

Saint-Denis, le 24 mars 2009

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 27 janvier 2009

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme KREFT-JAIS (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme AUTRET-LECA
Mme BAGHERI-CHARABIANI (suppléante de M. ESCHALIER)
Mme BAVOUX (suppléante de M. ANDREJAK)
M. BERNARD
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
Mme DELARRE DE LA DORIE-LEROY (suppléante de M. ANDRES)
M. GALEZOWSKI
M. GIROUD
M. JACQUES
Mme JOUAN-FLAHAULT
Mme LEMER-MALLE
M. LIEVRE
Mme LILLO-LE LOUET
Mme LOBATO DE FARIA
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de Mme FOURRIER-REGLAT)
M. POLACK (suppléant de M. BONNETERRE)
M. RATINEY
M. SADEG (suppléant de Mme JOLLIET)
M. SAINT-PIERRE
M. SAVIUC
M. SMADJA
M. VIAL
M. VIOLIN (suppléant de M. FARINOTTI)
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Experts présents :

Mme DUGAST
Mme JOLIMOY
Mme LEBELLER
Mme PERAULT-POCHAT
Mme VARON

LABORATOIRES :

WYETH LEDERLE VACCINES : Suivi national des effets indésirables de Prévnar® (vaccin pneumococcique heptavalent)

BMS : Enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de complications neurologiques graves (paraplégies, tétraplégies, infarctus cérébral) rapportées après infiltration locale de corticoïdes

DAIICHI-SANKYO : Enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de complications neurologiques graves (paraplégies, tétraplégies, infarctus cérébral) rapportées après infiltration locale de corticoïdes

PFIZER : Enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de complications neurologiques graves (paraplégies, tétraplégies, infarctus cérébral) rapportées après infiltration locale de corticoïdes

SANOFI AVENTIS : Enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de complications neurologiques graves (paraplégies, tétraplégies, infarctus cérébral) rapportées après infiltration locale de corticoïdes

SCHERING-PLOUGH : Enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de complications neurologiques graves (paraplégies, tétraplégies, infarctus cérébral) rapportées après infiltration locale de corticoïdes

SERB : Enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de complications neurologiques graves (paraplégies, tétraplégies, infarctus cérébral) rapportées après infiltration locale de corticoïdes

SIGMA TAU France : Enquête officielle de pharmacovigilance sur les cas de complications neurologiques graves (paraplégies, tétraplégies, infarctus cérébral) rapportées après infiltration locale de corticoïdes

BMS : Enquête relative aux réactions d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine

DEBIOCLINIC SA : Enquête relative aux réactions d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine

EBEWE PHARMA : Enquête relative aux réactions d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine

NORDIC PHARMA: Enquête relative aux réactions d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine

SANDOZ: Enquête relative aux réactions d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine

SANOFI AVENTIS : Enquête relative aux réactions d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine

TEVA CLASSICS: Enquête relative aux réactions d'hypersensibilité immédiate aux sels de platine

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt important concernant deux points à l'ordre du jour (les glucocorticoïdes et les sels de platine) a été déclarée et évaluée préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Monsieur Alain SAINT-PIERRE (membre suppléant du représentant de l'Académie nationale de Pharmacie), ayant déclaré des liens durables avec le laboratoire Sanofi-Aventis, a quitté la séance lors du traitement des dossiers concernés.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DU 25/11/2008.....	6
II – SUIVI NATIONAL DES EFFETS INDESIRABLES DE PREVENAR®(VACCIN PNEUMOCOCCIQUE HEPTAVALENT).....	7
III - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LES CAS DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES GRAVES (PARAPLEGIE, TETRAPLEGIE, INFARCTUS CEREBRAL) RAPPORTEES APRES INFILTRATIONS LOCALES DE CORTICOÏDES	10
IV - ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE : REACTIONS ANAPHYLACTOÏDES ET ANAPHYLACTIQUES GRAVES SURVENUES PENDANT ET JUSQU'A 24 HEURES APRES LA PERFUSION D'UN SEL DE PLATINE.....	13

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DU 25/11/2008

Le compte-rendu de la séance du 25 novembre 2008 a été adopté avec la modification suivante :

IV- Suivi national d'Arixtra® (fondaparinux)- données actualisées :

Page 20 : Ligne 15 : Remplacer « un dosage systématique... » Par « si un dosage systématique... »

Par ailleurs, lors de la réunion du 25 novembre le quorum n'étant pas réuni, le vote a été reporté à la CNPV du 27 janvier 2009.

Les propositions du rapporteur relatives à Arixtra® sont :

- Transmettre le rapport du suivi national de pharmacovigilance à l'état membre rapporteur (Suède) ainsi qu'au groupe européen de pharmacovigilance (PhVWP) afin de les tenir informés des données de tolérance d'Arixtra® au niveau national.
- Mener une réflexion sur une éventuelle reclassification de l'Arixtra® en HTBPM ainsi que sur l'élaboration de recommandations sur la prévention et la prise en charge du risque hémorragique chez les patients à risque.
- Publier les résultats de cette enquête.

Conclusion de la commission :

Lors de la réunion du 27 janvier 2009, les membres de la commission nationale se sont prononcés favorablement aux propositions du rapporteur (19 voix pour, 2 abstentions et 0 contre).

II – SUIVI NATIONAL DES EFFETS INDESIRABLES DE PREVENAR® (VACCIN PNEUMOCOCCIQUE HEPTAVALENT) (CRPV Tours)

La Commission Nationale de Pharmacovigilance a examiné :

- le bilan des notifications nationales graves rapportées lors de l'administration du vaccin Prevenar® entre le 1^{er} octobre 2004 et le 31 décembre 2007. Ce bilan fait suite à celui qui avait été présenté à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 novembre 2005 et qui concernait un suivi national de pharmacovigilance mené entre le 28 février 2003 et le 30 septembre 2004 (CRPV Tours) ;
- L'évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque (méningites et bactériémies) et de la couverture sérotypique du Prevenar® en fonction de l'âge entre 2002 et 2007 (Centre National de Référence des Pneumocoques) ;

Historique

A la suite de l'avis rendu par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) du 14 septembre 2001 relatif à la vaccination des enfants par le vaccin conjugué pneumococcique heptavalent Prévenar®, l'Afssaps a confié au CRPV de Tours le suivi national intensif de pharmacovigilance relatif à ce vaccin. L'objectif de ce suivi était de détecter les effets indésirables non identifiés pouvant modifier le rapport bénéfice/risque du Prévenar®. L'ensemble des pédiatres libéraux français ont été sollicités afin de notifier systématiquement durant 19 mois (28 février 2003 – 30 septembre 2004) tout effet indésirable grave et/ou inattendu postvaccinal.

Le 29 novembre 2005, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a pris connaissance des résultats du suivi national intensif de pharmacovigilance portant sur les cas de pharmacovigilance notifiés au réseau national des CRPV et à la firme entre le 2 avril 2001 (date de commercialisation de Prévenar® en France) et le 30 septembre 2004. Le procès-verbal de cette Commission relatif aux résultats du bilan intensif et du suivi habituel à partir des données incluses dans la base nationale de pharmacovigilance et des données de la firme, est disponible sur le site de l'Afssaps.

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/e4d6ce69e3eb8623c71f332debe6af8b.pdf

Bilan des notifications nationales graves rapportées au décours de l'administration du vaccin Prevenar® entre le 1^{er} octobre 2004 et le 31 décembre 2007 (E. Autret-Leca, CRPV Tours)

L'analyse de tous les effets indésirables (EI) graves rapportés au réseau national des CRPV ou au laboratoire Wyeth durant les 39 mois de suivi montre un total de 221 réactions postvaccinales pour plus de 7,8 millions de doses vendues, parmi lesquelles il est à noter des méningites à pneumocoque (19%), des convulsions (12%) et de la fièvre (9%).

Par ailleurs, 11 cas de mort subite (4,9%, pour une fréquence attendue de 48,1/100 000), 10 cas de purpura thrombopénique (4,5%), 6 cas de purpura vasculaire (2,7%) et 4 cas de maladie de Kawasaki (1,8%) ont été également rapportés. Dans les 8 cas de mort subite sur les 11 cas où l'information était connue, Prévenar® était administré avec un autre vaccin.

Sur les 60 cas d'infections invasives à pneumocoques (dont 4 attribuées à un échec), il y avait 43 cas de méningites, 11 cas de pneumopathies, 5 cas de bactériémies et un cas d'arthrite. Dans 32 de ces cas, le sérotype était connu et non inclus dans le vaccin : 12 cas sur 32 concernaient le sérotype 19 A.

Sur l'ensemble de ces EI, Prévenar® était le seul médicament suspect dans 37% des cas.

L'âge médian des enfants était de 6 mois (extrêmes 1- 108) et non précisé dans 4 cas. Les enfants étaient de sexe masculin dans 116 cas (52,4%), de sexe féminin dans 101 cas (45,8%) et non précisé dans 4 cas (1,8%).

L'EI a récidivé lors d'une injection suivante dans 6 cas (mais nous ignorons le nombre de réadministrations) : il s'agissait d'apnée (1), de convulsion fébrile (1), de fièvre (2), de bronchiolite (1) et d'œdème localisé (1).

L'évolution (mort subite exclue) était une guérison dans 147 cas (70%), des séquelles dans 15 cas (7.1%), 12 cas de décès (5.7%). L'évolution était inconnue dans 36 cas (17%). Les 12 décès concernaient une complication d'une infection invasive à pneumocoque (11) et un choc (1). Les 15 cas de séquelles étaient des séquelles auditives (4),

neurologiques (4), auditive et neurologique (1), un retard psychomoteur (3) et une boiterie (1). Dans deux cas, le type de séquelles n'était pas précisé.

Discussion

L'incidence de certains effets graves rapportés (mort subite, maladie de Kawasaki, purpura vasculaire) est similaire sur les deux périodes de suivi de même méthodologie (le suivi intensif ayant une méthodologie différente). Toutefois, le nombre de morts subites notifiées avec Prévenar® est inférieur au nombre attendu en France chez l'enfant de moins de un an (48,1/100 000).

Compte tenu de l'incidence de la maladie de Kawasaki en Grande-Bretagne (estimée à 1,5 cas/100 000 enfants), les 4 cas supplémentaires colligés ne permettent pas de confirmer le signal identifié lors de la période précédente de cette étude.

L'incidence de notification du purpura vasculaire est stable (0.07 [0.02 – 0.15]). Il est à noter que cet effet indésirable est rapporté dans les données post-commercialisation aux USA avec 7 vascularites associées à Prévenar®¹.

L'incidence de notification des purpuras thrombopéniques, tout en restant très basse, semble être en augmentation passant de 0.05 [0.001-0.26] à 0.13 [0.06-0.22]. Elle pourrait constituer un signal dans la mesure où Prévenar® n'était associé au ROR Vax® que dans un cas, que le délai médian de survenue (1 – 20 jours) est très compatible avec le rôle du médicament et que cet effet est potentiellement grave.

Enfin, l'incidence de notification des infections invasives à pneumocoques a légèrement augmenté, passant ainsi de 0.59 [0.36-0.8] à 0.76 [0.58-0.98]. Cette augmentation concerne également les échecs du Prévenar® (sérotypage vaccinal confirmé en dépit d'une vaccination complète) absents dans la période précédente de l'étude. Toutefois, en raison des différences entre la durée des deux périodes de suivi et de la couverture vaccinale en France, la comparaison relative aux échecs présente des limites.

Par ailleurs, le nombre élevé d'infections invasives observées soulève le problème de l'émergence d'infections par des souches de pneumocoque non inclus dans Prévenar®. En effet, la proportion de pneumocoque de sérotype inclus dans le vaccin a diminué au cours des 3 années de suivi passant de 57% à 26%, tandis que la proportion de sérotype non inclus augmente de 43% à 74%. Ainsi, le sérotype 19A multirésistant non inclus dans le vaccin est identifié 12 fois sur les 32 pneumocoques sérotypés. L'émergence du sérotype 19A est préoccupante dans la mesure où il s'agit d'un pneumocoque virulent qui est souvent mis en cause dans les syndromes hémolytiques et urémiques associés aux infections graves à pneumocoques.

¹ Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Braun MM. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2004;292:1702-10.

Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque (méningites et bactériémies) et de la couverture sérotypique du Prevenar[®] en fonction de l'âge entre 2002 et 2007 (Centre National de Référence des Pneumocoques/CNRP)

Après une diminution observée en 2005, l'incidence des méningites à *S. pneumoniae* chez les enfants de moins de 2 ans semble stable (6,0/ 100 000 en 2006 et en 2007 pour 5,4/ 100 000 en 2005). L'incidence des bactériémies à *S. pneumoniae* chez les enfants de moins de 2 ans a diminué de façon non significative entre 2005 et 2007 (15/ 100 000 en 2007 pour 17,1/ 100 000 en 2005 et 17,5/100 000 en 2006). Chez les enfants au-delà de 2 ans, l'incidence des méningites et des bactériémies est stable entre 2005 et 2007².

Globalement, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué de 36% ($p < 10^{-4}$) chez les enfants âgés de moins de 2 ans entre les années 1998-2002 précédant l'introduction du Prevenar[®] et 2007.

Par ailleurs, les données de surveillance analysées par le CNRP mettent en évidence une modification de la distribution des sérotypes vaccinaux, en majorité de sensibilité diminuée aux Bêta-lactamines, chez l'enfant de moins de 2 ans. Les méningites dues aux sérotypes vaccinaux ont diminué de manière significative passant de 67% en 2001 à 21% en 2007.

L'émergence de souches de remplacement, particulièrement le sérotype 19A de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, représentent 22% (17/77) des méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2007, confirmant ainsi l'évolution de couverture sérotypique vers les sérotypes non vaccinaux telle qu'elle est soulignée dans le suivi national de pharmacovigilance.

Chez l'enfant de 24 à 59 mois, les méningites liées au sérotype 1 sensible aux antibiotiques, ne marquent pas de progression.

Conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance :

Les données actualisées du suivi de pharmacovigilance ne mettent pas en évidence de nouveaux éléments susceptibles de modifier la balance bénéfice/risque du Prevenar[®]. Toutefois, en raison de certains cas de purpura thrombopénique rapportés, le CRPV de Tours soulève l'intérêt d'une étude relative aux purpuras thrombopéniques idiopathiques.

Les membres de la commission nationale ont alors discuté de l'intérêt d'une étude cas-témoins qui permettrait d'évaluer le risque de survenue de purpura thrombopénique lié aux médicaments. L'Afssaps vérifiera si une telle étude est ou non actuellement engagée.

L'émergence d'infections par des souches de pneumocoque non inclus dans Prevenar[®] dont le sérotype 19A et les échecs du Prevenar[®] (4 cas identifiés) sont également soulevés par le rapporteur.

Au vu des données actualisées de pharmacovigilance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a voté à l'unanimité (27 voix) en faveur de l'arrêt du suivi national de pharmacovigilance de Prevenar[®].

²Réseau Epibac -Données épidémiologiques 2007- Institut de Veille Sanitaire (InVS) – Janvier 2009 disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>.

III - ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE SUR LES CAS DE COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES GRAVES (PARAPLEGIE, TETRAPLEGIE, INFARCTUS CEREBRAL) RAPPORTEES APRES INFILTRATIONS LOCALES DE CORTICOIDES

CRPV rapporteur : HEGP

1. Introduction :

A la suite de la notification spontanée d'un cas de paraplégie après infiltration épidurale lombaire de corticoïde, un point de pharmacovigilance sur les cas de paraplégie notifiés après infiltration rachidienne de corticoïdes au niveau lombaire à partir des cas de la base nationale de pharmacovigilance et des données bibliographiques a été présenté au CTPV du 6 mai 2008, puis au groupe de travail Rhumatologie et Antalgie de l'AFSSAPS le 3 juillet 2008. Les résultats de ce point ont motivé la diffusion, début octobre 2008, d'une lettre d'information aux rhumatologues et radiologues et l'ouverture d'une enquête officielle de pharmacovigilance étendue aux cas de tétraplégie et infarctus cérébral rapportés après infiltration au niveau cervical et à l'ensemble des glucocorticoïdes injectables autorisés en France : triamcinolone (Hexatrione® et Kenacort®), acétate de méthylprednisolone (DépoMédrol® 40 mg/ml), bétaméthasone (Célestène® 4 mg/ml, Célestène chronodose® 5.70 mg/ml et Diprostène®), phosphate sodique de Dexaméthasone Merck®, Méthylprednisolone Merck®, Solumédrol®, Hydrocortisone®. En France, seuls l'Altim® (cortivazol) et l'Hydrocortancyl® 2,5% (prednisolone) possèdent une AMM pour la voie épidurale dans l'indication des radiculalgies. L'Hydrocortancyl® 2,5% est aussi indiqué par voie intradurale pour les radiculalgies en cas d'échec des autres traitements.

2. Matériel et méthode :

Les cas notifiés spontanément aux CRPV et aux laboratoires pharmaceutiques ont été recensés depuis la date de commercialisation en France des différentes spécialités jusqu'au 14/08/08 (à l'exception de deux cas d'évolution fatale déclarés en septembre et novembre 2008 mais survenus respectivement en avril 2008 et en décembre 2007). Un avis spécialisé a été demandé à 3 cliniciens (rhumatologue, neurologue et radiologue ostéo-articulaire). L'évaluation de l'exposition en France a été réalisée en demandant le nombre d'actes en 2007 à la Direction déléguée à la Gestion et l'Organisation des Soins de la CNAMTS et les données du PMSI à l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation à partir des codes de la classification commune des actes médicaux correspondant aux actes d'infiltration rachidienne de corticoïde. L'AFSSAPS a fourni les chiffres de prescription de la base EPPM (échantillon permanent de prescriptions médicales) et les laboratoires pharmaceutiques ont transmis leurs chiffres de vente.

3. Résultats :

3.1. Les cas :

Avec l'Hydrocortancyl®, les données françaises de notification spontanée permettent de retenir :

- au niveau lombaire,
 - o 3 cas d'infarctus médullaire à l'origine d'une paraplégie ou d'une monoplégie après une infiltration foraminale radioguidée,
 - o 1 cas de paraplégie avec infarctus médullaire après administration épidurale mais pour lequel un rôle de la hernie discale ne peut être formellement éliminé,
 - o 1 cas de paraplégie avec infarctus médullaire après administration en articulaire postérieure sans injection préalable de produit de contraste.

Prenant en compte ces résultats, les réserves concernant le cas par voie épidurale et celui par voie interapophysaire, ainsi que les données issues de la littérature, la voie foraminale pourrait comporter, en dépit du radioguidage, un risque plus important de complication neurologique sévère. Quatre de ces 5 patients ont un antécédent de chirurgie du rachis lombaire (laminectomie ± arthrolyse). Il pourrait s'agir d'un simple biais de recrutement, mais la fréquence des antécédents chirurgicaux doit faire poser la question de remaniements locaux (néovascularisation, synéchies...) pouvant favoriser une atteinte vasculaire.

Ces cas sont graves, entraînant hospitalisation et persistance de séquelles.

- au niveau cervical :
 - o un infarctus médullaire avec tétraplégie,
 - o 3 infarctus cérébraux dont deux d'évolution fatale.

Avec les autres glucocorticoïdes, aucun cas n'a été retenu sur le territoire français. Cependant, dans la littérature, la plupart des corticoïdes ont été impliqués dans l'apparition de paralysie : triamcinolone, méthyprednisolone, bétaméthasone. On ne peut affirmer qu'aucun cas ne peut survenir avec l'Altim®.

3.2. Hypothèse physiopathologique :

Le principal mécanisme retenu pour expliquer ces complications neurologiques est une atteinte vasculaire résultant d'une occlusion d'une artère à destinée médullaire cheminant à proximité ou accompagnant la racine nerveuse dans le trou de conjugaison.

3.3. Données d'exposition :

A partir des données de la CNAMTS en 2007, le taux de notification est de 4 / 533 763 actes soit 0.07 / 10 000 actes. Selon les données EPPM, le taux de notification varie en fonction du temps avec une moyenne de 2.8 cas rapportés pour 100 000 prescriptions d'Hydrocortancyl®, et avec une série de cas concentrés sur 2007-2008 donnant lieu à un taux de notification de 8 / 100 000 prescriptions d'Hydrocortancyl®.

L'ensemble des données (CNAMTS, EPPM, Chiffres de vente) confirme une plus grande utilisation de l'Altim® que de l'Hydrocortancyl®.

D'après les données de la CNAMTS, la voie foraminale ne représenterait que 10% des actes, alors que cette voie est retrouvée dans 3 cas /5 au niveau lombaire.

De plus, d'après les données EPPM, les infiltrations en cervical seraient vraisemblablement moins fréquentes qu'en lombaire, ce qui conduirait à une fréquence de notification supérieure au niveau cervical. Enfin, les complications neurologiques ne résultent pas d'un mésusage, mais les données de l'EPPM et de la CNAMTS indiquent des prescriptions de glucocorticoïdes non indiquées par cette voie d'administration.

4. Conclusions du rapporteur :

Le rapporteur propose :

- D'informer les prescripteurs et les cliniciens réalisant cet acte de la possibilité de survenue d'atteinte neurologique grave. Le point de pharmacovigilance présenté en mai 2008 a déjà donné lieu à une information des rhumatologues et radiologues susceptibles de pratiquer ce type d'injection en France. Cependant la gravité des cas rapportés par voie cervicale (deux décès) peut être susceptible de motiver une nouvelle information des cliniciens.
- D'informer leurs patients des principaux effets indésirables avant la procédure
- De modifier le résumé des caractéristiques des deux produits indiqués en France dans cette indication en mentionnant les effets indésirables spécifiques à la voie épidurale dans les RCP d'Hydrocortancyl® et d'Altim® :
 - o les plus fréquents tels que les céphalées, la recrudescence des douleurs,
 - o et les plus graves tels que les paralysies, les infarctus cérébraux, en mentionnant le risque « accru » de la voie foraminale et le facteur de risque que semble constituer l'antécédent de chirurgie locale du rachis, pour le niveau lombaire ainsi que la gravité des cas en cervical, mais aussi les hématomes (accompagnés au chapitre « Mises en garde et Précautions d'emploi » d'une recommandation de pratiquer systématiquement un bilan d'hémostase avant chaque acte et de rechercher la prise de médicaments modifiant l'hémostase avec un renvoi aux chapitre « Contre-indication »),
 - o et si nécessaire, après avis des spécialistes, d'autres effets indésirables ex : flush facial, nausées, vomissements...
- D'ajouter une mise en garde pour limiter le mésusage soulignant que la voie épidurale n'est pas recommandée pour tous les glucocorticoïdes ayant une AMM pour l'usage local en rhumatologie.
- De constituer un groupe ad hoc afin de :
 - o revoir les indications précises de ces infiltrations, à partir de la réévaluation des données d'efficacité, en recherchant une éventuelle différence d'efficacité entre l'Altim® et l'Hydrocortancyl® et en prenant en compte :
 - pour le niveau lombaire : un risque éventuellement accru par voie foraminale et en présence d'antécédents chirurgicaux,
 - pour le niveau cervical : la gravité des complications rapportées (avec une fréquence éventuellement plus importante que par voie lombaire).
 - o recommander des précautions ou d'encadrer la technique d'administration (standardisation, maîtrise de la technique, choix de l'imagerie).

5. Discussion :

Les laboratoires titulaires d'AMM de glucocorticoïdes injectables ont été conviés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance. Ils ont ainsi indiqué qu'ils étaient en plein accord avec les propositions du rapporteur. Un laboratoire souligne qu'il s'agit d'effets indésirables déclarés récemment alors que la commercialisation des glucocorticoïdes injectables est très ancienne (1968 pour Hydrocortancyl® et 1971 pour Altim®).

Il est souligné que les cas rapportés concernent des actes pratiqués sous radioguidage, alors que cette technique apparaît plus sécurisée. Dans ce cadre, l'injection de produit de contraste pourrait augmenter le volume injecté.

Concernant le mésusage, la Commission a souhaité que la mise en garde pour tous les glucocorticoïdes ayant une AMM pour l'usage local en rhumatologie mentionne que le glucocorticoïde « n'est pas indiqué » à la place de « n'est pas recommandé » par voie épidurale.

La Commission a été informée de la constitution du groupe *ad hoc*, composé de rhumatologues, neurologues, radiologues, anesthésistes et de pharmacovigilants. La première réunion de ce groupe aura lieu le 5 février 2009.

6. Conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance :

Les conclusions du rapporteur ont été approuvées à l'unanimité par la Commission nationale et seront soumises au groupe *ad hoc*, ainsi que des propositions de libellés pour le RCP.

IV - ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE : REACTIONS ANAPHYLACTOÏDES ET ANAPHYLACTIQUES GRAVES SURVENUES PENDANT ET JUSQU'A 24 HEURES APRES LA PERFUSION D'UN SEL DE PLATINE

Le CRPV de Dijon présente les résultats d'une enquête de pharmacovigilance relative aux réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques graves survenues pendant et jusqu'à 24 heures après la perfusion d'un sel de platine.

Ces résultats ont fait l'objet d'une présentation au comité technique de pharmacovigilance du 7 octobre 2008.

1. Introduction :

A la suite d'un point sur les hypersensibilités (HS) de type I aux sels de platine effectué au comité technique de pharmacovigilance du 6 juin 2006, une enquête nationale de pharmacovigilance relative aux « Réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques graves survenues pendant et jusqu'à 24 heures après la perfusion d'un sel de platine » a été ouverte le 3 octobre 2006.

Les sels de platine sont des agents alkylants dérivés du platine. Trois sels de platine sont commercialisés en France: cisplatine (Cisplatyl®), carboplatine (Paraplatine®) et oxaliplatine (Eloxatine®) ainsi que les génériques associés.

Lors de la mise en enquête en octobre 2006, les génériques de l'oxaliplatine n'étaient pas commercialisés et n'ont ainsi pas été intégrés dans cette enquête.

2. Méthodologie :

Les laboratoires commercialisant un sel de platine ont transmis tous les cas de réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques graves rapportés en France et portés à leur connaissance.

Une recherche bibliographique a également été réalisée.

Les effets indésirables suivants ont été recherchés: allergie, allergie aggravée, anaphylaxie, choc anaphylactique, collapsus transitoire, décès, œdème de Quincke, réaction allergique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, sensation de malaise, urticaire, bronchospasme, hypertension artérielle, douleurs abdominales.

Chaque observation a été revue afin d'éliminer les effets ne correspondant pas aux critères de l'enquête (cas étrangers, délai de survenue > 24 heures, autre médicament imputable, autre diagnostic retenu, doublon...).

3. Résultats et discussions :

284 des 410 observations transmises par les laboratoires ont été retenues pour l'analyse. La moitié des cas analysés (144 cas) correspondent à des cas notifiés aux CRPV :

- L'âge moyen des patients est proche pour les trois médicaments et correspond à celui de survenue de tumeurs de l'ovaire et du côlon (principales indications). Bien qu'un certain nombre de facteurs de risque soit décrit dans la littérature (allergie médicamenteuse, atopie, tabagisme lors d'exposition professionnelle, ethnie en Asie), peu d'informations sont retrouvées dans les observations analysées.

- Protocoles de chimiothérapie concernés :

- 38 patients (13%) recevaient le sel de platine en monothérapie ou bien associé à des traitements dont la responsabilité dans la survenue de l'HS était exclue.

- 29 cas (10%) sont survenus au cours d'une première ligne (L1) de traitement

- 67 patients (23%) avaient déjà reçu des sels de platine

- Le cycle de survenue des hypersensibilités aux sels de platine se situe aux alentours du 6^{ème} cycle. Lors de la reprise de traitement par sel de platine, la réaction survient préférentiellement vers le 3^{ème} cycle. Ces données correspondent à celles retrouvées dans la littérature.

- Délai d'apparition au sein du cycle de chimiothérapie : 75% des réactions surviennent pendant la perfusion ou en fin de perfusion.

- Les effets indésirables ont été classés selon les critères de sévérité de Ring et Messmer¹ : dans 15% des cas, seule une atteinte cutanée isolée (grade I) a été rapportée et 30% des cas correspondaient à des symptômes modérés d'hypersensibilité (grade II).

Parmi les patients ayant présenté un facteur de sévérité (grade III et IV), dix sept patients (6%) ont présenté un arrêt cardio-respiratoire.

- Dans la majorité des cas, l'évolution était favorable sous traitement symptomatique. Quatre décès sont rapportés.

- Réadministration :

- Avec le même sel de platine : Parmi les 284 dossiers, 78 patients (27%) ont présenté une réadministration positive du même sel de platine. Neuf patients (3%) n'ont pas eu de réaction lors de la réadministration.

- Avec un autre sel de platine : Sept patients de l'enquête ont été traités par un autre sel de platine. Trois d'entre eux ont à nouveau présenté des symptômes d'HS, deux n'ont pas fait de réaction et les autres cas n'ont pas de suivi.

- Tests cutanés : le diagnostic d'hypersensibilité a été confirmé par des tests cutanés chez 3 des 4 patients.

- Les protocoles d'induction de tolérance aux sels de platine consistent en une administration de doses progressivement croissantes jusqu'à une dose cumulée thérapeutique obtenue en plusieurs heures. Cette technique est envisagée lorsque la réaction d'hypersensibilité au médicament constitue une impasse thérapeutique en l'absence d'alternative.

4. Conclusions du comité technique du 7 octobre 2008 :

A vu des données de cette enquête, les membres du comité technique de pharmacovigilance ont noté que l'hypersensibilité est un effet indésirable de classe, fréquent, potentiellement sévère (décès rapportés) et qui survient le plus souvent pendant la perfusion. La possibilité de réactions croisées entre les sels de platine est également soulignée.

Ainsi, le comité technique était favorable aux modifications des sections 4.3 (contre-indications), 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) et 4.8 (effets indésirables) des RCPs afin d'intégrer les informations relatives à ces effets indésirables.

5. Conclusions et propositions du rapporteur :

Le CRPV rapporteur propose que soit modifiés les RCPs des trois sels de platine (princeps + génériques):

→ Section 4.3 « contre-indication » :

Une mention spécifique à chaque sel de platine est ajoutée :

« Hypersensibilité au cisplatine » pour le cisplatine

« Hypersensibilité au carboplatine » pour le carboplatine

« Antécédent d'hypersensibilité à l'oxaliplatine » pour l'oxaliplatine

→ Section 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » :

Un libellé commun est proposé « En cas d'apparition de manifestations de type anaphylactique ou anaphylactoïde, interrompre immédiatement la perfusion et entreprendre un traitement symptomatique approprié. La réadministration de (sel de platine) chez ces patients est contre-indiquée (cf. 4.3). Des réactions croisées, parfois fatales, ont été rapportées entre les sels de platine ».

→ En section 4.8 « effets indésirables » :

Un libellé commun pour le **carboplatine** et le **cisplatine** est proposé : « Des réactions de type anaphylactique ou anaphylactoïde, parfois fatales, peuvent survenir, le plus souvent pendant la perfusion: œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension, urticaire, choc anaphylactique, bronchospasme »

Concernant l'**oxaliplatine**, le libellé proposé est le suivant : « Très fréquents : allergie/réactions allergiques, survenant le plus souvent pendant la perfusion, parfois fatales (réactions allergiques fréquentes telles que rash

¹ **Classification de Ring et Messmer :**

I : Erythème généralisé, urticaire étendue, œdème face/muqueuse

II : Atteinte cutanée, nausées à distance, toux, dyspnée, tachycardie >30%, hypotension

III : Atteinte cutanée, vomissements, diarrhées, bronchospasme, cyanose, choc (Pas < 80 mmHg, FC > 100 min⁻¹)

IV : Atteinte cutanée, digestive, respiratoire, arrêt respiratoire, arrêt circulatoire

cutané, en particulier urticaire, conjonctivite, rhinite. Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes fréquentes incluant bronchospasme, angioedème, hypotension et choc anaphylactique) »

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

Les laboratoires commercialisant un ou plusieurs sel(s) de platine ont été conviés à la présentation de cette enquête nationale. Ils se sont alors prononcés favorablement sur les modifications des RCPs des sels de platine telles qu'elles sont proposées par le rapporteur.

Les membres de la commission ont soulevé la question des tests cutanés qui permettraient de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une hypersensibilité. Toutefois, le rapporteur a précisé que ces tests ne peuvent pas être recommandés (tests non validés et non disponibles sur tout le territoire), ni mentionnés dans le RCP.

Les membres de la commission nationale se sont prononcés par vote à main levée (21 voix pour, 0 contre et 3 abstentions) en faveur des propositions du rapporteur.