

Saint-Denis, le 1^{er} juillet 2008

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 20 mai 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
M. BERNARD
M. CARLIER
M. CARON
M. DERAY
M. COIGNARD
M. DRICI (suppléant de Mme LILLO LE LOUET)
M. ESCHALIER
M. FARINOTTI
M. GALEZOWSKI
M. GIROUD
Mme JOUAN-FLAHAULT
Mme LEMERMALLE
M. LIEVRE
Mme LOBATO DE FARIA (suppléante de Mme PLACE)
Mme MILPIED (suppléante de Mme BARBAUD)
M. POLACK (suppléant de M. BONNETERRE)
M. RATINEY
M. SADEG (suppléant de Mme JOLLIET)
M. SAINT- PIERRE (suppléant de M. SANTINI)
M. SANTINI
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. SMADJA
M. TRENQUE
M. VIAL
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

LABORATOIRES :

FERRING SAS :	Suivi national de pharmacovigilance concernant la desmopressine et le risque d'intoxication par l'eau
NOVARTIS PHARMA FRANCE /NOVARTIS PHARMA AG – BALE:	Suivi national de pharmacovigilance concernant Exjade® (déférasirox), rapport à un an
BAILLEUL – BIORGA:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
BIOGARAN:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
DEXO :	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
EG LABO:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
EXPANSCIENCE:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
GALDERMA INTERNATIONAL:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
MERCK GENERIQUES / MYLAN:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
RATIOPHARM :	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
SANDOZ:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
SERB:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
TEOFARMA SRL:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
TEVA CLASSICS:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines
WINTHROP MEDICAMENTS:	Enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines

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 20 mai 2008.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SÉANCE DU 25 MARS 2008	4
II - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LA DESMOPRESSINE ET LE RISQUE D'INTOXICATION PAR L'EAU : DEUXIÈME RAPPORT	5
III - ENQUÊTE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDÉSIRABLES DES CYCLINES.....	5
IV - EXJADE (DEFERASIROX) : SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE APRES UN AN DE COMMERCIALISATION EN FRANCE	13
V – POINT D'INFORMATION SUR LA CONTAMINATION DES HEPARINES	16

I - ADOPTION DU COMPTE RENDU DE LA SÉANCE DU 25 MARS 2008

Le compte rendu de la séance du 25 mars 2008 a été adopté avec les modifications suivantes :

Page 18 : IV – SUIVI NATIONAL SUR LE RISQUE À LONG TERME DE CANCER SOUS PROTOPIC® 0,03% ET 0,1% POMMADE (TACROLIMUS)

- ligne 52 : remplacer « En France, depuis 2003... » par « En France, depuis 2004... »

Page 19 :

- ligne 15 : remplacer « [...] ne peut être exclue » par « [...] ne peut être ni affirmée, ni exclue »

- ligne 36 : remplacer « Les lymphomes cutanés secondaires à l'application du Protopic® sont retrouvés au niveau du site d'application du médicament. » par « 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. »

II - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE CONCERNANT LA DESMOPRESSINE ET LE RISQUE D'INTOXICATION PAR L'EAU : DEUXIÈME RAPPORT

1 – Introduction

Nom commercial	MINIRIN [®] , MINIRIN SPRAY [®] , MINIRINMELT [®]
DCI	desmopressine
Forme pharmaceutique	Comprimé, solution pour administration endonasale, lyophilisat oral
Classe pharmacologique	Hormone antidiurétique
Procédure d'enregistrement	Procédures nationales
Titulaire de l'AMM	FERRING SAS

Nom du rapporteur : CRPV de Caen

Date de passage en Comité technique de pharmacovigilance : 1^{er} avril 2008

Le suivi national concernant les effets indésirables graves observés sous desmopressine fait suite à une enquête réalisée en 2004 qui avait conduit à retirer l'indication énurésie pour les formes intra-nasales. Des informations visant à mieux prévenir et à dépister plus tôt les intoxications par l'eau avaient été ajoutées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de MINIRIN[®].

Ce suivi est justifié par :

- la nécessité d'évaluer les mesures prises à la suite de l'enquête, et effectives depuis l'envoi d'une lettre aux prescripteurs début avril 2006 ;
- la commercialisation début juillet 2006 de desmopressine par voie d'administration sublinguale, le MINIRINMELT[®] dosé à 60 et 120 µg, et depuis avril 2007 de la spécialité dosée à 240 µg.

Un premier rapport de suivi a été présenté au Comité technique de pharmacovigilance le 17 avril 2007.

Ce deuxième rapport de ce suivi a porté sur :

- toutes les observations concernant la desmopressine notifiées en France depuis avril 2007 jusqu'au 15 mars 2008 provenant de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et du laboratoire Ferring ;
- les observations internationales transmises par le laboratoire Ferring de mars 2007 au 15 mars 2008.

2 – Résultats du deuxième rapport de suivi national de pharmacovigilance

a/ Données générales

Quatorze notifications concernent la desmopressine dans la BNPV parmi lesquelles 9 intoxications par l'eau, dont 8 certaines, 6 graves et 5 autres effets, dont 2 graves.

Cent quarante et une observations sont recensées dans la base de données internationales Ferring, dont 97 intoxications par l'eau (45 certaines et 52 possibles), 65 cas graves dont 54 intoxications par l'eau (43 certaines, 11 possibles).

L'ensemble des cas français représente 24 observations, dont 10 effets graves. Cela correspond à une incidence moyenne de 2 notifications par mois pour la desmopressine, dont 1 effet grave ; cette incidence est identique à celle relevée dans le précédent rapport de suivi.

Soixante quatre observations concernent le MINIRINMELT[®], dont 4 françaises. Parmi ces observations, on retrouve 10 cas graves ; il y a 33 cas d'intoxication par l'eau dont 8 graves (dont 4 certaines et 29 possibles).

b/ Observations en rapport avec une intoxication par l'eau

Pour la France, 8 cas d'intoxications sont avérés et 4 cas possibles avec par ordre décroissant les indications suivantes : 5 nycturies (intoxications par l'eau avérées), 3 énurésies (intoxications par l'eau possibles), 2 diabètes insipides, 1 trouble de l'hémostase et 1 indication inconnue. La voie d'administration la plus fréquente est la voie intra-nasale (6 cas sur 8 intoxications avérées).

Pour les autres pays, 54 cas sont rapportés, dont 45 intoxications par l'eau avérées et 9 cas possibles et graves. La première indication retrouvée est l'énurésie (23 cas), suivie du diabète insipide et de la nycturie (12 cas pour chaque indication) et des troubles de l'hémostase (6 cas). La voie d'administration la plus souvent en cause reste la voie intra-nasale (25 cas, soit presque la moitié).

Dans le traitement de l'énurésie, en France, aucune intoxication par l'eau avérée n'est rapportée. Il n'y a pas de cas concernant la voie intra-nasale. Seulement 3 cas d'intoxications par l'eau sont possibles dont 2 graves

(2 avec la voie orale, 1 avec la voie sublinguale). Dans les autres pays, il existe 23 observations concernant l'indication énurésie dont 15 avec la voie intra-nasale (soit 2/3 des cas).

Dans le traitement du diabète insipide, 2 intoxications par l'eau sont rapportées en France, dont 1 concernant la voie intra-nasale et 1 la forme comprimé. Douze intoxications par l'eau sont rapportées dans les autres pays, dont 10 avérées ; 11 sont graves, parmi lesquelles 6 concernent la voie intra-nasale. A noter un décès chez une fillette de 2 ans (surdosage accidentel avec la voie orale).

La nycturie est l'indication la plus représentée en France. Sur les 5 cas d'intoxication par l'eau en France, on relève 4 usages hors AMM avec utilisation de la forme intra-nasale dont 2 concernent des patients de plus de 65 ans. Pour les autres pays, 12 cas d'intoxication par l'eau au cours du traitement de la nycturie ont été notifiés dont 4 concernant la voie intra-nasale, 2 la forme comprimé et 4 le MINIRINMELT®. L'âge est supérieur à 65 ans chez 9 patients, et 11 cas sur 12 présentent au moins un mésusage dans le cadre du RCP français.

c/ Observations concernant le MINIRINMELT®

Soixante quatre cas sont rapportés, dont 4 en France. Seulement 10 cas graves sont retrouvés, dont 8 intoxications par l'eau. Seuls 4 cas (dont 3 graves) d'intoxication par l'eau sont avérés (traitement de la nycturie). 22 cas sont rapportés pour lesquels on retrouve une posologie ≥ 240 μg par jour. Enfin, on retrouve 15 cas d'inefficacité et 2 surdosages accidentels sans effet indésirable.

d/ Evolution des ventes

Les ventes des formes intra-nasales stagnent, mais on constate une baisse de la proportion des ventes par rapport aux formes orales et sublinguales (21% en 2007). La baisse se poursuit pour le nombre absolu de patients traités par desmopressine pour énurésie par les médecins généralistes et sans report de prescription évident.

3 - Discussion et synthèse du CRPV Rapporteur

L'estimation de l'incidence des cas graves d'intoxication par l'eau en France est de 8,9 pour 100 000 patients traités (12 pour 100 000 lors du dernier suivi).

Aucun cas d'intoxication par l'eau avéré dans l'indication énurésie chez l'enfant n'a été notifié en France depuis 1 an, et par conséquent, aucun cas rapporté ne concernait la voie intra-nasale pour cette indication. En revanche, dans les autres pays, l'énurésie reste la première indication dans les observations d'intoxication par l'eau, et la voie intra-nasale est toujours la plus impliquée. Cela laisse penser que les mesures mises en place en France ont été efficaces en comparaison des autres pays.

Les données suggèrent un risque assez faible d'intoxication par l'eau avec les formes sublinguales.

En revanche, ce deuxième volet du suivi confirme le risque d'intoxication par l'eau lors du traitement de la nycturie, en particulier lors de mésusage (utilisation de la voie intra-nasale ou non respect de la limite d'âge).

Les propositions sont donc les suivantes pour l'indication nycturie :

- Rappeler que le RCP de la forme intra-nasale ne mentionne pas l'indication nycturie et que la limite d'âge du traitement de la nycturie est de 65 ans ;
- Améliorer le RCP quant au risque d'interaction avec les traitements inducteurs d'hyponatrémie, en proposant de contrôler la natrémie basale et de la surveiller régulièrement en cas d'association avec la desmopressine ;
- Ajouter à la rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses » les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ;
- Préciser la nécessité de réévaluer régulièrement son efficacité et sa tolérance.

Par ailleurs, la poursuite du suivi national de pharmacovigilance paraît nécessaire, au minimum pour les patients traités dans le cadre de la nycturie, mais aussi pour les observations concernant le MINIRINMELT®, du fait du faible recul, en particulier pour la forme à 240 μg commercialisée depuis avril 2007.

4 – Discussion et conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Le Comité technique de pharmacovigilance juge nécessaire de redéfinir la nycturie et ses causes avant et après 65 ans, afin de limiter une dérive vers un usage de confort (éviter les couches en gériatrie par exemple). Par ailleurs, une révision du rapport bénéfice/risque chez les patients de moins de 65 ans est proposée.

5 – Proposition du Rapporteur à la Commission nationale de pharmacovigilance

Les propositions du Rapporteur de modifications de l'information du produit, afin de limiter le risque d'intoxication par l'eau au cours du traitement de la nycturie, sont les suivantes :

- Dans le RCP des **formes orales** :
 - à la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » au paragraphe nycturie :
 - o ajouter la contre-indication de la forme intra-nasale,
 - o ajouter « Il convient de réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement », et
 - o déplacer la mention « le MINIRIN[®] est contre-indiqué dans la nycturie des sujets de plus de 65 ans » (cf. Contre-indications) » de la fin de cette rubrique au début du paragraphe « *Nycturie associée à une polyurie nocturne* »,
 - à la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » au paragraphe énurésie nocturne :
 - o déplacer la phrase « MINIRIN[®] est contre-indiqué dans l'indication énurésie nocturne, chez les enfants âgés de moins de 6 ans » de la fin de cette rubrique au début du paragraphe « *Énurésie nocturne isolée* »,
 - à la rubrique 4.1 « Indications », modifier la phrase comme suit : « Traitement symptomatique de l'énurésie nocturne chez le sujet âgé l'enfant de plus de 6 ans et chez l'adulte [...] » ;
- Dans le RCP des **formes endo-nasales** :
 - à la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi », ajouter la mention suivante : « La desmopressine administrée par voie nasale n'est pas indiquée dans le traitement de l'énurésie nocturne, ni dans celui de la nycturie » ;
- Dans le RCP pour **toutes les formes** :
 - à la rubrique 4.3 au paragraphe « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction » :
 - o contre-indiquer l'association avec les diurétiques
 - o ajouter la mention : « La baisse de la natrémie pouvant être asymptomatique, il est recommandé chez ces patients d'effectuer un ionogramme sanguin avant la prescription, ainsi qu'une surveillance régulière de la natrémie ».

6 – Point de vue des laboratoires FERRING SAS

Concernant les propositions de modifications du RCP, le laboratoire n'est pas d'accord :

- pour modifier la rubrique « interactions », c'est-à-dire pour contre-indiquer les diurétiques en raison de leur mécanisme d'action antagoniste (le MINIRIN[®] entraîne une rétention hydrique et les natriurétiques entraînent une perte hydrosodée) et de la majoration du risque d'hyponatrémie par augmentation de l'élimination du sodium.
- pour ajouter à la rubrique 4.2 des formes orales, la mention : « La desmopressine par voie intra-nasale n'est pas indiquée pour traiter la nycturie ».

Le laboratoire a présenté l'état d'avancement de MENUI, étude observationnelle nationale sur la sécurité d'emploi de MINIRINMELT[®] et MINIRIN[®] comprimés, en situation réelle de prescription dans l'énurésie nocturne isolée. Cette étude prospective, non-interventionnelle, descriptive, a été demandée à la firme dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance. Elle vise à suivre une cohorte de 750 patients selon 2 groupes, l'un traité par MINIRINMELT[®] et l'autre par MINIRIN[®]. Ce suivi a pour but de montrer que la tolérance des deux formes orales est comparable, en termes de fréquence d'un des symptômes d'alarme d'une intoxication par l'eau, à savoir, les céphalées.

Deux-cents cinquante médecins devraient participer à cette étude dont 125 pédiatres et 125 généralistes. Le praticien choisira librement, en fonction des caractéristiques du patient le traitement par MINIRINMELT[®] ou MINIRIN[®], le suivi du patient et ses modalités.

L'état d'avancement de l'étude est le suivant : 274 médecins ont donné leur accord (127 pédiatres et 147 médecins généralistes), 120 patients ont été inclus dont 28 patients ont terminé l'étude à 9 mois. La survenue d'événements prodromiques (céphalées, nausées, anorexie et douleurs abdominales) a été rapportée chez une fillette de 10 ans mais la natrémie n'a pas été dosée.

7 – Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les résultats de cette deuxième vague du suivi national de pharmacovigilance suggèrent que les mesures prises quant à la suppression des formes nasales dans le traitement de l'énurésie nocturne ont eu un impact positif. A l'heure actuelle, le MINIRINMELT[®] paraît avoir une bonne sécurité d'emploi, mais l'exposition est faible en raison de sa commercialisation récente. L'étude MENUI, observationnelle, vient de débuter. Seuls 28 patients ont été suivis sur 9 mois.

Concernant la nycturie, le laboratoire estime qu'environ 3000 patients entre 40 et 65 ans sont traités en France pour nycturie avec polyurie nocturne. Il semble que les patients de plus de 65 ans soient plus à risque d'intoxication par l'eau puisque près de 65% des observations d'intoxication à l'eau (cas France + cas internationaux) dans l'indication nycturie concernent des patients de plus de 65 ans. Un autre point particulier dans cette indication est l'existence fréquente d'une polymédication, avec associations pouvant majorer le risque d'hyponatrémie.

8 – Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la Commission Nationale ont voté, à l'unanimité, pour :

- l'adoption des modifications des RCP des formes orales et nasales proposées par le Rapporteur, à l'exception de l'ajout dans le RCP des formes orales de la mention en 4.2 « La desmopressine par voie intra-nasale n'est pas indiquée pour traiter la nycturie ». En effet, cette mention concerne une autre forme, et ne doit pas être incluse dans l'information des formes orales ;
- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance ;
- la saisine du Groupe de travail Interactions médicamenteuses de la Commission d'AMM, pour une révision de la liste des médicaments inducteurs d'hyponatrémie et devant être pris en considération lors d'un traitement par desmopressine ;
- l'interrogation de la base EPPM (Etude Permanente de la Prescription Médicale) afin de définir la population traitée.

III - ENQUÊTE OFFICIELLE RELATIVE AUX EFFETS INDÉSIRABLES DES CYCLINES

1. Introduction

DCI	Doxycycline	Minocycline	Lymécycline	Méthylène (méta)cycline
Procédure d'enregistrement	Nationale	Nationale	Nationale	Nationale

Nom du rapporteur : CRPV de la Pitié-Salpêtrière

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de la Pitié-Salpêtrière a présenté les résultats de l'enquête officielle relative aux effets indésirables des cyclines.

Cette enquête avait été demandée à la suite de la notification d'un cas fatal de syndrome d'hypersensibilité chez une femme de 32 ans d'origine ivoirienne, traitée par la minocycline dans le cadre d'une infertilité.

Les cyclines sont indiquées dans les infections à germes sensibles et l'acné. De plus, la doxycycline est indiquée dans la prophylaxie du paludisme et la rosacée. Par ailleurs, les cyclines sont utilisées hors AMM en tant qu'anti-inflammatoires dans la polyarthrite rhumatoïde et la sarcoïdose.

En France sont disponibles 14 spécialités à base de doxycycline, 12 spécialités à base de minocycline, 2 spécialités à base de méthylène (méta)cycline et 1 spécialité à base de lymécycline.

Entre 1995 et 2006, les chiffres de ventes des cyclines sont les suivants (en nombre de boîtes) :

Nombre d'unités	Doxycycline	Minocycline	Lymécycline	Métacycline
Officine	52 980 496	37 010 673	12 075 153	4 858 076
Hôpital	2 149 157	273 024	3 266	161 896
Total	55 214 203	37 283 697	12 078 419	5 019 972

Il apparaît que les cyclines sont essentiellement utilisées en ville. La doxycycline est environ 1,5 fois plus utilisée que la minocycline, 5 fois plus utilisée que la lymécycline et 11 fois plus utilisée que la métacycline.

L'évolution des chiffres de ventes au cours de la même période montre :

- une diminution de la vente des cyclines, plus marquée pour la minocycline que pour la doxycycline,
- un marché nettement dominé (et à parts égales) par la doxycycline et la minocycline jusqu'en 1997, puis une diminution nette des ventes de minocycline jusqu'à une stabilisation depuis 2002,
- les ventes de lymécycline sont proches de celles de minocycline depuis 2002,
- les ventes de métacycline sont marginales par rapport aux autres cyclines depuis 2001.

2. Méthodologie

Concernant les cas de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) : tous les cas saisis dans la base jusqu'à fin janvier 2008 avec la doxycycline, la minocycline, la lymécycline ou la métacycline en tant que médicaments « suspects » ont été recherchés. La recherche des syndromes d'hypersensibilité (DRESS) a été effectuée de la façon suivante : présélection sur les listes détaillées, analyse systématique des fiches denses, cas retenus en fonction des informations du commentaire (au moins deux organes atteints parmi la peau, le rein, le foie, le poumon, les ganglions, le cœur, avec ou sans hyperéosinophilie ou hyperlymphocytose).

Concernant les cas issus des laboratoires, seuls les cas graves rapportés en France depuis 1995 ont été demandés et analysés. Les doublons des cas issus de la littérature ou des CRPV ont été exclus.

3. Résultats

Nombre total de cas saisis dans la BNPV, par principe actif et par gravité :

	Graves (% total)	Décès* (% graves)	Non graves	Total
Doxycycline	211 (19,5 %)	5 (2,3 %)	872	1083
Minocycline	268 (29,5 %)	7 (2,6 %)	653	921
Lymécycline	18 (32,7 %)	0	37	55
Métacycline	9 (22,5 %)	0	31	40
Total	506	12	1593	2099

*hors fausses couches et morts intra-utérines

Les notifications portent essentiellement sur la doxycycline et la minocycline. Rapportés aux chiffres de ventes, les notifications sont proportionnellement plus nombreuses pour la minocycline que pour la doxycycline. La part des cas graves est plus importante pour la minocycline (29,5 %) et la lymécycline (32,7 %) que pour la doxycycline (19,5 %) et la métacycline (22,5 %).

En comparant le nombre de notifications aux chiffres de ventes, il apparaît que le taux de notification de la minocycline est supérieur à celui de la doxycycline.

L'analyse de la répartition des notifications par classes organe montre que :

- les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous doxycycline sont les effets digestifs (31 %), en particulier les atteintes oesophagiennes (diminution du nombre de cas après la modification de la galénique des spécialités de doxycycline) ; les effets cutanés (32 %), en particulier la photosensibilité.
- les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous minocycline sont les effets cutanés (42 %), avec un pourcentage de cas graves 2 fois plus important que pour la doxycycline (27,6% vs 13,4%) ; les effets neurologiques (12,5 % dont environ un tiers d'hypertension intracrânienne),
- les effets hépatobiliaires et respiratoires sont plus fréquemment rapportés sous minocycline que sous doxycycline (7 % vs 3 % et 8 % vs 2 %) et les effets sont plus souvent graves,
- les effets entrant dans le cadre d'une « hypersensibilité » (hors syndrome DRESS) sont plus fréquemment rapportés (4 % vs 1,6 %) et plus graves (79 % vs 33 %) sous minocycline que sous doxycycline,
- les tableaux de syndrome d'hypersensibilité (DRESS) représentent 4,5 % des notifications sous minocycline (41 cas) vs 0,5 % sous doxycycline (5 cas). Les DRESS sont graves dans 95 % des cas avec décès dans 5 % des cas,
- l'auto-immunité est plus fréquemment rapportée et plus grave sous minocycline que sous doxycycline, les observations de lupus représentant 3 % des notifications,
- les effets indésirables rapportés sous lymécycline et métacycline sont essentiellement cutanés et digestifs.

Nombre de cas graves issus des laboratoires, par principe actif et par type de gravité :

	Doxycycline	Minocycline	Lymécycline	Métacycline
Graves	33	141	11	2
Hospitalisation	17 (52 %)	92 (65 %)	5 (45 %)	2 (100 %)
Mise en jeu pronostic vital	4 (12 %)	6 (4,2 %)	0	0
Décès	1 (3 %)	3 (2 %)	0	0
Séquelles/handicap	2 (6 %)	15 (11 %)	1 (10 %)	0
Autre condition médicale importante	9 (27 %)	43 (30 %)	5 (45 %)	0

Lorsqu'elle est précisée, l'indication du traitement par cycline est majoritairement l'acné (ou la rosacée), en particulier pour la minocycline (74 %) et la lymécycline (90 %).

L'analyse des cas issus des laboratoires montre que :

- les notifications de cas graves sont 4 fois plus nombreuses pour la minocycline que pour la doxycycline (141 vs 33),
- l'analyse de la répartition des notifications par classes organe et par principe actif permet les mêmes conclusions que pour les observations de la BNPV : les effets digestifs, et en particulier oesophagiens, prédominent pour la doxycycline ; les cas d'hypertension intracrânienne et d'atteinte hépatique sont plus souvent rapportés avec la minocycline ; l'auto-immunité et l'hypersensibilité prédominent également avec la minocycline.

4. Données de la littérature

Les publications d'effets indésirables rapportés à la minocycline sont environ trois fois plus nombreuses que pour la doxycycline. Les principaux effets rapportés sous doxycycline sont des photosensibilités, des atteintes oesophagiennes et des hypertensions intracrâniennes. Les principaux effets rapportés sous minocycline sont des pigmentations (cutanées et organes variés), des hypertensions intracrâniennes, des pathologies auto-immunes et surtout des manifestations d'hypersensibilité avec 43 nouveaux cas de syndrome DRESS publiés depuis 2003.

5. Conclusions et propositions du rapporteur

Les données recueillies dans le cadre de cette enquête permettent l'analyse suivante. La proportion d'effets indésirables rapportée sous minocycline est plus importante que pour les autres cyclines et en particulier pour la doxycycline. Les effets rapportés sous minocycline sont plus graves que pour les autres cyclines. Les profils d'effets indésirables de la minocycline et de la doxycycline sont très différents, la minocycline étant plus particulièrement à l'origine de manifestations d'auto-immunité et d'hypersensibilité (dont des syndromes DRESS de pronostic grave).

En conclusion, bien qu'un biais de notoriété ne puisse pas être exclu, le rapport bénéfice/risque de la minocycline mériterait d'être réévalué afin notamment de déterminer si la minocycline conserve sa place en thérapeutique, notamment en traitement de première intention de l'acné.

Cette conclusion est concordante avec celle des recommandations de Bonnes Pratiques du traitement de l'acné par voie locale et générale, publiées fin 2007 sur le site de l'Afssaps et mentionnant qu'« *En raison du risque d'effets indésirables rares mais graves (syndrome d'hypersensibilité, hépatite, auto-immunité), il n'est pas recommandé d'utiliser la minocycline en 1^e intention, mais seulement de manière exceptionnelle en cas d'échec des autres cyclines et d'impossibilité d'utilisation de l'isotrétinoïne orale (Accord professionnel)* ».

Les RCP des spécialités à base de minocycline doivent donc être modifiés et une information relative à ces modifications envoyée aux prescripteurs.

6. Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Cette enquête met en évidence que, bien qu'ayant des indications similaires, la doxycycline est environ 2 fois plus utilisée que la minocycline. Néanmoins, davantage de cas d'effets indésirables sont rapportés avec la minocycline.

D'après l'ensemble de ces données, la doxycycline est le plus souvent responsable d'atteintes œsophagiennes (œsophagite/ulcères de l'œsophage) et de réactions de photosensibilité tandis que la minocycline est le plus souvent responsable de pigmentations cutanées, d'hypertension intracrânienne, de syndrome d'hypersensibilité (DRESS) et d'atteintes auto-immunes.

Il semblerait, par ailleurs, que dans l'indication acné, la minocycline soit majoritairement utilisée, notamment par les médecins généralistes. Cependant, ceci mérite d'être confirmé par des données d'utilisation.

7. Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Le risque de réactions d'hypersensibilité rapporté avec la minocycline soulève la question de son rapport bénéfice-risque dans l'acné et les autres infections. Etant donné qu'il n'existe pas pour l'acné d'études comparatives minocycline versus doxycycline, l'ensemble des membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance propose d'étudier la possibilité de restreindre les indications et les prescripteurs de minocycline en infectiologie et en dermatologie.

Dans l'indication acné, il pourrait être envisagé de restreindre la prescription aux dermatologues. En revanche, pour les infections « autres », la restriction de prescription aux infectiologues n'est pas envisageable sur le plan réglementaire étant donné que l'infectiologie ne représente pas une spécialité à part entière déclarée au Conseil de l'Ordre et que, dans ces conditions, les infectiologues ne peuvent être repérés.

Il existe des situations où cet antibiotique est indispensable, en particulier dans les infections à germes multirésistants. Ces situations devront être évaluées par le groupe de travail anti-infectieux de la Commission d'AMM (GTA). Dans l'acné, le groupe de travail dermatologie devra également statuer sur la place de la minocycline dans le traitement de l'acné.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit des spécialités contenant de la minocycline mentionne explicitement le risque de réactions d'hypersensibilité au niveau des rubriques « Mise en garde et précaution d'emploi » et « Effets indésirables ». Le terme « syndrome DRESS » ne figure pas dans le RCP car il n'est pas consensuel au sein de la communauté médicale française et internationale. En revanche, il apparaît nécessaire d'ajouter que les patients à peau foncée ont un risque plus élevé de faire une réaction d'hypersensibilité.

8. Conclusion de la Commission Nationale de pharmacovigilance

La Commission propose que le Groupe de Travail Anti-infectieux et le Groupe de Travail Dermatologie de la Commission d'AMM revoient les indications de la minocycline respectivement en infectiologie et dans l'acné.

Pour ce qui concerne l'information, il convient d'ajouter dans le RCP de toutes les spécialités à base de minocycline que la peau foncée constitue un facteur de risque, non exclusif, de survenue de réactions d'hypersensibilité.

IV - EXJADE® (DEFERASIROX) : SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE APRES UN AN DE COMMERCIALISATION EN FRANCE

1 – Introduction

Nom commercial	EXJADE®
DCI	déférasirox
Forme pharmaceutique	comprimé dispersible
Classe pharmacologique	chélateur du fer
Procédure d'enregistrement	centralisée (France comme pays Rapporteur)
Titulaire de l'AMM	Novartis

Nom du rapporteur : CRPV de Paris-HEGP

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris - HEGP a présenté les données du suivi relatif aux effets indésirables de la spécialité EXJADE® (déférasirox).

EXJADE® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en août 2006 selon une procédure centralisée (pour laquelle la France est l'état rapporteur) ; il a été commercialisé en France le 22 décembre 2006. Il s'agit d'un médicament orphelin, soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle avec un plan de gestion des risques (PGR).

Les indications principales sont :

- le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes chez les patients âgés de 6 ans et plus, qui présentent une β -thalassémie majeure ;
- le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

Dans le cadre du PGR, il a été décidé de mettre en place un suivi national de pharmacovigilance du déférasirox afin de surveiller sa sécurité d'emploi.

2 - Méthode

Ce suivi regroupe les effets indésirables survenus au niveau international entre le 22 décembre 2006 et le 31 janvier 2008.

	Nombre de cas	Nombre de cas graves	Age moyen (ans)	Sex ratio (M/F)	Effets indésirables
International + France = 8.6%	710 (649 en international + 61 France)	319 (45%) (287 en international + 32 France)	48 (médiane à 52)	0.94	
Tractus gastrointestinal	176 (24.8%)	48 (29.5%)	55	0.81	Diarrhées, nausées, vomissements Douleurs abdominales
Peau/allergie	151 (21.3%)	42 (27.8%)	40	0.59	Eruptions, réactions allergiques, <i>alopécie</i> , <i>vascularite</i> , <i>EP</i>
Rein	119 (16.7%)	72 (60.5%)	48	1.27	Augmentation de la créatininémie, insuffisance rénale aiguë, tubulopathie, <i>dialyse</i>
Foie	90 (12.7%)	68 (75.5%)	40	0.98	Atteintes cytolytiques, <i>insuffisance hépatocellulaire</i> , <i>cholélithiase</i>
Hématologie	45 (6.3%)	30 (68.2%)	56	1.23	<i>Pancytopenie</i> , <i>thrombopenie</i> , <i>neutropenie</i>
Organes des sens	35 (4.9%)	20 (57.1%)	58	1.21	Troubles visuels, cataracte, hypoacousie, surdité
Neuropsychiatrie	28 (3.9%)	9 (32.1%)	55	0.65	<i>Neuropathie</i>

Tableau récapitulatif des données de pharmacovigilance

3 - Résultats de l'analyse

Les syndromes myélodysplasiques (indication aux Etats-Unis) représentent l'indication la plus fréquente d'Exjade® dans les notifications analysées, alors que les essais cliniques et la démonstration du bénéfice ont essentiellement concerné des patients atteints de thalassémie.

Comme décrit dans le RCP, la majorité des notifications concernent des atteintes du tractus gastro-intestinal (diarrhées ou nausées/vomissements, douleurs abdominales). A noter, 4 cas de pancréatite, survenus entre 10 jours et 5 mois après le début du traitement, dont deux cas d'évolution favorable à l'arrêt du traitement, ainsi que des cas de gastrite et d'oesophagite rapportés et qui sont à suivre.

Les atteintes cutanées sont fréquentes avec prurit, éruptions cutanées. Des manifestations allergiques potentiellement graves sont mentionnées dans le RCP.

Les cas d'alopecie inattendus, survenant chez des patients jeunes et dont 3 sont d'évolution favorable à l'arrêt du traitement ou à la diminution de la dose ont été rapportés au laboratoire et pourraient être ajoutés à la rubrique 4.8 « Effets indésirables ». Les vascularites et les toxidermies bulleuses en raison d'un cas rapporté d'érythème polymorphe sont à surveiller.

Concernant les atteintes rénales, les élévations de la créatininémie ou insuffisance rénale aiguë, mais aussi les atteintes tubulaires (dont les nécroses et les syndromes de Fanconi) représentent la majorité des effets rénaux rapportés. S'agissant d'atteintes tubulaires organiques, d'éventuelles séquelles rénales sont possibles. Il est important de souligner qu'au moins 4 cas d'insuffisance rénale ont nécessité la mise en place d'une dialyse sans que la firme n'aie pu identifier la cause. Une variation de type II a été déposée au niveau européen et est en cours d'évaluation afin d'ajouter les nécroses rénales tubulaires et les syndromes de Fanconi.

Le risque d'atteinte hépatique potentiellement grave sous Exjade® se confirme par les données de notification spontanée. A la suite d'une notification d'hépatite fulminante en juillet 2007, la firme a déposé une variation de type II au niveau européen afin d'ajouter les insuffisances hépatiques sévères, d'évolution parfois fatale. Cette variation est en cours d'évaluation.

A noter qu'en février 2008, le laboratoire a reçu un cas évoquant une hépatite cytolytique avec insuffisance hépatocellulaire chez un enfant de 11 ans traitée depuis 11 mois par Exjade® dans le cadre d'une drépanocytose avec comme principaux antécédents un accident vasculaire cérébral et des convulsions (traitements associés : Trileptal®, paracétamol, codéine, ibuprofène). Avant l'introduction d'Exjade® le bilan hépatique est normal. L'enfant va présenter les effets suivants : vomissement, ictère, augmentation des enzymes hépatiques : ALAT = 2079 UI/L, ASAT = 1377 UI/L, PAL = 250 UI/L, bilirubine = 3,8, temps de prothombine à 120 sec, INR à 12. L'échographie abdominale est normale en dehors d'un polype au niveau de la vésicule biliaire. Les sérologies VHA, VHB, VHC sont négatives. L'évolution sera rapidement favorable à l'arrêt de l'Exjade®.

D'autre part, le CRPV de Paris-HEGP a relevé une incohérence dans le RCP d'Exjade®. En effet, la rubrique 4.4 mentionne « Lorsque l'origine des anomalies biologiques hépatiques a été clarifiée ou après la normalisation de ces examens une reprise du traitement peut être envisagée avec précaution à une dose plus faible suivie d'une augmentation progressive de dose » alors que la rubrique 4.8 rapporte « Des calculs biliaires et des troubles biliaires ont été rapportés chez environ 2% des patients. Des augmentations des transaminases hépatiques ont été rapportées chez 2% des patients et n'étaient pas dépendantes de la dose. ». Dans le cadre de la variation actuellement en cours, il a été demandé à la firme de soumettre une justification afin de lever cette incohérence.

Des atteintes hématologiques sont aussi recensées à type de pancytopenies, bicytopenies, neutropénies et thrombopénies. Une lettre destinée aux professionnels de santé a été diffusée au Canada en mars 2007 mais ces effets indésirables n'ont pas été mentionnés dans le RCP européen.

Des atteintes des organes des sens sont rapportées : atteintes oculaires avec troubles visuels, cataracte et dépôt cornéen, mais aussi des atteintes auditives, principalement hypoacousie et surdité. Ces effets sont décrits dans le RCP.

Parmi les autres cas d'effets indésirables inattendus ou non mentionnés dans le RCP et donc à surveiller, on note : 4 cas d'hypertension artérielle, des cas de neuropathie dont une avec déficit en cuivre et une d'évolution fatale.

4 - Discussions et conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

La poursuite du suivi semble justifiée par le profil de sécurité d'emploi, les petits effectifs des essais cliniques, l'utilisation en pédiatrie et le terrain avec co-morbidités.

Un des membres de la Commission, le Pr G. DERAY, a rappelé que ce produit était hautement néphrotoxique avec des atteintes tubulaires nécrosantes et des syndromes de Fanconi. Quatre cas d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ont été rapportés au cours de ce bilan annuel et tant que la firme n'aura pas apporté la preuve que la dialyse n'est pas imputable au médicament, il faut considérer que ces cas sont imputables à Exjade®. Dans ces conditions, il faut envisager des études complémentaires sur le retentissement du produit sur le rein et essayer de définir les facteurs de risque associés.

Le Rapporteur et la Commission Nationale de pharmacovigilance ont souligné que la documentation des cas était pauvre et ce, depuis la commercialisation. La firme a expliqué que son système de distribution, exclusivement mis en place aux Etats-Unis afin de mieux suivre les patients sous Exjade®, ne lui permettait pas de mieux documenter les cas Nord Américains.

La Commission nationale de pharmacovigilance a estimé que cet argument n'est pas acceptable.

La *Food and Drug Administration* sera contactée afin de connaître leur opinion sur le manque de documentation des observations d'effets indésirables et sur le système de dispensation d'Exjade® sur leur territoire.

V – POINT D'INFORMATION SUR LA CONTAMINATION DES HEPARINES

L'unité de pharmacovigilance a présenté un point d'information sur la contamination des héparines.

Historique

Lors du dernier trimestre 2007, la *Food and Drug Administration* (FDA) a enregistré une augmentation des effets indésirables (EIs) allergiques graves rapportés chez des patients traités par l'héparine non fractionnée (HNF Baxter) : nausées, vomissements, hypotension parfois profonde et réfractaire, dyspnée, réactions allergiques, décès. La grande majorité de ces effets étaient rapportés chez des patients ayant reçu de l'héparine par voie IV (ex dialyse). Le premier rappel de lots des héparines Baxter a eu lieu le 17 janvier 2008.

De même, une augmentation des effets indésirables de type allergique a été rapportée en Allemagne également en grande majorité chez des patients dialysés. Cependant aucun décès n'a été signalé. Les autorités allemandes ont procédé au rappel de six lots d'héparine sodique Rotexmedica (filiale de Panpharma) le 6 mars dernier. Une alerte rapide a été envoyée à l'ensemble des états membres afin de les informer de la situation en Allemagne.

Situation des Héparines non fractionnée en France

Aucune héparine Baxter, retirée du marché américain, n'est commercialisée en France. Cependant, l'héparine Panpharma a une matière d'origine chinoise. Après contrôle par ses laboratoires de l'ensemble des lots Panpharma destinés au marché français, l'Afssaps a procédé au rappel de deux lots d'héparine Panpharma le 20 mars 2008, par mesure de précaution, alors qu'aucun effet indésirable de type allergie n'ait été rapporté (Lots 70480 70590).

Une rencontre internationale a eu lieu à la FDA le 17-18 avril dernier.

Plusieurs Pays européens (France, Danemark, Allemagne, Italie et Suède), Chine, Japon, Singapour étaient présents.

Il a été mis en évidence, par deux méthodes de contrôle : RMN (résonance magnétique nucléaire) et EC (électrophorèse capillaire), la présence d'un agent contaminant, la chondroïtine sulfate persulfaté (CSPS) :

- 15-45% (CSPS) dans les lots incriminés dans la survenue d'EIs aux Etats-Unis ;
- 20% (CSPS) dans les lots incriminés dans la survenue d'EIs en Allemagne ;
- 8% (CSPS) dans un lot rappelé en France.

Cependant le lien de causalité entre la présence de CSPS et la survenue de ces EIs n'est pas formellement établi à ce jour. Les EIs allergiques et les décès rapportés aux Etats-Unis et en Allemagne sont en cours d'analyse.

Une deuxième substance a été également identifiée dans les héparines, qui correspond à une impureté de fabrication non toxique : le dermatan sulfate (contenu en quantité notable dans le deuxième lot rappelé par précaution en France) et une impureté non identifiée a également été mise en évidence.

Cette situation a créé une tension sur l'approvisionnement au niveau mondial due :

- aux rappels de lots,
- à la diminution de l'export en provenance de la Chine.

Le groupe de travail a émis les recommandations suivantes :

- Utilisation de l'héparine à bon escient, selon les conditions de l'AMM, pour éviter les ruptures de stocks ;
- Préférer la forme sous-cutanée ;
- Décision d'utilisation des lots faiblement contaminés si la situation de l'approvisionnement l'impose pour satisfaire les besoins cliniques.

Un forum international des inspections est prévu pour améliorer la surveillance de la production de matière première.

Situation des héparines de bas poids moléculaires (HBPM) en France

Quatre spécialités sont commercialisées en France : Enoxaparine[®], Fragmine[®], Fraxiparine[®]/Fraxodi[®] et Innohep[®]. Seules l'Enoxaparine[®] et la Fragmine[®] sont fabriqués à partir de matières premières d'origine Chinoise :

- Fragmine[®] : pas de lots contaminés à ce jour sur les lots contrôlés ;
- Enoxaparine[®] : présence de lots contaminés sur le marché (faible taux de contamination 1-5%, absence d'augmentation des EIs rapportés de type allergie).

Une forte tension de l'approvisionnement en HBPM est constatée en France actuellement, étant donné que l'Enoxaparine[®] représente environ 80% du marché à l'hôpital et 65% en ville.

Recommandations de l'Afssaps

L'Afssaps :

- fait en sorte, en liaison avec les laboratoires concernés, d'assurer la continuité de l'approvisionnement en HBPM sans CSPA, ou en quantité minimale (information mise à jour régulièrement sur le site internet à la rubrique Rupture de stock) ;
- retire progressivement les lots contenant les plus forts pourcentages ou les plus fortes concentrations de CSPA (le 15 mai rappel de 11 lots les plus fortement contaminés) ;
- rappelle les conditions d'utilisation des HBPM (indications, durées des traitements) ;
- recommande le remplacement de l'Enoxaparine[®] par une autre HBPM, si l'utilisation par voie IV est recommandée (ex dialyse), ou l'utilisation de l'Enoxaparine[®] 30 000 UI (pas de traces de CSPA).

Une procédure selon l'article 5(3) du règlement (CE) N° 726/2004* a été déclenchée par l'agence européenne du médicament (EMA) qui donnera lieu à une opinion scientifique du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) au mois de mai 2008.

De même, une révision de la monographie de la pharmacopée a été engagée sous l'égide de la DEQM du conseil de l'Europe.

* article 5(3) du règlement (CE) N° 726/2004 : « À la demande du directeur exécutif de l'Agence ou du représentant de la Commission, le comité des médicaments à usage humain formule également un avis sur toute question scientifique concernant l'évaluation des médicaments à usage humain. Le comité tient dûment compte de toutes les demandes d'avis formulées par les États membres. Le comité formule également un avis chaque fois qu'il existe un désaccord concernant l'évaluation d'un médicament dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle. L'avis du comité est mis à la disposition du public. »