

Saint-Denis, le 20 mai 2008

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 25 mars 2008

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme BOUXIN-METRO (représentante de l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentante de la Direction Générale de la Santé)
Mme KREFT-JAIS (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
M. ANDREJAK
Mme AUTRET-LECA
Mme BAGHERI-CHARABIANI (suppléante de M. ESCHALIER)
M. BERNARD
M. BONNETERRE
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
Mme FOURRIER-REGLAT
M. GALEZOWSKI
M. GOULLE (suppléant de M. GIROUD)
M. JACQUES
Mme JOLLIET
Mme JOUAN-FLAHAULT
M. LIEVRE
Mme LILLO-LELOUET
M. QUESTEL
M. SANTINI
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. SMADJA
M. VIAL
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Laboratoires :

ALCON :	Enquête officielle sur les effets indésirables des collyres mydriatiques atropiniques chez des patients à risque (sujet âgé et enfant)
ASTELLAS :	Enquête officielle sur les effets indésirables de PROTOPIC® (tacrolimus)
BOUCHARA RECORDATI	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
EUROPHTA	Enquête officielle sur les effets indésirables des collyres mydriatiques atropiniques chez des patients à risque (sujet âgé et enfant)
GSK SANTE GRAND PUBLIC	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
JOLLY JATEL	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
MC NEIL SGP	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
NOVARTIS	Enquête officielle sur les effets indésirables des collyres mydriatiques atropiniques chez des patients à risque (sujet âgé et enfant)
RECKITT BENCKISER	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
SANDOZ	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
SANOFI AVENTIS	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
SCHERING PLOUGH	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
THEA	Enquête officielle sur les effets indésirables des collyres mydriatiques atropiniques chez des patients à risque (sujet âgé et enfant)
URGO	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
WYETH	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)
ZAMBON	Enquête officielle relative aux effets indésirables des vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants de la sphère ORL (voie orale et nasale)

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt important, susceptible de faire obstacle à la participation des experts à la délibération, n'a été identifiée, ni déclarée, au cours de la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2008.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 29 JANVIER 2008	4
II - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DES COLLYRES MYDRIATIQUES ATROPINIQUES CHEZ DES PATIENTS A RISQUE (SUJET AGE ET ENFANT).....	5
III - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES ET CARDIOVASCULAIRES DES VASOCONSTRICTEURS UTILISES COMME DECONGESTIONNANTS DE LA SPHERE ORL (VOIE ORALE ET NASALE)	10
IV – SUIVI NATIONAL SUR LE RISQUE A LONG TERME DE CANCER SOUS PROTOPIC® 0,03% ET 0 ,1% POMMADE (TACROLIMUS)	15
V - ETUDE EMIR (EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS : INCIDENCE ET RISQUE) SUR LES HOSPITALISATIONS LIEES A UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX	20

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SEANCE DU 29 JANVIER 2008

Le compte rendu de la séance du 29 janvier 2008 a été adopté sans modification.

II - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DES COLLYRES MYDRIATIQUES ATROPINIQUES CHEZ DES PATIENTS A RISQUE (SUJET AGE ET ENFANT)

1 – Introduction

Nom du rapporteur : CRPV de Paris Cochin Saint Vincent de Paul

Date(s) de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 05 avril 2005 et 04 décembre 2007

Le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Paris Cochin Saint Vincent de Paul a été interrogé par un neuropédiatre à propos des risques liés à l'utilisation du cyclopentolate collyre chez l'enfant et de sa toxicité par rapport aux autres collyres atropiniques. Ce médecin avait été interrogé à propos d'un état de mal convulsif, d'évolution fatale chez une petite fille après l'administration de 3 gouttes dans chaque œil de cyclopentolate à 1 % (il s'agissait d'un cas étranger). Un surdosage avait été évoqué. Le CRPV de Cochin Saint Vincent de Paul a fait un point en avril 2005 sur les effets indésirables des collyres mydriatiques atropiniques chez les patients à risque (sujets âgés et enfants).

Une enquête officielle a été décidée avec avis d'experts sur les habitudes de prescription, et en vue d'une réflexion sur le futur des collyres d'atropine et sur l'harmonisation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les collyres mydriatiques atropiniques ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les années 1980 et sont tous enregistrés en procédure nationale. Ils sont utilisés à visée diagnostique : mydriase, ou thérapeutique : cycloplégie (paralyse de l'accommodation).

2 – Comparaison de différents collyres mydriatiques atropiniques

A) ATROPINE

En France, il existe des collyres d'atropine à :

- 0,3% : indications chez le nourrisson de moins de 2 ans ;
- 0,5% : indications entre 2 ans et 8 ou 12 ans ;
- 1% : indications après 8 ou 12 ans. Le collyre à 1% est fortement déconseillé chez l'enfant de moins de 8 ou 12 ans.

Les spécialités sont :

- Atropine Alcon® 0,3%, 0,5%, 1% : en flacons de 10 mL ;
- Sulfate d'Atropine Euroпта® à 0,3% : en flacons de 10 mL ;
- Atropine Faure® 1% (laboratoire Euroпта) : en unidoses de 0,4 mL.

Toutes les formes contiennent du phénylmercure comme excipient sauf l'atropine Faure à 1%.

La demi-vie d'élimination est comprise entre 13 et 38 heures. Les disparitions de la mydriase et de la cycloplégie s'effectuent en 7 à 10 jours. L'élimination est mixte : hépatique et rénale

Les effets indésirables de l'atropine chez l'adulte sont fonction de la posologie :

- à 0,5 mg : bradycardie modérée, sécheresse buccale et diminution de la sueur ;
- à 1 mg : sécheresse buccale constante et tachycardie ;
- à 2 mg : tachycardie importante, extrasystoles, troubles de l'accommodation ;
- à 5 mg : les mêmes effets sont observés avec en plus des troubles de la déglutition et d'élocution, une agitation, des céphalées, une rougeur de la peau, des troubles digestifs (constipation) ;
- à 10 mg sont observés en plus : une ataxie, des hallucinations le plus souvent visuelles. A l'excitation fait suite une dépression : coma, voire un décès à partir de 100 mg chez l'adulte. Mais il existe des grandes variations interindividuelles, tout particulièrement chez le sujet âgé et l'enfant : décès possible après l'ingestion de 10 mg. Les formes pharmaceutiques sous forme de flacons exposent à un risque d'accident mortel en cas d'ingestion.

B) CYCLOPENTOLATE

Le collyre Skiacol® à 0,5%, est commercialisé sous forme d'unidoses de 0,5 mL en France par les laboratoires Alcon. Il est contre-indiqué chez le nourrisson de moins d'1 an.

Des formes pharmaceutiques à plus forte concentration (1% et 2%) existent dans plusieurs pays européens et aux Etats-Unis.

La demi-vie d'élimination n'est pas renseignée. L'élimination est due à des estérases. Un déficit en estérases peut entraîner une accumulation. La mydriase dure en moyenne 6 à 24 heures ; le retour d'une accommodation normale peut prendre plusieurs jours mais l'élimination apparaît plus rapide que celle de l'atropine.

C) TROPICAMIDE :

Les spécialités sont Mydriaticum[®] 0,5% (flacons de 10 mL, laboratoire Thea) et Tropicamide Faure[®] 0,5% (unidoses de 0,4 mL, laboratoire Novartis Pharma).

La demi-vie d'élimination est non renseignée. La mydriase dure en moyenne entre 3 et 6 heures. Le retour à une accommodation normale se fait en 6 heures. L'élimination est plus rapide que celle de l'atropine.

En Pédiatrie :

- D'après quelques données publiées¹, chez l'enfant de moins d'un an, le tropicamide apparaît le plus utilisé. L'usage de l'atropine chez l'enfant de moins d'un an est proche de celui du tropicamide. A partir de l'âge de 3 ans, l'usage du cyclopentolate augmente. Pour mémoire, en France, le Skiacol[®] est contre-indiqué chez le nourrisson de moins de 1 an.
- Les chiffres communiqués par les laboratoires ne permettent pas d'évaluer les consommations en pédiatrie. Cependant, la fréquence des effets indésirables est probablement faible bien qu'ils soient sévères
- Quelques études en néonatalogie (prématurés, nouveau-nés à terme) et chez le nourrisson ont réalisé des protocoles avec des microgouttes. Les effets mydriatiques avec les microgouttes semblent comparables à ceux observés avec des gouttes standards, mais les effets systémiques apparaissent moins fréquents pour les auteurs. Etant donné la difficulté pour obtenir un conditionnement permettant de diminuer le volume des gouttes, les auteurs proposent chez le nouveau né, le prématuré et le nourrisson une administration par tubulure de perfusion IV, ce qui ne semble pas très réalisable en pratique.

Un dispositif récemment commercialisé (Mydriaser[®]), associant dans un insert ophtalmique le tropicamide à un vasoconstricteur (phényléphrine), est pour l'instant utilisé uniquement chez l'adulte et en milieu hospitalier. Une utilisation d'un tel dispositif en pédiatrie pourrait être envisagée (certitude de la quantité administrée). Cependant, les modalités pratiques resteraient à définir, compte tenu de la complexité du geste, de la présence d'un corps étranger, de la nécessité d'administration par un spécialiste, de la présence d'un vasoconstricteur puissant, etc. Cette enquête n'a pas inclus cette spécialité comprenant de la phényléphrine.

3 - Résultats : bilan des effets indésirables pour les collyres atropine, cyclopentolate, tropicamide

Le CRPV de Paris Cochin Saint-Vincent de Paul a évalué les observations provenant de la base nationale de pharmacovigilance concernant les collyres d'atropine, cyclopentolate, tropicamide (interrogation depuis la commercialisation jusqu'au 13 mars 2007) et les observations envoyées par les laboratoires (de la commercialisation à fin 2005 ou premier trimestre 2006). Seuls les **effets systémiques** dans les âges extrêmes de la vie (sujets âgés de plus de 75 ans et les enfants) ont été retenus, soit 150 dossiers concernant 133 enfants et 17 personnes âgées de plus de 75 ans.

Au total, **277 effets indésirables systémiques** (pour 150 patients) ont été observés. Les réactions cutanées locales n'ont pas été analysées.

¹ Elibol, Alcelik T, Yuksel N, Caglar Y. The influence of drop size of cyclopentolate, phenylephrine and tropicamide on pupil dilatation and systemic side effects in infants. Acta Ophthalmol. Scand, 1997, 75 : 178-180.

Loewen N, Barry JC. The use of cycloplegic agents. Results of a 1999 survey of German-speaking centers for pediatric ophthalmology and strabology. Strabismus. 2000 Jun;8(2):91-9.

Le passage systémique est important même en suivant une procédure d'administration rigoureuse.

On constate peu de cas rapportés par les laboratoires (32) comparés au nombre de cas rapportés par les CRPV (245).

De plus, les cas rapportés par les CRPV sont plus sévères. On compte 9 « Mises en jeu du pronostic vital ». Ces cas concernent des enfants de moins de 8 ans. Pour 7 des ces cas, il s'agit de nourrissons de moins d'un an la plupart anciens grands prématurés.

Effets indésirables	Total CRPV + laboratoires Age < 8 ans : N= 233	Total CRPV + laboratoires Age 8-15 A N = 17	Total CRPV + laboratoires Age > 75 A N = 27	Total CRPV + laboratoires Pédiatrie et + de 75 ans: N= 277
1- Neuropsychiatrie	N = 94	N = 7	N = 17	N = 118
Coma	1			1
Convulsions, clonies	12	1		13
Equivalent convulsif	10	1		11
Délire, confusions, hallucinations	18	1	13	32
Agitation, excitation	21		2	23
Agressivité	2			2
Troubles du comportement/ personnalité	10			10
Ataxie, troubles de l'équilibre	2	1	2	5
Euphorie	1			1
Somnolence	5			5
Malaise	10	3		13
Tremblements	2			2
2- Rougeur de la face (Aide au diagnostic)	N=37	N=2		N=39
3- Tachycardie (Aide au diagnostic)	N=21		N=2	N=23
4- Sécheresse buccale	N=8		N=1	N=9
5- Troubles urinaires			N=6	N=6
Rétention urinaire-globe vésical			4	5
Polyurie-dysurie			2	2
6- Troubles digestifs	N=23	N=2	N=1	N=26
Occlusion	3			3
Ileus				
Distension abdominale	7			7
Constipation	1		1	2
Nausées/Vomissements/diarrhées	12	2		14
7- Hyperthermie	N=18			N=18
8- Mydriase prolongée	N=27	N=5		N=32
9- HTA	N=1			N=1
10- Troubles respiratoires/Asthme	N=4	N=1		N=5

Globalement, les effets systémiques les plus fréquemment rencontrés et les plus sévères sont neuropsychiatriques : 118 / 277 effets indésirables (EI) rapportés chez des sujets âgés de plus de 75 ans et chez des enfants.

La majorité des effets indésirables concernent des enfants de moins de 4 ans.

La fièvre représente 8% des effets indésirables dans les cas signalés chez les enfants de moins de 8 ans (principalement chez les moins de 4 ans et avec l'atropine). Dans la majorité des cas, la fièvre reste inférieure à 39°C et est associée à une rougeur des pommettes, ce qui aide au diagnostic d'imprégnation atropinique.

Chez les nouveau-nés ou nourrissons anciens prématurés, ce sont les effets digestifs (iléus, occlusion avec passage à la nutrition parentérale pour 5 d'entre eux) qui prédominent.

Les troubles urinaires ne sont retrouvés que chez les sujets de plus de 75 ans.

4 - Informations disponibles : Vidal[®], conditionnements et notices

Les formes de collyre à l'atropine à 0,3% adaptées à la pédiatrie ne sont pas présentes dans le Vidal[®] dans sa version imprimée de 2007, d'où une possibilité de méconnaissance de l'existence de ces formes. Seule l'Atropine Faure[®] à 1% (laboratoire Europhtha), dangereux chez l'enfant, est présente dans le Vidal « papier » 2007 avec une monographie très incomplète. En revanche, plus aucun collyre d'atropine n'apparaît dans le Vidal[®] dans sa version imprimée 2008.

Les points les plus préoccupants à rediscuter pour les monographies sont les suivants :

- en 2008 : absence de monographie de collyre d'atropine dans le Vidal[®] dans sa version imprimée, ce qui majore le risque d'erreur d'usage de ces collyres ;
- dans la plupart des cas, les posologies sont les mêmes quel que soit l'âge et quel que soit le poids, ou alors au mieux à partir de 3 ans jusqu'à l'âge adulte ;
- Il n'existe aucune information claire sur le volume des gouttes, la quantité de principe actif par goutte et par mL ;
- Il y a une absence préoccupante de donnée claire sur l'utilisation chez le nouveau-né ;
- La rubrique « surdosage » est inexistante pour la plupart des monographies.

Les conditionnements sont des flacons de 10 mL pour les atropines Alcon (0,3% ; 0,5%, 1%), atropine Europhtha 0,3% et Mydriaticum[®]. Seules l'Atropine Faure[®] 1% (laboratoire Europhtha) et Skiacol[®] sont en unidoses. Il y a donc d'une part un risque d'ingestion accidentelle et d'autre part un risque de surdosage relatif lors d'administration à visée thérapeutique.

Quant aux notices, celle du sulfate d'atropine Europhtha à 0,3% mentionne que la forme d'atropine collyre à 1% est contre-indiquée chez l'enfant, ce qui n'est pas retrouvé dans le Vidal[®].

5 - Conclusions du Rapporteur

1- Il serait souhaitable que le Vidal[®] inscrive dans sa version imprimée les différentes spécialités contenant de l'atropine : 0,3% - 0,5% - 1 %, et pas exclusivement dans sa version accessible par Internet.

2- Il est indispensable d'harmoniser les RCP des collyres mydriatiques atropiniques et de travailler avec le Groupe de travail de la Commission d'AMM « ophtalmologie » pour les rubriques :

2- composition : concentration en mg/mL (qui complète la dénomination avec la concentration en %) concentration en mg/goutte (même une moyenne pourrait être une information utile)

4- données cliniques :

4-1- indications thérapeutiques : à normaliser

4-2- posologie et mode d'administration : Distinguer indication diagnostique et thérapeutique. Plus spécifiquement en pédiatrie revoir les posologies par tranches d'âges et donner des posologies maximales. Harmoniser au niveau du mode d'administration pour chaque étape afin d'éviter le passage systémique.

Le laboratoire devrait déposer une Demande de Modification de l'Information (DMI) au plan de la pharmacovigilance pour les rubriques :

4-3- Contre-indications :

- *harmoniser les contre-indications*

4-4- Mise en garde et précautions particulières d'emploi

- *Insérer avec encadré : atropine 0,3% adapté au nourrisson ; atropine 0,5% à l'enfant (2 à 8 ou 12 ans); atropine 1% à l'adulte ;*
- *« instillations répétées à éviter » : à supprimer tel que, mais plutôt insister sur les posologies à ne pas dépasser dans un intervalle de temps donné ;*
- *Normaliser le message pour :*
 - o *le risque de toxicité par passage dans la circulation générale, avec le rappel d'une procédure bien précise d'administration pour limiter le passage systémique,*
 - o *le risque de toxicité plus élevée chez l'enfant et le sujet âgé.*

4-8- Effets indésirables :

- Classer suivant les effets indésirables oculaires et systémiques ;
- Insister sur le risque plus élevé chez le sujet âgé et chez l'enfant ;
- Faire une rubrique particulière pour le nouveau-né et le prématuré.

4-9- Surdosage

- Créer la rubrique pour les spécialités qui n'en avaient pas ;
- Différencier les 2 types de situations :
 - o surdosage lors d'une administration de collyre,
 - o ingestion accidentelle.

3- Présentation en forme unidose très souhaitable et diminution du volume dans les flacons multidoses.

4- Compléter ce travail par des données sur « collyre de phényléphrine et effets systémiques en pédiatrie et chez le sujet âgé ».

5- L'harmonisation des pratiques devra être réalisée afin d'éviter un mauvais usage. Les pratiques en France sur l'usage des collyres mydriatiques ne sont pas parfaitement codifiées, et une disparité existe entre centres et même régions.

6 - Conclusions de la Commission nationale

Les membres de la Commission Nationale approuvent les conclusions du Rapporteur et ont émis un avis favorable (26 voix pour, 0 contre, et 2 abstentions) sur l'ensemble des propositions suivantes :

1. La création d'un groupe *ad hoc* ophtalmologie/pédiatrie français, afin que le problème chez le tout petit (nouveau né, grand prématuré) soit évoqué et que des recommandations puissent être émises, vu les disparités des pratiques d'un centre à l'autre et d'une région à l'autre. Le groupe ophtalmologie devra se pencher également sur l'utilisation des collyres mydriatiques en gériatrie.
2. Le groupe Européen pédiatrie devra être approché afin de standardiser les recommandations émises par le groupe *ad hoc* français.
3. Une modification et une harmonisation du RCP pour les collyres mydriatiques. Il faudra indiquer les doses maximales à ne pas dépasser (doses maximale dans la Pharmacopée française).
4. Cette enquête doit être complétée par une enquête sur la phényléphrine (contenue dans Mydriaser[®], insert ophtalmique), puisqu'une étude clinique d'efficacité chez l'enfant est en cours.

III - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES ET CARDIOVASCULAIRES DES VASOCONSTRICTEURS UTILISES COMME DECONGESTIONNANTS DE LA SPHERE ORL (VOIE ORALE ET NASALE)

1 - Introduction

Nom du rapporteur : CRPV de Toulouse

Dates de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 13 février 2007, 04 décembre 2007, 12 février 2008

En Novembre 2000, à la suite du retrait du marché américain de l'ensemble des médicaments contenant de la phénylpropanolamine (PPA), utilisée pour ses propriétés décongestionnantes et amaigrissantes, l'Afssaps a diffusé un communiqué rappelant les règles de bon usage des spécialités à base de PPA. En France, ces spécialités étaient disponibles en pharmacie sans prescription médicale. Une enquête officielle fut lancée pour réévaluer le rapport bénéfice risque de toutes ces spécialités.

En février 2001, l'utilisation de la PPA dans les préparations magistrales, officinales ou hospitalières prescrites comme coupe-faim était interdite.

Enfin, à l'issue de la réévaluation de la PPA dans l'indication « décongestionnant de la sphère ORL », l'Afssaps a considéré que le rapport bénéfice-risque était défavorable (bénéfice mineur de la PPA, risque très faible mais potentiellement grave d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, étude de pharmacoépidémiologie montrant une augmentation significative du risque d'AVC avec la PPA utilisée en tant qu'anorexigène), d'où la décision d'une prescription désormais obligatoire pour toutes les spécialités à base de PPA à partir du 31 juillet 2001.

Par la suite, l'Afssaps a demandé une réévaluation des autres sympathomimétiques vasoconstricteurs utilisés pour leurs propriétés décongestionnante de la sphère ORL qu'ils soient utilisés par voie orale (éphédrine, pseudo-éphédrine, phényléphrine) ou nasale (naphazoline, oxymétazoline, tymazoline, éphédrine, phényléphrine, tuaminoheptane).

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse avait présenté un premier rapport au Comité Technique de Pharmacovigilance du 11 septembre 2001 (voie orale) puis un second au Comité Technique du 6 novembre 2001 (voie nasale) ainsi qu'une synthèse présentée à la Commission Nationale de pharmacovigilance du 26 mars 2002 sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des sympathomimétiques vasoconstricteurs (VC) (excepté la phénylpropanolamine, PPA) utilisés pour leurs propriétés décongestionnantes au niveau de la sphère ORL.

A la suite de la notification de nouveaux cas, notamment des infarctus de myocarde chez des sujets jeunes et sans facteur de risque, il a été décidé d'effectuer une enquête officielle sur les effets cardiovasculaires liés aux décongestionnants utilisés par voie orale ou par voie nasale, dont les résultats ont été présentés au Comité Technique du 4 décembre 2007. Afin de connaître l'incidence des effets neurologiques centraux depuis la dernière enquête officielle de 2001, les données concernant ces effets neurologiques ont également été analysées et présentées au Comité Technique du 12 février 2008.

2 - Méthode

L'interrogation de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a porté sur chacune des spécialités renfermant un vasoconstricteur (dont les médicaments renfermant de la PPA). Chaque médicament a fait l'objet d'une requête concernant les effets neurologiques centraux : céphalées, céphalalgies sans poussées hypertensives, convulsions (tout type), paresthésies, accident vasculaire cérébral, hémorragie cérébrale, hémiparésie (période d'enquête : juillet 2001-novembre 2007) et les classes-organes "cardiovasculaire général", "péricarde, myocarde", et "fréquence et rythme cardiaque" (période d'enquête : depuis la commercialisation des produits jusqu'à novembre 2007). De plus, une demande aux Laboratoires commercialisant les spécialités en enquête a été effectuée, afin d'obtenir les chiffres de vente et les cas français graves de pharmacovigilance.

Les résultats ci-dessous prennent en compte les données de la BNPV et celles des laboratoires.

3 - Résultats

Effets indésirables cardiovasculaires

206 observations comportant **296** effets indésirables cardiaques ont été retenues et sont survenues chez 115 femmes et 93 hommes, d'âge moyen de $39,6 \pm 16,6$ ans.

Les observations issues des CRPV (n=169) sont graves dans 31% des cas, non-graves dans 43% des cas et de gravité inconnue dans 26% des cas. Toutes les observations des firmes comportent un caractère de gravité. L'évolution est favorable et sans séquelles dans 82% des cas, inconnue dans 10% des cas, les sujets étaient non rétablis dans 4.9% des cas. L'évolution a été fatale dans trois cas (1.5%).

Tableau 1 : Types d'effet indésirable cardiovasculaire

	Nombre EI LABORATOIRES (N=53)	Nombre EI BNPV (N=243)	Total	
Hypertension artérielle	4	94	98	33%
Tachycardie, tachycardie sinusale	9	39	48	16%
Palpitations	7	26	33	11%
Lipothymie, malaise	11	23	34	11%
Bradycardie	6	11	17	5.7%
Crise angineuse, angine de poitrine, douleur angineuse, douleurs thoraciques	2	8	10	3.3%
Fibrillation auriculaire	1	6	7	2.4%
Infarctus du myocarde	2	6	8	2.7%
Syncope	2	4	6	2%
Extrasystoles	1	4	5	1.7%
Hypotension, chute de tension artérielle	3	4	7	2.4%
Allongement du QT	0	3	3	1%
Arrêt cardiaque	0	3	3	1%
Insuffisance cardiaque	0	2	2	
Anomalie de l'ECG	0	2	2	
Hypotension orthostatique	0	1	1	
Torsades de pointe	1	1	2	
Fibrillation ventriculaire	0	1	1	
Sténose de l'aorte	0	1	1	
Bloc Auriculo-ventriculaire	1	1	2	
Bigéminisme	1	1	2	
Spasme coronaire	0	1	1	
Ischémie M Inf	1	0	1	
Cyanose	1	0	1	

Tableau 2 : Répartition du type d'effets indésirables (≥ 10 cas) entre voie orale et voie nasale (données BNPV + laboratoires)

	HTA	Tachycardie	Palpitations	Lipothymie malaise	Bradycardie	Crise angineuse, angine de poitrine, douleur angineuse	TOTAL
Voie orale	61	36	26	20	12	7	162
Voie nasale	44	14	8	15	5	3	89
TOTAL	105	50	34	35	17	10	251

Sur les 206 observations, 16 (18 effets) concernent des **enfants de moins de 15 ans** dont 14 ont moins de 6 ans.

Les **8 cas d'infarctus du myocarde** concernent des sujets jeunes (moyenne d'âge de 34 ans). Dans 4 observations, un facteur de risque est retrouvé (tabac, cardiopathie, hérédité familiale, association à un oestro-progestatif). Quatre patients (femme 61 ans, hommes de 35, 26 et 26 ans) n'avaient donc aucun facteur de risque cardiovasculaire et ont présenté un infarctus après la prise RHINADVIL® ou de NUROFEN Rhume® (pseudoéphédrine + ibuprofène). Sur 7 cas/ 8 cas, une association PSE + ibuprofène est impliquée. On retrouve un mésusage dans 4 observations (dépassement de posologie, association de 2 vasoconstricteurs).

Une coronarographie a été réalisée chez 6 patients sur 8 : les coronaires étaient saines dans 5 cas et dans un cas, on a retrouvé une sténose bitronculaire (DID, dyslipidémie).

Effets indésirables neurologiques

46 observations comportant 47 effets indésirables neurologiques centraux ont été retenues et sont survenues chez 24 femmes et 22 hommes, d'âge moyen de 42,2 ± 19,7 ans.

Les observations sont graves dans 93,5% des cas. L'évolution est favorable et sans séquelle dans 72% des cas, inconnue dans 4% des cas, les sujets étaient non rétablis dans 9% des cas. Dans 5 cas (11%), il existe une séquelle à la clôture du dossier. L'évolution a été fatale dans deux cas (4%).

Tableau 3 : Répartition du type d'effets indésirables entre voie orale et voie nasale (données BNPV + laboratoires)

	Céphalées	Troubles convulsifs	Paresthésies isolées	AVC ischémique	Hémorragie cérébrale	AIT	TOTAL
Voie orale	4	9	0	10	3	6	32
Voie nasale	5	1	1	3	2	3	15
TOTAL	9	10	1	13	5	9	47

Parmi les cas graves analysés dans ce rapport, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont les effets les plus notifiés avec 13 **AVC ischémiques** et 5 **hémorragies cérébrales**. La pseudoéphédrine (PSE) est le VC le plus impliqué. Les signes inauguraux sont en majorité des céphalées intenses et/ou la survenue brutale d'une paralysie/hémiplégie. Seuls deux dossiers précisent l'élévation importante de la pression sanguine artérielle.

Un facteur de risque est retrouvé chez deux tiers des patients. De plus, un mésusage est retrouvé dans 28 % des cas (en particulier l'association de deux vasoconstricteurs). Dans 2 cas, l'évolution a été fatale, et 5 patients ont gardé des séquelles (persistance d'une parésie faciale et trouble moteur de la main gauche ; persistance d'une hémianopsie dans 2 cas ; persistance de troubles de l'accommodation ; pertes de mémoire et troubles du langage).

Parmi les cas d'AVC, une recherche étiologique a permis de retrouver des facteurs favorisants dans 5 observations (1 doute sur une malformation veineuse mais pas d'anévrisme, 1 athérome aortique, 1 carotide interne athéromateuse, 1 cas avec signes d'artérite de la carotide et 1 cas avec Foramen ovale perméable et anévrisme du septum interauriculaire).

Plusieurs hypothèses mécanistiques ont été proposées afin d'expliquer la survenue d'AVC sous vasoconstricteurs : 1- le rôle d'une poussée hypertensive (rarement mise en évidence dans ces observations), 2- une vasoconstriction cérébrale par action directe ou secondaire à l'élévation tensionnelle et peut-être favorisée par la présence d'une lésion de la barrière hématoencéphalique, 3- enfin le rôle des malformations associées, fréquentes dans les cas impliquant la cocaïne, moins fréquentes avec l'amphétamine et rares avec la PPA.

5 enfants sont concernés dans ces notifications. Dans 80 % des cas, il s'agit d'un mésusage, les vasoconstricteurs étant contre-indiqués chez l'enfant de moins de 15 ans (12 ans pour CLARINASE®). Seul le RHINOFLUIMUCIL® est autorisé chez l'enfant de plus de 30 mois.

4 - Conclusion du rapporteur

Ce point a permis d'identifier **296** effets indésirables cardiovasculaires chez 206 patients sur une période de 20 ans et d'identifier **47** effets indésirables neurologiques centraux chez 46 patients entre juillet 2001 et juillet 2007 impliquant un agent vasoconstricteur (VC) utilisé comme décongestionnant de la sphère ORL.

Les données cumulées des enquêtes officielles de pharmacovigilance de 2000 (PPA) et 2001 (autres VC) et 2007- 2008 permettent de dénombrer 44 cas d'AVC ou AIT (27 cas liés à la voie orale et 17 à la voie nasale) notifiés en France avec les sympathomimétiques décongestionnants de la sphère ORL.

La plupart des effets sont connus et attendus de la part de vasoconstricteurs, du fait de leurs propriétés pharmacologiques. Les effets décrits sont qualitativement identiques que le vasoconstricteur soit administré par voie orale ou nasale. On retrouve quantitativement plus d'effets avec les produits pris oralement. La proportion des troubles convulsifs est plus importante avec les VC par voie orale. A l'inverse, les céphalées sont plus fréquentes avec la voie nasale.

L'incidence des effets cardiovasculaires et neurologiques centraux notifiés est faible. Cependant, la sous-notification est certainement importante du fait du statut de ces médicaments. Les effets sont graves avec hospitalisation et nécessité d'une prise en charge spécialisée.

Ces effets graves sont peu acceptables et à mettre en balance avec l'aspect bénin de la pathologie traitée (« rhume »).

L'information aux prescripteurs sur le risque cardiovasculaire et neurologique est présente (harmonisation en 2001) dans le RCP de toutes des spécialités au niveau :

- des contre-indications : « insuffisance coronarienne, HTA sévère ou mal équilibrée, interactions avec d'autres vasoconstricteurs » et « Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'accident vasculaire cérébral, en raison de l'activité sympathomimétique alpha du vasoconstricteur. »
- des mises en garde : « Les patients doivent être informés que la survenue d'une hypertension artérielle, de tachycardie, de palpitations ou de troubles du rythme cardiaque, de nausées ou de tout signe neurologique (tels que l'apparition ou la majoration de céphalées) impose l'arrêt du traitement. Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas d'hypertension artérielle, d'affections cardiaques,.../... » et « Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages ».

Par conséquent, il convient notamment :

→ de ne pas prescrire ce traitement en association avec des médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène, tels que dérivés terpéniques, clobutinol, substances atropiniques, anesthésiques locaux... ou en cas d'antécédents convulsifs ;

→ de respecter, dans tous les cas, la posologie préconisée et d'informer le patient des risques de surdosage en cas d'association avec d'autres médicaments contenant des vasoconstricteurs. »

- des effets indésirables : « palpitations, tachycardie et de poussée d'hypertension artérielle » et « - céphalées – convulsions - hallucinations ; - agitation, troubles du comportement et insomnie. »

« Une fièvre, un surdosage, une association médicamenteuse susceptible de diminuer le seuil épileptogène ou de contribuer à un surdosage ont souvent été retrouvés et semblent prédisposer à la survenue de ces effets (cf Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Exceptionnellement, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques sont survenus chez des patients ayant utilisé des spécialités contenant de la pseudoéphédrine. Ces accidents vasculaires cérébraux sont notamment survenus en cas de surdosage, de mésusage et/ou chez des patients présentant des facteurs de risques vasculaires. »

Les propositions du rapporteur concernant cette enquête sont les suivantes :

- Informer le prescripteur, le pharmacien et les patients sur le bon usage et insister sur le fait que les vasoconstricteurs ne sont pas des médicaments anodins, qu'il ne faut pas banaliser et associer ces médicaments.
- Compléter la rubrique « effets indésirables » en ajoutant la possibilité d'effets cardiaques graves (infarctus du myocarde, troubles du rythme) et le risque d'AVC ischémique ,,
- Harmoniser les rubriques « contre-indications » et « interactions médicamenteuses » du RCP de toutes les spécialités par voie orale,
- S'interroger sur la possibilité d'interdire la publicité grand public pour les spécialités VC utilisées par voie orale,
- De lister les spécialités utilisées par voie orale

5 - Discussion la Commission nationale de pharmacovigilance

Les Laboratoires ont fait une présentation commune sur l'intérêt thérapeutique de la pseudoéphédrine en automédication, sur les effets cardiovasculaires et neurologiques centraux, sur la situation de la PSE en Europe. Ils proposent un ajout d'un encart sur les étuis des médicaments avec la mention : « -Ne pas laisser à la portée, ni à la vue des enfants – Ne pas utiliser chez l'enfant, - Ne pas associer à un autre VC (voie orale ou nasale), - Ne pas dépasser xx jours de traitement, - Ne pas dépasser la posologie de xx comprimés par jour ». Ils proposent de réaliser une action de communication auprès des professionnels de santé sur le bon usage des VC, de réactualiser les fiches d'information sur la prise en charge du rhume et de rhinite allergique, d'harmoniser les RCP et de modifier les notices en conséquence.

En ce qui concerne la publicité grand public, si le listage des formes orales est préconisé, la publicité sera alors interdite de fait. Si les formes orales sont laissées hors listes, il n'y aura pas d'interdiction de publicité. Lors d'une publicité, il est difficile de faire passer un message fort, en dehors de la contre-indication par rapport à l'âge.

Les pharmaciens sont demandeurs d'une démarche pour les aider à rappeler que les décongestionnants de la sphère ORL ne sont pas des médicaments anodins, et que l'association de 2 vasoconstricteurs est contre-indiquée.

Un rapport de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie du Nord Pas de Calais précise que l'association de vasoconstricteurs par voie orale et par voie nasale est la 1^{ère} association contre-indiquée retrouvée. Les régions Rhône Alpes et Nord Pas de Calais diffusent des fiches d'informations à destination des professionnels de santé sur les décongestionnants de la sphère ORL.

La Commission Nationale souhaite qu'un communiqué de presse ou qu'une lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes et pharmaciens de ville) soit adressé(e) pour leur rappeler :

- les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques centraux potentiellement graves des vasoconstricteurs (VC) dans le traitement d'une pathologie bénigne et
- l'inutilité et le danger d'associer deux vasoconstricteurs administrés par la même voie ou par deux voies différentes (orale et nasale).

La Commission Nationale s'est posée la question d'un listage des vasoconstricteurs à usage décongestionnant par voie orale, puisque les spécialités à base de vasoconstricteurs utilisées par voie nasale sont déjà en liste II depuis de nombreuses années (en raison du risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement). Le « dé-listage » des formes nasales (afin d'homogénéiser la prescription et délivrance des 2 formes) a également été évoqué.

6 - Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission Nationale ont émis un avis défavorable (12 voix contre, 2 voix pour et 12 abstentions car pas assez de données pour prendre une décision) sur la nécessité de lister (liste II) les vasoconstricteurs à usage décongestionnant par voie orale.

Ils souhaitent, cependant, qu'une lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes et pharmaciens de ville) soit diffusée afin :

- de rappeler le bon usage des VC utilisés pour leurs propriétés décongestionnantes au niveau de la sphère ORL
- d'insister sur l'inutilité et la dangerosité d'associer deux vasoconstricteurs administrés par la même voie ou par deux voies différentes (orale et nasale).

Cette lettre peut être co-envoyée avec les caisses d'assurance maladie régionale.

Ils souhaitent que les RCPs et les notices soient harmonisées.

Enfin, une étude d'impact deux ans après cette communication devra être effectuée.

IV – SUIVI NATIONAL SUR LE RISQUE A LONG TERME DE CANCER SOUS PROTOPIC® 0,03% ET 0,1% POMMADE (TACROLIMUS)

A. Présentation des données

Nom commercial	PROTOPIC® 0,03% et 0,1 %
DCI	tacrolimus
Forme pharmaceutique	pommade
Classe pharmacologique	Immunosuppresseur topique
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisée (Irlande comme pays Rapporteur)
Titulaire de l'AMM	Astellas Pharma

1 - Introduction

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse a présenté les résultats du suivi national sur le risque à long terme de cancer sous Protopic® 0,03% et 0,1 % pommade.

Protopic® (tacrolimus) est un immunosuppresseur topique indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère :

- pommade 0,1% et 0,03% chez l'adulte, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels (dermocorticoïdes) ;
- pommade 0,03% chez l'enfant, à partir de 2 ans en cas de réponse inadéquate aux traitements conventionnels.

Le tacrolimus par voie orale ou injectable est un immunosuppresseur indiqué dans le traitement et la prévention du rejet de greffe.

Protopic®, enregistré selon une procédure centralisée depuis février 2002, est commercialisé depuis mai 2003 en France. Il s'agit d'un médicament d'exception dont la prescription est restreinte aux dermatologues et pédiatres.

Au moment de l'inscription au remboursement du Protopic® en avril 2003, la firme (Astellas Pharma) s'est engagée, à la demande du Directeur Général de la Santé, à réaliser en France une étude épidémiologique sur le long terme chez l'enfant et l'adulte. En août 2004, l'objectif et le design de l'étude ont été modifiés en une étude de pharmacovigilance renforcée visant à étudier le risque carcinogène à long terme (6 ans) de cette spécialité. Cette étude a été confiée au Pr Jean-Louis Montastruc et le pilotage de l'étude a été transféré à l'Afssaps. La mise en place de l'étude a été ensuite retardée par des discussions au plan européen sur l'inclusion ou non de patients français dans une étude épidémiologique internationale.

En effet les autorités de santé américaines et européennes avaient également demandé à la firme une étude de suivi, l'étude de cohorte APPLES afin d'évaluer le risque à long terme (10 ans) de survenue de cancers cutanés, systémiques et de lymphomes chez les enfants traités par Protopic®. Huit mille enfants traités par Protopic® pendant un minimum de 6 semaines sont prévus dans cette étude La France n'était initialement pas prévue dans ce projet international.

2 - Méthodologie

La Banque Nationale de Pharmacovigilance a été interrogée sur l'ensemble des effets indésirables notifiés avec Protopic® 0,1% et Protopic® 0,03%. Les fiches CIOMS des observations internationales (Etats-Unis, Japon, Europe) concernant les cas de lymphomes et de cancers issus des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation sur une période allant de février 1992 (début des essais cliniques du tacrolimus par voie dermique au Japon) à fin février 2008 ont été transmises par la firme.

3 - Résultats

a- Notifications de la BNVP

La Banque Nationale de Pharmacovigilance a permis de retrouver 31 observations dont 2 concernaient des lymphomes cutanés. Les autres effets indésirables cutanés étaient représentés par :

- infections cutanées : 7 cas ;
- herpès : 3 cas ;
- érythèmes et prurit : 9 cas ;

- kératose : 1 cas ;
- photosensibilité : 1 cas ;
- hyperpigmentation : 1 cas.

b- Notifications de la firme pharmaceutique

La firme a rapporté un total de 171 notifications de lymphomes et cancers dont :

- Six lymphomes hodgkiniens, 23 lymphomes non-hodgkiniens et 16 lymphomes de type non précisé ont été enregistrés. L'ensemble de ces cas concernait des adultes sauf 4 notifications de lymphomes non hodgkinien qui concernaient des enfants âgés de 3 à 8 ans.
L'imputabilité est douteuse dans 13 cas, et plausible dans 8 cas. Le rôle du Protopic® a été exclu pour 3 notifications. Enfin, les données sont insuffisantes dans 21 cas pour attribuer une imputabilité au Protopic®
Au 30 septembre 2007, la fréquence des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens sous Protopic® (quelle que soit l'imputabilité retenue) était estimée à 40 cas pour 1,2 millions patients-années.
- Vingt deux lymphomes T cutanés ont été rapportés dont 2 concernaient des adolescents.
L'imputabilité est douteuse dans 8 cas, et plausible dans 3 cas. Le rôle du Protopic® a été considéré comme exclu pour 4 notifications et non évaluable dans 7 autres cas.
Au 30 septembre 2007, la fréquence des lymphomes cutanés sous Protopic® (quelle que soit l'imputabilité retenue) était estimée à 21 cas pour 1,2 millions patients-années avec 6 cas dans les essais cliniques (sur 24 000 patients exposés) et 15 cas en notification spontanée (sur 5,4 millions de patients exposés). La fréquence observée dans la population générale est de l'ordre de 0,5 cas pour 100 000 personnes.
- Parmi les 54 cas de cancers cutanés rapportés, on distingue :
 - carcinomes basocellulaires : 19 cas ;
 - carcinomes épidermoïdes ou spino-cellulaires : 23 cas ;
 - mélanomes : 4 cas ;
 - carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) : 3 cas ;
 - tumeur des glandes sudoripares : 1 cas ;
 - lentigo malin : 1 cas ;
 - cancers cutanés non précisés : 3 cas .
 L'imputabilité est douteuse dans 8 cas, plausible dans 4 cas, et vraisemblable dans un dernier cas. Le rôle du Protopic® a été considéré comme exclu pour 4 notifications et non évaluable dans 20 autres cas.
Au 30 septembre 2007, la fréquence des cancers cutanés sous Protopic® était estimée à 49 cas pour 1,2 millions patients-années.
- Un total de 50 observations de cancers autres que lymphomes et cancers cutanés a été rapporté. Dans tous ces cas, une imputabilité douteuse a été attribuée au Protopic®. Les cancers rapportés plus d'une fois sont listés ci-dessous :
 - Cancer du sein : 9 cas ;
 - Leucémie : 8 cas ;
 - Cancer de l'œsophage : 3 cas ;
 - Cancer du poumon : 3 cas ;
 - Cancer de l'utérus : 2 cas ;
 - Cancer de la prostate : 2 cas ;
 - Cancer du rein : 2 cas ;
 - Sarcome de Kaposi : 2 cas ;
 - Angiosarcome : 2 cas.

4 – Discussion et conclusion du Rapporteur

Par ses propriétés immunosuppressives, le tacrolimus par voie systémique peut potentiellement comme les autres immunosuppresseurs utilisés dans la transplantation d'organes augmenter le risque de développement de cancers.

A ce jour, les informations disponibles sur le développement clinique du Protopic® ont montré que l'application par voie cutanée du tacrolimus a conduit à une exposition systémique faible et lorsqu'elle est mesurable, transitoire.

Néanmoins, les données animales et les cas de cancer issus des essais cliniques et des notifications spontanées, notamment les cas de lymphomes, rapportés chez des patients traités par le Protopic® pommade posent la question de la sécurité d'emploi de ce médicament dans la dermatite atopique.

Une étude de carcinogénicité par voie topique de 24 mois chez des souris B6C3F1 avec une pommade à 0,1% avait mis en évidence une augmentation de la fréquence des lymphomes chez les souris traitées. Chez ces animaux, il a été retrouvé un taux plasmatique de tacrolimus très élevé qui correspondrait à 26 fois la dose recommandée chez l'homme. Des études de toxicité chronique (52 semaines) par voie topique réalisées chez le cochon nain ont montré une exposition systémique faible, proche de celle mesurée chez l'homme.

Dans une étude de photocarcinogénicité, réalisée chez des souris albinos nudes traitées de façon chronique par le tacrolimus pommade et des rayons UV, les animaux traités ont présenté une diminution significative du délai d'apparition de tumeur cutanée et une augmentation du nombre de tumeurs. La potentialisation de la photocarcinogénicité du tacrolimus chez la souris nude n'a pas été retrouvée dans l'étude de Lerche et al. (2007).

Dans un modèle de carcinogénèse DMBA/TPA, Niwa et al. (2003) ont montré que le tacrolimus par voie topique chez la souris présentait un rôle de co-promoteur dans le développement des cancers cutanés. Ces travaux sont en désaccord avec les travaux de Jiang et al. (1993) et une étude réalisée par la firme pharmaceutique montrant que le tacrolimus pommade inhibe de façon dose-dépendante la formation tumorale induite par le DMBA/TPA.

Suite à une demande d'informations complémentaires par le CHMP en Mars 2006, une étude « ex-vivo » a été réalisée par la firme sur des lymphocytes dérivés de lésions de lymphome T cutané et sur des cellules dendritiques. Elle visait à évaluer l'effet du tacrolimus sur la prolifération cellulaire. Les résultats de cette étude suggèrent que le tacrolimus pourrait inhiber la prolifération des cellules à des concentrations supérieures à 10ng/mL tandis qu'aucun effet n'a été observé à des concentrations inférieures.

Chez l'homme, l'analyse de l'imputabilité du Protopic® dans la survenue de ces cancers se heurte à certaines difficultés. Soixante observations ont été considérées comme « non évaluables » car les données recueillies sont insuffisantes pour définir une imputabilité. Par exemple les dates d'exposition au Protopic®, la localisation des applications et la quantité appliquée de pommade, la date de diagnostic du cancer, les données histologiques, cytologiques, la confirmation du diagnostic de cancer et de la dermatite atopique sont manquantes.

Pour les lymphomes cutanés, il existe aussi le plus souvent des informations manquantes telles que l'histologie, les données virologiques (EBV, HTLV1 etc.) et l'immunophénotypage. Le délai de survenue des cas de lymphomes des aires ganglionnaires et cutanées est souvent court mais pas incompatible. On peut dans ces cas se demander si les patients ne présentaient pas des lésions pré-lymphomateuses au début de leur traitement par tacrolimus.

Les données de la littérature sur le risque potentiel carcinogène du Protopic® n'apportent pas d'éléments déterminants sur cette relation de causalité. Il s'agit le plus souvent de revues générales ou de rapports de cas. Certains auteurs² alertent sur un risque possible, d'autres³ comme la firme pharmaceutique, sont rassurants quant à l'utilisation du Protopic®. Différents arguments pour démontrer cette sécurité d'emploi sont avancés :

- les données animales ne sont pas transférables à l'homme (modèle animal génétiquement modifié, dose élevée de tacrolimus administrée)
 - le passage systémique de ce médicament topique est très faible
 - le risque de présenter un cancer pourrait être supérieur pour un patient souffrant d'une dermatite atopique.
- Pour les lymphomes, la fréquence élevée observée pourrait être liée à la sévérité des dermatites atopiques traitées par Protopic® et à l'augmentation des lymphomes ces dernières années dans la population générale.

A ce jour, ni les notifications issues des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, ni les études spécifiques réalisées ne permettent d'émettre un avis définitif sur le risque de cancer lié à l'utilisation de Protopic®.

En France, depuis 2004, une étude visant à étudier le risque carcinogène à long terme (6 ans) du Protopic® a été demandée. En 2005, un projet incluant une étude prospective de pharmacovigilance intensive et une étude d'utilisation visant à déterminer et caractériser la population exposée a été proposé. Après deux années de discussion avec les différents registres français de cancer, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et la firme pharmaceutique, ce projet n'a plus été considéré comme pertinent au vu du nombre limité de patients traités

2 Weischer M et al. Calcineurin inhibitors and rapamycin : cancer protection or promotion ? *Exp Dermatol* 2007; 16:385-393

Langeland T. Topical use of tacrolimus and squamous cell carcinoma on the penis. *Br J Dermatol* 2005; 152:176-198

Prescrire Rédaction « Pimécrolimus ou tacrolimus dermatique et cancers » *Rev Prescrire* 2005 ; 25: 592

Prescrire Rédaction « Tacrolimus topique : risques de cancers » *Rev Prescrire* 2007 ; 27: 592-667

3 McNeill AM et al. "Unknown risks" of non-steroid topical medications for atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2007; 46:656-658

Arellano FM et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127 :808-816

par Protopic® en France (estimation de 10680 adultes et 5480 enfants traités en 2006), et de la faible incidence des lymphomes ganglionnaires et cutanés. Il a donc été demandé à nouveau à la firme que la France participe à l'étude internationale APPLES. La France n'avait initialement pas été prévue pour participer à l'étude APPLES pour des raisons logistiques. Mais, en raison du faible nombre d'inclusions, le laboratoire Astellas Pharma a finalement inclus la France dans cette étude fin 2007.

Il a été décidé que soit effectué un suivi national de pharmacovigilance renforcé axé essentiellement sur le risque de lymphome cutané chez l'adulte et l'enfant avec la collaboration du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC). La notification spontanée garde tout son intérêt étant donné la faible incidence attendue de cet effet indésirable à long terme. Le GFELC possède un registre concernant toutes les villes sauf Nantes, qui a son propre registre et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

5 – Propositions du rapporteur

Au vu de ces observations, la responsabilité du Protopic® dans la survenue de cancer ne peut être ni affirmée, ni exclue. L'analyse de ces observations soulève 3 questions principales :

- Protopic® peut-il être à l'origine d'un cancer primaire ?
- Accélère-t-il le développement d'une lésion pré-cancéreuse ?
- Accélère-t-il l'évolution d'un cancer ?

La mise en place d'un suivi national renforcé avec un recueil standardisé (prévu dans le projet de l'étude pharmacoépidémiologique) permettra d'améliorer la détection, la documentation et le suivi des observations en France. La collaboration envisagée entre le système de pharmacovigilance français et le GFELC aidera à tendre vers une exhaustivité pour l'identification de nouveaux cas rapportés de lymphomes cutanés et facilitera le contact avec les dermatologues prescripteurs potentiels de Protopic®.

Dans ce cadre réduit de surveillance par rapport à l'étude pharmacoépidémiologique proposée en 2005, il devient impératif de compléter ce suivi par la participation de la France à l'étude APPLES.

6- Discussion du Comité Technique de pharmacovigilance

Dans le cadre d'une collaboration entre le système de pharmacovigilance français et le GFELC, il est nécessaire de définir un protocole d'échange des observations de lymphomes cutanés survenus chez les patients traités par Protopic®. Une partie, concernant l'exposition au médicament et les antécédents de dermatite atopique, devra être ajoutée au questionnaire actuellement utilisé par le GFELC.

Le passage systémique du tacrolimus utilisé par voie topique serait faible, mais pourrait être augmenté dans le cadre d'application sur une peau lésée ou sur de grandes étendues. Les lymphomes cutanés rapportés chez des patients traités par Protopic® ont été retrouvés au niveau des sites d'application du médicament ou des zones ne correspondant pas aux sites d'application.

Le Comité Technique s'étonne que les cas de lymphomes cutanés issus des essais cliniques soient si mal renseignés.

B. Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des informations sur l'état d'avancement de l'étude APPLES au niveau mondial et français.

Pour le moment, 3500 patients ont été inclus depuis 2005, dont 2750 aux Etats-Unis et au Canada, et 750 en Europe.

Trois nouveaux pays européens ont été ou vont être inclus dans cette étude : la France, la Pologne, et les Pays Bas.

L'organisme de recherche sous contrat (CRO) qui pilote l'étude pour Astellas a changé. La même CRO, CLINSYS, s'occupe dorénavant de la gestion de l'étude en Europe et aux Etats-Unis. Ce changement a retardé la mise en place de l'étude en France.

En France, 35 centres sont prévus. La plupart a déjà participé au développement clinique du produit. Il s'agit essentiellement de services de dermatologie de centres hospitaliers universitaires et de quelques dermatologues de ville ayant une cohorte importante de patients.

Le Pr Yves de PROST sera le coordonnateur de l'étude en France.

Les premières inclusions de patients français devraient avoir lieu au cours du 3^{ème} trimestre 2008 après l'obtention des avis favorables du CCTIR et de la CNIL.

C. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission Nationale considèrent qu'il est impératif que la France participe à l'étude APPLES. Ils ont également souligné la nécessité de mettre en place le suivi national renforcé sur le risque à long terme de cancer avec la collaboration entre le système de pharmacovigilance français et le GFELC. Le protocole d'échange de données devra être formalisé rapidement.

Les membres ont proposé que l'Institut National du Cancer (INCa) soit informé de ce suivi de pharmacovigilance afin qu'il soit sensibilisé à la nécessité de notifier tous les cas de cancer sous Protopic®.

V - ETUDE EMIR (EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS : INCIDENCE ET RISQUE) SUR LES HOSPITALISATIONS LIEES A UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

1 – Introduction et objectifs

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux a présenté l'étude EMIR (Effets Indésirables des Médicaments : Incidence et Risque), sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Cette étude, financée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), a pour objectif principal d'estimer l'incidence des hospitalisations motivées par la survenue d'un effet indésirable.

Les objectifs secondaires sont :

- d'estimer la proportion d'effets indésirables évitables,
- de comparer les résultats à ceux obtenus lors de l'étude d'incidence de 1998, qui avait montré que 3,19% des hospitalisations en service de spécialités médicales des hôpitaux publics étaient dues à des effets indésirables des médicaments.

2 - Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique, menée pendant 14 jours consécutifs, sur un échantillon représentatif des services de spécialités médicales (court séjour) tirés au sort à partir de l'ensemble des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et des Centres Hospitaliers (CH) de France métropolitaine. Elle a été réalisée par le réseau des 31 CRPV.

Les malades ont été suivis jusqu'à ce qu'un diagnostic soit retenu. Le diagnostic d'effet indésirable a été discuté entre les médecins cliniciens et l'équipe du CRPV. Tous les cas d'effets indésirables ont été revus de façon centralisée par un comité d'évaluation, comprenant des pharmacologues cliniciens, des internistes et un médecin généraliste. Les effets indésirables ont été codés avec la classification MedDRA et les médicaments avec la classification ATC. Le taux d'incidence a été calculé en prenant en compte l'effet de sondage. Les données ont été extrapolées à la France, en prenant pour référence le nombre d'hospitalisations dans les services de spécialités médicales des hôpitaux publics en 2005 en France métropolitaine.

3 - Résultats

63 établissements hospitaliers ont participé à l'étude. Sur 2790 malades hospitalisés dans les services tirés au sort, 2692 (96,48%) ont été inclus dans l'étude.

Les services de médecine ont représenté 26,1% des malades inclus, devant les services de pédiatrie (18,6%), de cardiologie (12,9%), de pneumologie (10,1%) et de neurologie (9,0%).

Les hommes représentent 51,4% de l'échantillon, les femmes 48,6%. L'âge moyen est de 52,3 ans, l'âge médian de 60 ans. Les extrêmes vont de 0 à 103 ans.

Le nombre de cas d'effets indésirables retenus est de 97 ; 53% sont survenus chez des femmes. L'âge moyen était de 62 ans (âge médian : 69 ans ; extrêmes : 4 mois-96 ans). L'âge moyen des malades hospitalisés pour effet indésirable est significativement plus élevé que celui des malades hospitalisés pour un autre motif ($p < 0,001$).

Dans 70,1% des cas, il s'agit d'un effet indésirable *stricto sensu*. Dans 29,9% des cas, il s'agit d'un effet dû à une interaction.

Les affections vasculaires, essentiellement représentées par des hémorragies, représentent 20,6% des hospitalisations pour effet indésirable, les affections du système nerveux représentent 11,3%, les affections gastro-intestinales et les troubles généraux et anomalies au site d'administration respectivement 9,3%. Par ailleurs, il est à noter que les cas de chute représentent une fréquence non négligeable des cas d'effets indésirables (8,2%). Dans 93 cas (95,8%), l'effet indésirable a régressé.

Au total, 167 médicaments étaient en cause dans la survenue d'un effet indésirable, soit en moyenne 1,72 médicaments par dossier (médiane : 1 ; extrêmes : 1-4). Les médicaments du système nerveux sont le plus souvent en cause (26,3%), suivis des médicaments cardio-vasculaires (21,6%), des antinéoplasiques et immunomodulateurs (16,8%), des médicaments du sang et organes hématopoïétiques (12,6%). Si l'on descend un peu plus dans la classification ATC (ATC niveau 3), les classes pharmacologiques le plus souvent en cause étaient les médicaments antithrombotiques et les médicaments antinéoplasiques (12,6% des médicaments respectivement), suivis des diurétiques et des analgésiques (9% respectivement).

Parmi les 167 médicaments considérés comme suspects, l'imputabilité a été estimée douteuse pour 63 médicaments (37,7%), plausible pour 79 médicaments (47,3%) et vraisemblable pour 25 médicaments (15%).

Dans 31 cas (32%), l'effet indésirable a été jugé évitable, dans 16 cas (16,5%) potentiellement évitable, dans 34 cas (35,1%) inévaluable et dans 16 cas (16,5%) inévitable. Dans un cas, l'effet indésirable était non décrit (l'évitabilité ne peut alors être évaluée).

3,60% des hospitalisations sont dues à des effets indésirables de médicaments [IC 95% : 2,77-4,43]. Le taux d'incidence augmente avec l'âge ($p < 0,001$). Il est de :

- 1,35% [IC 95% : 0,54% – 2,78%] chez les moins de 16 ans,
- 3,29% [IC 95% : 2,40% – 4,48%] chez les 16-64 ans,
- 4,91% [IC 95% : 3,78% – 6,03%] chez les 65 ans et plus.

Le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France est estimé à 143 915 [IC 95% : 112 063 – 175 766]. Le nombre annuel moyen de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux peut être estimé à 1 480 885 [IC 95% : 1 153 128 – 1 808 632].

4 - Discussions et conclusion

Ces résultats sont très proches de ceux de la précédente étude menée en 1998. Il est nécessaire de mener des actions pour prévenir les effets indésirables, notamment :

- en poursuivant le plan d'amélioration du bon usage des AVK (il est à noter qu'une nouvelle campagne d'information sur le bon usage des traitements AVK aura lieu au dernier trimestre 2008, avec une actualisation des outils déjà en place et la diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé concernés) ;
- en menant une étude sur les chutes dues aux médicaments chez les personnes âgées ;
- en renforçant le bon usage des diurétiques ;
- en éduquant la population à l'automédication ;
- en mettant en place une réflexion sur les stratégies de prise en charge des malades traités par anticancéreux et de détection des malades les plus à risque de présenter des effets indésirables graves ;
- en menant une nouvelle étude d'incidence régulièrement, tous les 5 ans, afin de suivre les évolutions éventuelles des effets indésirables des médicaments ;
- en renforçant l'enseignement de la pharmacovigilance, du bon usage du médicament (et de la pharmacologie en général) dans les facultés de médecine, de pharmacie, dans les écoles d'infirmiers et de kinésithérapeutes ;
- en promouvant une formation médicale continue indépendante.