de conditionnement de la méthadone n'a pas pu être obtenu (17 intoxications suicidaires). La répartition géographique pour les régions de la France est plutôt inégale : 49 dossiers pour la région Alsace, 29 pour le Nord/Pas de Calais, 16 pour Provence/Côte d'Azur et Rhône/Alpes, 15 pour Pays de la Loire et 12 pour l'Île de France. Les 39 cas restants sont éparpillés dans le reste de la France.

La comparaison des données respectives pour les deux conditionnements a permis d'arriver aux conclusions suivantes :

1. 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.
2. Les profils de gravité sont quasi identiques avec les 2 formes galéniques.
3. Un seul cas d'intoxication pédiatrique grave a été rapporté avec une gélule belge (130 mg).
4. Pendant la seconde année d'enquête, 2 cas pédiatriques avec arrêt respiratoire survenant dans un délai bref, de bonne évolution, ont été rapportés.

4) Présentation du PGR actualisé pour méthadone :

Les risques identifiés/potentiels sont : décès et surdosage, intoxication accidentelle (en particulier chez l'enfant), mésusage (injection), abus, usage détourné et trafic.

Les mesures d'évaluation des risques sont : suivi national par les 3 réseaux de vigilance (Afssaps), renforcement du suivi des vigilances (LBR) et une étude observationnelle prospective (LBR).

Les mesures de minimisation des risques sont les suivantes : pharmaceutiques/galéniques (dos. max. 40mg, gélifiant, blister sécurisé), l'encadrement des conditions de prescription et délivrance, une lettre d'information aux médecins prescripteurs et pharmaciens et une lettre d'information pour les patients.

Pour l'évaluation de l'équivalence thérapeutique: une étude observationnelle post-AMM (le protocole a été validé dans le cadre du PGR initial).

Concernant les conditions de prescription et de délivrance: une enquête auprès des pharmaciens d'officine et 2 enquêtes auprès de médecins (menées par Bouchara Recordati) ont été menées.

Etude observationnelle prospective du passage de la forme sirop à la forme gélule (menée par Bouchara-Recordati):

Jusqu'en février 2010, cette étude observationnelle a inclus 296 patients (400 prévus). Les conclusions étaient : - le passage du sirop à la gélule n'entraîne pas de modifications significatives du score d'Handelsman (un score qui permet de coter le syndrome de manque),

- aucune augmentation de la consommation de substances psychotropes (pas de prises compensatrices) n'a été observée

- l'équivalence thérapeutique des deux formes a été confirmée.

Par ailleurs, une enquête menée auprès de 43 pharmaciens d'officine (Réseau Pharm'addict), concernant 832 patients sous méthadone révèle que 314 (38%) étaient sous méthadone gélule. Parmi ces derniers, 145 (46%) bénéficiaient d'une délégation de prescription (DEL), 2/3 des DEL remontant à plus de 6 mois et ¼ des 27 pharmaciens concernés par une DEL sont en faveur d'une DEL permanente.

Une enquête (par mail, février 2010) a été menée auprès de 109 médecins dont 69% de primo-prescripteurs et 31% de médecins en ville. Dans ce groupe de médecins, 102/109 souhaitent une évolution du cadre de prescription, et plus de 65% sont favorables à une délégation permanente de la prescription des gélules, comme pour le sirop (61% en milieu spécialisé).

Dans le cadre d'un travail de thèse, une enquête a été effectuée auprès de 45 médecins. Environ ¾ des médecins avaient une activité en centre spécialisé, 84% étaient favorables à une délégation permanente et 40% souhaitaient la possibilité du Switch par les médecins de ville.

Une autre enquête a été réalisée auprès des CSST de la région PACA-CEIP Marseille (17 centres ont été contactés, dont 8 ont répondu : 4 d'entre eux avaient des patients en cours de traitement par la méthadone). Deux de ces centres seraient pour le renouvellement annuel et deux pour une délégation permanente.

5) Discussion et conclusion :

A la suite d'une question concernant la sécurisation des blisters comme probable cause de l'ouverture anticipée des blisters à l'origine des prises accidentelles par les enfants, le laboratoire Bouchara a rappelé que la gélule bénéficie d'un blister sécurisé et que par ailleurs, il est à noter la diminution du nombre de cas d'intoxication accidentelle depuis l'introduction du bouchon sécurisé pour la forme sirop.

La commission nationale de pharmacovigilance a approuvé les recommandations du CRPV de Marseille et a voté à l'unanimité sur la proposition suivante :

- maintien de la primo-prescription en CSST/CSAPA ou dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes
- renouvellement non-restreint

IV - ENQUETE SUR LES SCLEROSANTS VEINEUX ET LE RISQUE D'ACCIDENTS ISCHEMIQUES

Nom commercial	Aetoxisclerol®	Trombovar®	Scleremo®
DCI	Lauromacrogol 400 (polidocanol)	Teradécyl sulfate de sodium	Glycérine + alun de chrome
ATC	C05BB02	C05BB04	C05B
Forme pharmaceutique	Solution injectable IV	Solution injectable IV	Solution injectable IV
Classe pharmacologique	Thérapeutique antivariqueuse / médicaments sclérosants pour injection locale		
Procédure d'enregistrement	Nationale	Nationale	Nationale
Titulaire de l'AMM	Kreussler	Kreussler	Therica
Exploitant	Kreussler	Kreussler	Bailleul Biorga

Nom du rapporteur : CRPV de Grenoble

1 – Introduction

Cette enquête fait suite à un point présenté en septembre 2008 (signalement d'un cas d'arrêt cardio-respiratoire et d'un cas d'accident ischémique transitoire (AIT) quelques minutes après l'injection d'Aetoxisclerol® sous forme de mousse). Elle porte sur les effets indésirables ischémiques des sclérosants veineux.

Les sclérosants veineux provoquent un décapage de la paroi endothéliale, une exposition directe du collagène à la suite du décapage, un vasospasme puis une fibrose complète. La veine est alors transformée en cordon fibreux. La destruction endothéliale est dose dépendante.

Trois sclérosants sont disponibles sur le marché : Aetoxisclerol® et Trombovar® qui sont des agents détergents, et Scleremo® qui est un agent osmotique.

Depuis 1997, Aetoxisclerol® et Trombovar® sont utilisés sous forme de mousse. En effet, cette forme a l'intérêt de chasser le sang de la veine : le sclérosant est ainsi directement en contact avec l'endothélium, ce qui permet d'obtenir des résultats probablement équivalents à ceux de la forme liquide en utilisant moins de produit. Cependant, il s'agit d'une utilisation en hors AMM. Il faut noter que des discussions sont en cours entre le laboratoire Kreussler et l'Afssaps afin de mettre la forme mousse d'Aetoxisclerol sur le marché, soit par le biais d'une nouvelle demande, ou, d'une extension de gamme en fonction des contraintes réglementaires.

2 – Méthode

Le rapporteur a analysé les effets indésirables (EI) rapportés en France (base nationale de pharmacovigilance, données du laboratoire), de la littérature et des essais cliniques pour les 3 spécialités.

Les cas retenus sont ceux rapportant : migraines avec aura, scotomes, thrombose artérielle, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, AIT, ischémie cardiaque et arrêt cardiaque. L'objectif était de voir s'il existait un profil de tolérance différent lors de l'utilisation de la forme mousse par rapport à la forme liquide.

3 – Résultats et Discussion

Le nombre de cas rapportés par la notification spontanée et les cas publiés sont présentés dans le tableau ci-après.

		POL				STS				Glycérine Alun de chrome	
		Solution		Mousse		Solution		Mousse		Notif. Litt.	
		Notif.	Litt.	Notif.	Litt.	Notif.	Litt.	Notif.	Litt.		
Troubles neurologiques	AIT, AVC	1	3	0	3	1	0	0	3	1	0
	Migraines, troubles visuels	11	0	7	8	4	0	0	0	4	1
	Autres	10	1	2	0	3	0	0	1	4	0
Troubles cardiaques		6	0	3	1	1	1	0	2	0	1
EI thrombo-emboliques	EP	1	3	0	1	2	1	0	0	0	0
	TVP	2	1	1	1	2	0	0	0	0	0
	Thrombose artérielle périphérique	2	0	0	0	1	6	0	0	2	0
Vascularites		3	0	0	0	1	0	0	0	2	0

POL : Polidocanol

STS : Tétradécyl sulfate de sodium

Notif. : Notification spontanée (nb de cas)

Litt. : Littérature (nb de cas)

Les résultats de tolérance des principales études cliniques (fréquence exprimée en pourcentage de patients) sont présentés dans le tableau ci après :

		POL			STS		Mousse sans précision	Glycérine Alun de chrome
		Liquide	Mousse	Sans précision	Liquide	Mousse		
Troubles neurologiques	AVC AIT						0.1	
	Migraines, troubles visuels		4			0.006, 0.7, 2.6	0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 6	
	Autres	7.5	5.4					
Troubles cardiaques			14			0.06, 0.7	0.7	
EI thrombo-emboliques	EP	0.14		0.06	0.13		0.1, 0.3, 2.8	
	TVP	0.02, 0.14	1, 1.8, 2.1, 2.3	1.1		0.1, 0.3, 0.7	0.2, 0.3, 1, 1.45, 3.2, 5.1, 5.7	
Nécrose cutanée							0.02, 0.03, 2.6	
Références		Hanisch 2004 Conrad, 1955 Rabe 2008	Yamaki 2009 Pascarella 2006 Bergan 2006 Hamel desnos 2007 Morrisson 2006 Rabe 2008 Blaise 2009	Guex 2009	Hobert 1969	Raymon martinbeau 2009 Sica 2005 Tessari 2001 King 2009 Darvall 2010 Chapman Smith 2009	Gillet 2009 Myers 2007 Myers 2008 Bradbury 2009 Sierra 2009 Scadeck 2009 Jia 2007	

Lorsque l'information était disponible, le délai de survenue des troubles neurologiques et cardiaques était de quelques minutes après l'injection.

Le taux de notification des EI (cf tableau ci-dessous) ne peut être estimé qu'en nombre de cas par litre vendu. Cependant, l'intérêt de connaître ce taux est mineur car la proportion de patients recevant la forme mousse est inconnue ainsi que la quantité de liquide épargné par l'utilisation de cette forme. Il faut noter que l'Aetoxisclerol® est plus vendu que le Trombovar® (4 fois plus ces dernières années) et présente 3,5 fois plus d'effets indésirables.

Nom commercial	Aetoxisclerol®	Trombovar®	Scleremo®
DCI	Lauromacrogol 400	Tetradecyl sulfate de sodium	Glycérine et Alun de chrome
Nombre d'EI ischémiques avec le liquide	39	15	13
Nombre d'EI ischémiques avec la mousse	13	0	Sans objet
Nombre d'EI ischémiques total	52	15	13
Taux de notifications par litre vendu	63.10 ⁻⁵	36.10 ⁻⁵	56.10 ⁻⁵

Au niveau pharmacologique, plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- une action vasospastique directe du sclérosant,
- une action vasospastique indirecte du sclérosant par le biais du syndrome de Kounis¹
- un relargage de substances vasoactives endogènes lors de la destruction de l'endothélium.

Les risques encourus sont ainsi :

- des vasospasmes à distance du fait du passage dans la circulation systémique,
- la mise en circulation de débris endothéliaux et plaquettaires avec un effet sur l'hémostase démontré in vitro,
- des vascularites à point de départ local se généralisant secondairement (probable mécanisme immuno-allergique),
- un passage du sclérosant en intra-artériel.

La revue de la littérature a retrouvé quatre cas publiés d'AVC² dont un mettant en cause la forme mousse avec la mise en évidence à l'échographie de particules au niveau carotidien. Deux autres publications rapportent la survenue d'AIT dans les suites de la sclérothérapie. Par ailleurs dans une étude³ portant sur 33 patients il a été mis en évidence la présence de micro-embolies intracardiaques de mousse dans les 15 à 45 minutes suivant la sclérothérapie chez tous les patients. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude⁴ portant sur 45 patients, montrant la présence de micro-embolies cérébraux mis en évidence par le doppler cérébral alors que l'IRM était normale.

Plusieurs mécanismes sont évoqués tels que : migration de microthrombus veineux, vasospasme direct dose dépendant, microembolies d'air avec la forme mousse...

Concernant la mousse, il faut rajouter des risques d'embolies gazeuses veineuses voire artérielles (en fonction du volume et de la vitesse du gaz injecté, de la nature du gaz injecté, de la taille des micelles, de la durée de vie des micelles) et une activation de l'hémostase par les bulles d'air.

Enfin, il faut noter que chez les patients porteurs d'un foramen ovale perméable (FOP) (malformation consistant en un shunt intracardiaque droit gauche responsable d'embols paradoxaux), la présence de bulles dans les cavités cardiaques en échographie ou au doppler transcranien est quasi systématique^{5,6}.

Compte-tenu de la prévalence élevée du FOP (20 à 35%), on devrait observer beaucoup plus d'accidents neurologiques. Il existe plusieurs facteurs explicatifs physiologiques, mais aussi des mesures de prévention primaires efficaces, notamment l'exclusion des patients porteurs d'un FOP avec une symptomatologie clinique après interrogatoire (ayant donné lieu à des migraines, AVC, AIT), et des traitements efficaces,

4 – Conclusions et propositions du rapporteur

Le signal en provenance de la notification spontanée est relativement faible mais réel. Cependant, on retrouve un signal fort en provenance de la littérature. De plus, la chronologie d'apparition est très évocatrice. Ainsi, le risque de complications ischémiques à distance du point d'injection, observé quelle que soit la forme pharmaceutique administrée, peut être considéré comme un effet de classe restant relativement rare. Il demeure difficile de différencier le profil de sécurité entre les formes mousse et liquide. Plusieurs mécanismes en faveur du rôle causal des agents sclérosants ont été évoqués. D'autre part, afin de connaître la nature des éléments arrivant au niveau des cavités cardiaques droites (bulles ? débris endothéliaux ? thrombi ?), une étude échographique du même type que celle de Ceulen *et al.* mais avec des sclérosants sous forme liquide serait à réaliser. Enfin, la littérature et la

¹ Le syndrome de Kounis consiste en un spasme coronaire aigu dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité. Il y aurait un relargage de médiateurs comme les thromboxanes, leucotriènes, tryptase et histamine.

notification ne mettent pas en évidence un effet de dose-dépendance. Cependant, la majorité des auteurs évoquent leur préoccupation d'administrer les doses les plus faibles possibles pour limiter les effets.

En conclusion, le rapporteur propose une harmonisation du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des 3 produits sclérosants basée sur le dernier RCP validé d'Aetoxisclerol®, de l'article de Guex (JMV, 2005) et de la dernière conférence de consensus sur la mousse (Vasa, 2008), notamment la contre-indication chez les porteurs de foramen ovale perméable et symptomatique. Les laboratoires sont favorables à la plupart des modifications des RCP proposées par le rapporteur sauf pour les mentions suivantes en section 4.4 « Mises en garde et précaution d'emploi » du RCP :

- « Après l'injection intraveineuse, il existe une possibilité de passage systémique du produit et/ou de débris cellulaires au niveau de la jonction saphéno-fémorale et du cœur droit, et de passage artériel via un shunt veino-artériel ou intracardiaque »
- « Chez les patients porteurs d'un FOP connu mais asymptomatique, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à glotte fermée pendant les minutes qui suivent l'injection »

Le rapporteur propose également que des études complémentaires soient réalisées i/ pour déterminer la nature des particules circulantes ainsi que leurs effets sur l'hémostase, ii/ sur de plus gros effectifs afin de déterminer la fréquence et la dose dépendance des effets indésirables, et, iii/ pour préciser l'utilité des moyens physiques de prévention des effets indésirables. D'autre part, l'élaboration de recommandations pour de futures études cliniques permettrait de mieux documenter les troubles cardiaques, visuels et les cas de thromboses et une analyse multivariée de la tolérance.

Concernant l'utilisation hors AMM de la forme mousse, le rapporteur souhaite que le vide réglementaire soit rapidement comblé, par exemple par le dépôt d'une AMM spécifique d'un kit mousse qui permettrait d'uniformiser les pratiques sur le terrain et d'avoir une pharmacovigilance identifiée pour cette forme.

Enfin, le rapporteur propose que l'acte de sclérothérapie par mousse soit soumis systématiquement au consentement du patient.

5 – Discussion et Conclusions de la Commission Nationale de Pharmacovigilance :

La discussion a principalement porté sur l'utilisation hors AMM de la forme mousse. Le département de pharmacovigilance a informé la Commission Nationale de la mise à disposition de la forme mousse en Allemagne à la suite d'une extension de gamme en octobre 2009. Par ailleurs, l'association Italienne de phlébologie a reçu un avis positif de l'agence du médicament (AIFA) pour l'utilisation de la forme mousse avec le consentement éclairé du patient.

Au niveau national, une discussion est en cours avec le laboratoire Kreussler depuis plusieurs années.

Pour rappel, le laboratoire Kreussler Pharma, a déposé en 2006 une demande de variation de l'AMM de ses spécialités Aetoxisclerol® visant à ajouter à la rubrique « Posologie et mode d'administration » la mention de l'utilisation du produit sous forme de mousse. Le dossier, s'appuyant principalement sur le rapport de l'ANAES de 2004, ne fournissait pas d'information suffisante en terme i) de qualité pharmaceutique (notamment de standardisation dans la fabrication et la stérilité de la mousse), ii) d'efficacité clinique et de sécurité d'emploi. Un avis défavorable a été émis par l'Afssaps en l'absence de données suffisantes pour établir un rapport bénéfice-risque de la forme mousse comparée avec la forme liquide, seule actuellement autorisée. La firme a proposé de suspendre sa demande initiale jusqu'au dépôt de données cliniques comparatives.

Depuis cet avis défavorable, l'Afssaps a rencontré plusieurs fois le laboratoire Kreussler, en 2008 et 2009 afin de le conseiller aux niveaux scientifique et réglementaire dans son projet de demande d'autorisation d'une forme mousse. L'accent a été mis sur l'importance de disposer :

- de données cliniques d'efficacité (notamment des études d'efficacité de la forme mousse dans les indications revendiquées) et de sécurité d'emploi (cliniques et précliniques) pour l'évaluation du rapport bénéfice-risque de cette nouvelle forme,
- d'un RCP actualisé pour toutes les rubriques,
- et également de disposer d'un dossier pharmaceutique pour l'évaluation de la qualité de la mousse et de sa standardisation.

Un nouveau positionnement du produit en une spécialité spécifique de la forme mousse, avec un conditionnement intégrant le dispositif médical pour la fabrication de la mousse a également été proposé. Un tel « kit » (ampoule d'Aetoxisclerol® + dispositif médical) garantirait en effet une meilleure identification du produit (distinction des spécialités « liquide » et « mousse ») et une meilleure utilisation.

La Commission Nationale s'est prononcée à l'unanimité pour qu'un encadrement réglementaire de cette pratique soit trouvé rapidement.

Par ailleurs, l'avis de la Commission a été sollicité concernant l'ajout en section 4.4 « Mises en garde et précaution d'emploi » du RCP des mentions suivantes:

- « Après l'injection intraveineuse, il existe une possibilité de passage systémique du produit et/ou de débris cellulaires au niveau de la jonction saphéno-fémorale et du cœur droit, et de passage artériel via un shunt veino-artériel ou intracardiaque »

- « Chez les patients porteurs d'un FOP connu mais asymptomatique, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à glotte fermée pendant les minutes qui suivent l'injection »

Résultat du vote : une voix défavorable, 12 abstentions, 7 voix favorables

Les 12 membres qui se sont abstenus, ont jugé que les propositions ci-dessus n'ont pas d'impact sur la prise en charge de la sclérothérapie par les professionnels de santé, et par conséquent, il ne leur paraît pas pertinent de les mentionner dans le RCP.

Addendum:

Il est à souligner que si l'Afssaps peut répondre aux différentes questions et problématiques de la firme quant à leur projet de développement d'une forme mousse d'Aetoxisclérol, elle ne peut se substituer à celle-ci quant à sa décision de déposer ou non une nouvelle demande voire une demande de modification d'AMM. Ainsi, l'encadrement réglementaire de cette pratique par le biais de l'AMM ne pourra se faire sans une demande formelle du laboratoire titulaire de l'AMM auprès de l'Afssaps.

2 Forlee MV. Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. J Vas Surg 2006

3 Ceulen et Vernooy, Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins. NEJM, 2008

4 Rush JE, Wright DD. More on microembolism and foam sclerotherapy. NEJM 2008. 359; 6:656-7.

5 Morrisson, J Vasc Surg 2006

6 Gibson, Congres ACP 2008

V - QUESTION DIVERSES :

Le département de pharmacovigilance a présenté un retour de la réévaluation européenne du risque concernant le risque cutané associé aux formulations de kétoprofène destinées à une application cutanée et commercialisées en Europe.

Les rapports du Rapporteur (FR) et de la République Tchèque (Co-Rapporteur) ont été présentés au Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) du mois de Mai 2010. Après une longue discussion et un vote de tendance ne permettant pas de conclure, et face à de nouvelles questions soulevées par le CHMP, une nouvelle liste de questions a été élaborée et adressée aux firmes concernées. Les nouveaux rapports des Rapporteur et Co-Rapporteur devraient être présentés à la réunion du CHMP de juillet 2010 où une opinion sur ce dossier devra être rendue.