

Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance / Addictovigilance

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**Compte rendu de la réunion du mardi 20 novembre 2012****Etaient présents :****Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :**

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
Mme BAUMELOU
M. CARLIER
M. CHENIQUE
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
Mme DUGAST
M. GALEZOWSKI
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
M. JACQUES
M. JAVAUDIN
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER
M. LIEVRE
M. MERLE
M. MONTASTRUC
Mme PAULMIER-BIGOT
Mme PERAULT-POCHAT
M. SAILLER
Mme THIERRY-DURIOT (suppléante de M. TESTE)

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

BOUCHARA RECORDATI : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

GLAXO SMITH KLINE : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE France : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

JOLLY JATEL : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

LOB CONSEILS: Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

NOVARTIS SANTE FAMILIALE : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

PFIZER : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

SANOFI AVENTIS : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

URGO SOINS ET SANTE: Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

THERABEL LUCIEN PHARMA : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

ZAMBON France : Enquête officielle sur les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques des spécialités à base de vasoconstricteurs à visée décongestionnante

BIOGARAN : Enquête relative au tétrazepam (Myolastan® et génériques)

CRISTERS : Enquête relative au tétrazepam (Myolastan® et génériques)

DAIICHI SANKYO: Enquête relative au tétrazepam (Myolastan® et génériques)

SANOFI AVENTIS : Enquête relative au tétrazepam (Myolastan® et génériques)

TEVA SANTE / RATIOPHARM : Enquête relative au tétrazepam (Myolastan® et génériques)

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la commission nationale de pharmacovigilance du 20 novembre 2012.

TABLE DES MATIERES

I- COMPTE RENDU DE LA RÉUNION DU MARDI 20 NOVEMBRE 2012.....	1
II - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 19/09/2012.....	5
III - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES ET NEUROLOGIQUES DES SPECIALITES A BASE DE VASOCONSTRICTEURS A VISEE DECONGESTIONNANTE	6
ANNEXE.....	9
IV - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DU TETRAZEPAM	12
V - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LYRICA® (PREGABALINE)	15

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 19/09/2012

Le compte-rendu de la réunion du 19 septembre 2012 a été adopté sans modification.

II - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES CARDIOVASCULAIRES ET NEUROLOGIQUES DES SPECIALITES A BASE DE VASOCONSTRICTEURS A VISEE DECONGESTIONNANTE

CRPV rapporteur : CRPV de Toulouse

Introduction :

Depuis 2001, plusieurs rapports portant sur les effets indésirables (EI) neurologiques et cardiovasculaires des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL (sympathomimétiques indirects ou directs), qu'ils soient utilisés par voie orale (en vente libre) ou nasale (inscrits sur les listes II ou I), ont été réalisés et présentés en Comité Technique (11/09/01, 06/11/01, 13/02/07, 04/12/07 et 12/02/08) et en Commission Nationale de pharmacovigilance (26/03/02 et 25/03/08).

Une première enquête, présentée aux Comités Techniques du 11/09/01 et 06/11/01 et à la Commission Nationale du 26/03/02, avait entraîné des modifications et une harmonisation des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments renfermant de la pseudo-éphédrine.

Une seconde enquête portant sur l'ensemble des vasoconstricteurs décongestionnants, et présentée aux Comités Techniques des 13 février 2007, 4 décembre 2007 et 12 février 2008, puis à la Commission nationale du 25 mars 2008, avait préconisé :

- une harmonisation des RCP et des notices
- l'envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé ;
- la réalisation d'une étude d'impact deux ans après cette communication.

L'harmonisation n'est pas complètement finalisée à ce jour et trois spécialités (Rhinadviltab[®], Nurofen Rhume[®] et Rhinureflex[®]) doivent encore faire l'objet d'une notification.

Une information sur la sécurité d'emploi des décongestionnants renfermant un vasoconstricteur a été diffusée sur le site de l'Afssaps le 15/12/2011.

Une actualisation des résultats de l'enquête portant sur les EIs neurologiques et cardiovasculaires des vasoconstricteurs décongestionnants a été demandée par l'ANSM, avec présentation des résultats au Comité Technique du 15 mars 2012. Afin de pouvoir disposer d'un point rapide, l'ANSM a proposé au rapporteur de cibler son actualisation sur les seules données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), et ce en raison du nombre important de laboratoires impliqués et donc de la difficulté à colliger l'ensemble des notifications ou d'identifier les doublons provenant de cette source.

Méthodologie :

Toutes les notifications de la BNPV, enregistrées entre le 25/11/2007 et le 31/08/2012, dans lesquelles un vasoconstricteur (dénomination commune internationale : pseudoéphédrine, oxymétazoline, naphazoline, tuaminoheptane, éphédrine, phényléphrine, tymazoline) était imputé (qu'il soit suspect ou concomitant) ou en interaction, et rapportant un EI appartenant aux SOC (Système Organe Classe) « Affections cardiaques », « Affections vasculaires » et « Affections du système nerveux » ont été analysées.

Résultats :

Pour chaque SOC, les résultats sont présentés selon deux périodes de recueil pour prendre en compte la diffusion de l'information du 15/12/2011.

Les effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques notifiés à l'ANSM avec les vasoconstricteurs restent rares, de 0,2 à 0,7 cas par million de boîtes vendues (en considérant qu'une boîte vendue correspondait à un patient traité)

Effets indésirables cardiovasculaires

Entre le 25/11/2007 et le 31/12/2011, 39 notifications (correspondant à 43 effets indésirables cardio-vasculaires) comportant un décongestionnant ont été enregistrées dans la BNPV. Par rapport à l'enquête présentée à la CNPV en mars 2008 et qui portait sur 206 cas d'effets indésirables cardiovasculaires, on note une augmentation de la proportion des cas féminins (71,8% versus 54,9%) et des cas « graves » (61,5% versus 34%). L'âge moyen était de 44,1 ans (versus 39,5 ans). L'évolution était majoritairement favorable (87,2% versus 82%). Un décès a été observé chez un patient de 83 ans, atteint d'une cardiopathie sévère, qui a présenté un hématome du grand droit. Les médicaments « suspects » de ce cas de décès étaient : Dérinox[®], Préviscan[®], Médrol[®], Sinemet[®], Cardensiel[®], Xatral LP[®], Inipomp[®] et Lasilix[®].

Parmi ces cas, 10 sont survenus dans un contexte de mésusage (soit 25,6% versus 45,1%) : association de 2 vasoconstricteurs (3 cas dont 2 cas associant un vasoconstricteur par voie orale et par voie nasale et 1 cas associant deux vasoconstricteurs par voie nasale) ou non respect des posologies et des durées du traitement (7 cas).

Les effets indésirables étaient plus fréquents avec les formes orales (64,3%) qu'avec les formes nasales (35,7%). Les manifestations cliniques étaient essentiellement une hypertension artérielle, une tachycardie et des palpitations, et quelques cas évoquant ou signant une atteinte ischémique (douleurs angineuses, infarctus du myocarde, angiopathie) étaient notés.

Sur la période du 01/01/2012 au 31/08/2012, 9 cas d'effets indésirables cardiovasculaires ont été enregistrés dans la BNPV, dont 4 « graves ». Six cas avaient été exposés à des formes orales et 3 à des formes nasales. Un mésusage du Rhinadvil[®] était noté dans 2 cas: prise de 35 comprimés sur 3 jours et traitement prolongé de 7 jours.

Effets indésirables neurologiques

Entre le 25/11/2007 et le 31/12/2011, 72 cas (99 effets indésirables neurologiques) ont été enregistrés dans la BNPV avec un décongestionnant. Par rapport à l'enquête précédente, on note une augmentation du nombre de cas notifiés (en moyenne 18,2 cas/an contre 7,7 cas/an avant 2007). La majorité des cas concernaient des femmes (59,7% versus 52,2%) et étaient « graves » (65,3% versus 93,5%). L'âge moyen était de 44,2 ans (versus 42,2 ans). Aucun décès consécutif à un effet indésirable neurologique n'a été observé entre 2007 et 2011.

Parmi ces cas, 29 sont survenus dans un contexte de mésusage (39,7% versus 47%) : association de 2 vasoconstricteurs (5 cas dont 4 cas associant un vasoconstricteur par voie orale et par voie nasale et 1 cas associant deux vasoconstricteurs par voie nasale), administration à un enfant de moins de 15 ans (5 cas), non respect des posologies et durées du traitement (22 cas). Trois cas présentaient simultanément 2 types de mésusage : âge et posologie.

Les effets indésirables étaient plus fréquents avec les formes orales (57,1%) qu'avec les formes nasales (42,9%). On retrouvait, comme dans l'enquête précédente, des cas d'AVC ischémique ou hémorragique, des troubles convulsifs, des accidents ischémiques transitoires et des céphalées.

Sur la période du 01/01/2012 au 31/08/2012, 18 cas d'effets indésirables neurologiques ont été notifiés dans la BNPV, dont 13 « graves ». Cinq cas avaient été exposés à des formes orales et 13 à des formes nasales. Quatre cas ont été exposés plus de 5 jours : 2 cas avec le Dérinox[®] et 2 cas avec le Rhinofluimucil[®]. Un enfant de 7 ans exposé au Rhinofluimucil[®] a présenté un état de mal épileptique.

Discussion et proposition du CRPV rapporteur :

Depuis la précédente enquête, les cas d'EIs cardio-vasculaires et neurologiques enregistrés dans la BNPV persistent. Bien que très rares, ils sont le plus souvent « graves » et susceptibles de survenir aussi bien avec les associations fixes (avec des corticoïdes, AINS, antipyrétiques, antihistaminiques ...) qu'avec les spécialités contenant uniquement un vasoconstricteur (Sudafed[®], Aturgyl[®] ou Pernazène[®]).

Le mésusage bien que moindre persiste, surtout avec les formes orales (en prescription médicale facultative).

Les propositions du CRPV Midi-Pyrénées et du Comité Technique de Pharmacovigilance sont les suivantes :

- un listage de l'ensemble des spécialités administrées par voie orale : cette mesure entraînerait de facto l'interdiction de la publicité grand public ;
- l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé ainsi que la mise en ligne sur le site de l'ANSM d'une mise au point destinée aux patients.
- une réévaluation de la sécurité d'emploi de l'ensemble de ces spécialités 1 an après la mise en place de ces mesures afin d'évaluer leur impact et de considérer la nécessité d'actions supplémentaires, dont la réévaluation du bénéfice/risque de ces spécialités ;
- une NUI (Non Urgent Information) pour connaître la position des autres Etats membres par rapport à ces produits.

Discussion et conclusion de la commission nationale de pharmacovigilance :

Les Laboratoires Bouchara-Recordati, Johnson & Johnson santé beauté France, Novartis santé familiale, Pfizer santé familiale, Reckitt Benckiser Healthcare et Urgo ont fait une présentation commune en réponse au rapport et aux propositions du CRPV de Toulouse. Ces laboratoires ont mis en avant le fait que l'agence n'a notifié que tardivement les modifications prévues par l'harmonisation des RCP à la suite de la commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2008 et ne les a pas encore notifiées pour trois spécialités. Cette information a été confirmée par l'ANSM. Par conséquent, les Laboratoires estiment que l'agence n'a pas assez de recul pour mesurer l'impact de ces modifications sur la sécurité d'emploi des spécialités concernées. Les Laboratoires sont également d'avis que le listage ne permettrait pas de prévenir de façon efficace la survenue des EIs « graves » cardiovasculaires et neurologiques, et proposent de mettre en place un plan de minimisation des risques auprès des professionnels de santé (information/formation non promotionnelles, fenêtre d'alerte pop-up lors de la

délivrance...) et auprès des patients (pictogramme « vasoconstricteur » sur le conditionnement, mini-questionnaire, information plus compréhensible...). Les Laboratoires ont également proposé de mesurer l'impact de ce plan de minimisation des risques à deux ans, par un comité mixte composé d'industriels, de l'ANSM, des représentants des pharmaciens et des patients.

Les membres de la commission ont souligné :

- L'importance de la sous notification à l'origine d'une sous estimation probable de la fréquence des effets indésirables répertoriés. Les laboratoires, interrogés sur leurs efforts déployés pour estimer l'incidence de ces effets indésirables, ont confirmé qu'aucune étude épidémiologique n'avaient été conduite, mais se disent prêt à explorer la faisabilité de telles études (une étude cas-témoins a été suggérée par un membre de la commission).
- Le manque d'information et d'éducation des professionnels de santé et des patients sur le bon usage des spécialités à base de vasoconstricteurs. Le risque rare mais « grave » d'effet indésirable cardio-vasculaire ou neurologique semble méconnu. L'association d'une forme nasale à une forme orale fait encore parfois l'objet de prescription par des médecins.
- Le statut PMF de la plupart des spécialités orales qui permet aux laboratoires d'effectuer une publicité grand public que l'agence peut contrôler mais ne peut pas interdire de principe même si des refus ponctuels sont possibles dans certaines conditions. L'impact que peut avoir la publicité grand public sur la banalisation de ces spécialités a été souligné.
- Le manque de cohérence apparent entre le listage des formes nasales et le statut PMF des formes orales, alors que ces spécialités exposent aux mêmes risques. L'ANSM a précisé que le listage des formes nasales avait été mis en place dès l'origine pour certaines ou ultérieurement pour les autres afin d'éviter les risques de dépendance et de rebond à l'arrêt du traitement.
- La complexité et les contraintes des RCP et des notices des spécialités orales, peu adaptées à l'automédication, notamment en ce qui concerne les rubriques « mises en garde », « interactions » et « effets indésirables ».

L'ensemble de ces éléments a conduit la commission à retenir les propositions du rapporteur et à recommander le listage de ces spécialités.

La commission a émis un avis favorable (18 voix pour, 7 abstentions, 2 contre) sur les propositions du rapporteur, en proposant néanmoins de réévaluer la sécurité d'emploi des spécialités orales 2 ans après la mise en place des mesures suivantes :

- Inscription des formes orales sur la liste II des substances vénéneuses.
- Information des professionnels de santé et des patients (lettre aux professionnels de santé et mise au point)
- Envoi d'une NUI pour connaître la position des autres Etats membres de l'Union Européenne par rapports à ces produits.
- Réévaluation de la sécurité d'emploi de l'ensemble de ces spécialités **2 ans** après la mise en place de ces mesures.

Note post-CNPV:

Suite à l'avis de la commission nationale de pharmacovigilance, l'ANSM a publié le 11 décembre 2012 un communiqué sur son site Internet afin de rappeler les règles de sécurité et de bon usage des vasoconstricteurs

(<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Decongestionnants-de-la-sphere-ORL-renfermant-un-vasoconstricteur-Mise-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information>) afin de renforcer l'information des patients et des professionnels de santé sur ces produits de santé.

Par ailleurs, l'ANSM a informé la CNPV de son intention de mettre en place un plan d'action concernant ces médicaments, plan d'action qui sera rendu public début 2013.

ANNEXE

Liste des produits contenant des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL ayant une autorisation de mise sur le marché en France

Voie d'administration	Nom du médicament	Substance(s) active(s)	Conditions de prescription
Vasoconstricteurs non associés			
Voie nasale	ATURGYL	oxymétazoline	Liste II
	OXYMETAZOLINE URGO 0.05%	oxymétazoline	Liste II
	PERNAZENE	oxymétazoline	Liste II
Voie orale	SUDAFED	pseudoéphédrine	Non listé*
Vasoconstricteurs associés			
Voie nasale	DERINOX	naphthazoline prednisolone	Liste II
	DETURGYLONE	oxymétazoline prednisolone	Liste I
	HUMOXAL	phényléphrine benzalkonium	Liste II
	NASAMIDE	éphédrine essence de niaouli	Liste II
	RHINAMIDE	éphédrine acide benzoïque	Liste II
	RHINOFLUIMUCIL	N-acétylcystéine tuaminoheptane benzalkonium	Liste II
	RHINO SULFURYL	éphédrine sodium	Liste II
Voie orale	ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT	<i>Comprimé jour :</i> paracétamol pseudoéphédrine <i>Comprimé nuit :</i> paracétamol diphénhydramine	Non listé*
	ACTIFED RHUME	paracétamol pseudoéphédrine triprolidine	Non listé*
	DOLIRHUME	paracétamol pseudoéphédrine	Non listé*
	DOLIRHUMEPRO	<i>Comprimé jour :</i> paracétamol pseudoéphédrine <i>Comprimé nuit :</i> paracétamol doxylamine	Non listé*
	HEXARHUME	biclotymol phényléphrine chlorphéniramine	Non listé*
	HUMEX RHUME	<i>Comprimé :</i> paracétamol pseudoéphédrine <i>Gélule :</i> paracétamol chlorphénamine	Non listé*
	NUROFEN RHUME	pseudoéphédrine ibuprofène	Non listé*

	PARACETAMOL PSEUDOEPHEDRINE VITAMINE C GLAXOSMTHKLINE	pseudoéphédrine paracétamol acide ascorbique	Non listé*
	RHINADVIL	pseudoéphédrine ibuprofène	Non listé*
	RHINADVILTAB	pseudoéphédrine ibuprofène	Non listé*
	RHINUREFLEX	pseudoéphédrine ibuprofène	Non listé*
	RHUMAGRIP	paracétamol pseudoéphédrine	Non listé*
	TRIMEDIC	paracétamol pseudoéphédrine	Non listé*
Vasoconstricteurs associés à la cétirizine et utilisé dans la rhinite allergique			
Voie orale	ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE	pseudoéphédrine cétirizine	Non listé*
	HUMEX RHINITE ALLERGIQUE	Comprimé jour : pseudoéphédrine Comprimé nuit : cétirizine	Non listé*
	AERINAZE	pseudoéphédrine desloratadine	Non listé*
	CLARITYNE DUO	pseudoéphédrine loratadine	Non listé*

*Non autorisé en libre accès

III - ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DU TETRAZEPAM

Rapporteur : CRPV de Bordeaux

Nom commercial	Myolastan® et génériques
DCI	Tétrazépam
Forme pharmaceutique	Comprimé 50 mg
Classe pharmacologique	Benzodiazépine – Myorelaxants à action centrale
Procédure d'enregistrement	Nationale
Date d'AMM	03/05/1967
Date de commercialisation	19/01/1969
Titulaires de l'AMM	Sanofi, Daiichi Sankyo, Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Mylan, Qualimed, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva Santé, Zydus
SMR	insuffisant

1. Introduction

Le tétrazépam est une benzodiazépine ayant une Autorisation de Mise sur le Marche (AMM) depuis 1967 dans le traitement des «contractures musculaires douloureuses en rhumatologie (en association aux traitements spécifiques)».

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28 juin 2011, la présentation d'un cas marquant d'eczéma suite à une exposition professionnelle, lors du broyage de comprimés, a été l'occasion de signaler le nombre important d'effets indésirables cutanés enregistrés avec le tétrazépam dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et de proposer l'ouverture d'une enquête officielle portant sur les effets indésirables, en particulier cutanés.

Le rapport de l'enquête a été présenté au CTPV du 06 Novembre 2012 qui a demandé, au vu de ces résultats, un passage rapide en commission nationale de pharmacovigilance.

Le tétrazépam, dont le SMR a été jugé insuffisant dans l'indication de son AMM en décembre 2005, n'est plus remboursé par l'assurance maladie depuis décembre 2011.

2. Méthodologie :

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas issus de la BNPV et enregistrés jusqu'au 30/06/2012, et sur les seuls cas graves des laboratoires considérés séparément et après identification des doublons.

L'analyse a été complétée, notamment pour les cas graves et les effets cutanés, par une recherche textuelle dans la BNPV.

Une analyse des données de la littérature a complété ces données.

3. Résultats :

Données de la BNPV

Au total, 1616 cas, dont 648 graves (40%) ont été analysés. La moyenne d'âge des patients était de 50 ans avec une prédominance féminine (61,5 %).

Les affections cutanées (805 cas dont 305 graves) représentent la moitié des cas notifiés. Parmi eux, on retrouve 59 cas d'érythème polymorphe (dont 1 d'évolution fatale), 33 cas de syndrome de Stevens-Johnson (dont 1 d'évolution fatale), 33 cas de syndrome de Lyell (dont 9 d'évolution fatale), 15 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et 3 autres cas possibles de DRESS, 5 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (un 6^{ème} cas possible), 67 cas de toxidermies autres, 118 cas d'urticaire dont 21 d'urticaire sévère, et de nombreux cas d'hypersensibilité retardée de type IV. 6 cas étaient décrits dans le cadre d'une exposition professionnelle. Parmi ces observations, 37,7% des cas avaient une imputabilité au moins plausible et 14 % une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable.

Le délai moyen de survenue des syndromes de Lyell était de 12 jours (délai médian de 13 j), des syndromes de Stevens-Johnson de 11 jours (délai médian de 9 j) et celui des DRESS de 22 jours (délai médian de 12 j).

Le tétrazépam était le seul médicament suspect ou d'imputabilité supérieure à celle des traitements associés dans 5 cas de syndrome de Lyell, 4 cas de syndrome de Stevens-Johnson et 9 cas de DRESS.

Parmi les 115 cas comportant un bilan allergologique (tétrazépam testé 105 fois), il y avait 79 cas avec un patch test positif au tétrazépam, dont 67 cas où les patch-tests avec des médicaments associés étaient négatifs. La proportion de tests positifs au tétrazépam est donc élevée (75 %) et 64 % des cas sont exclusivement positifs avec le tétrazépam.

Des cas d'anaphylaxie ont également été notifiés (21 cas d'œdème de Quincke, 10 cas d'angioedème et 2 cas de choc anaphylactique).

Par comparaison à 5 autres benzodiazépines parmi les plus consommées (alprazolam, bromazépam, lorazépam, oxazépam, diazépam), le tétrazépam se distingue nettement par un nombre élevé d'effets indésirables (EI) cutanés.

L'estimation du taux de notification confirme que les effets cutanés graves sont très rares. En rapportant le nombre de cas d'EI cutanés graves au nombre de malades traités, on peut estimer un taux de notification de 1 cas pour 350 528 malades traités en 2009 et 1 cas pour 149 850 malades traités en 2010. En prenant seulement les nouveaux malades, on peut estimer le taux de notification à 1 cas pour 197 823 nouveaux malades en 2009 et 1 cas pour 74 384 en 2010. Pour les effets cutanés les plus graves (syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell et DRESS) l'estimation du taux de notification est de 1 cas pour 650 980 malades traités en 2009 et 1 cas pour 598 400 malades traités en 2010 ; en prenant seulement en compte les nouveaux malades traités, elle est de 1 pour 367 385 en 2009 et 1 pour 793 433 en 2010.

Parmi les autres effets indésirables graves, les effets neurologiques (133 cas graves, dont 11 cas de coma, 13 cas de somnolence, 7 cas de convulsions, 5 cas de troubles de la conscience, 2 cas de perte de conscience dont un ayant conduit à un accident de voiture), les effets psychiatriques (38 cas graves, dont 14 cas de confusion, 2 cas de désorientation, 2 cas de stupéfaction, 2 tentatives de suicide, 5 cas d'abus ou de dépendance) et les troubles généraux représentent une part importante. Dans la plupart des cas notifiés, une polymédication est présente (association à des antalgiques, à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à des myorelaxants, etc.).

Données des laboratoires

Parmi les 72 cas graves des laboratoires (doublons de la base exclus), on retrouve 7 cas de syndrome de Lyell dont 2 d'évolution mortelle, 4 cas de DRESS, 4 cas d'érythème polymorphe, 1 cas de syndrome de Stevens-Johnson, 1 cas de vascularite leucocytoclasique, 1 cas de dermatose bulleuse, 8 cas d'éruptions diverses. A noter également 5 suicides et 5 tentatives de suicide.

Ces données sont confortées par les données de la littérature, où les publications de cas isolés ou de séries de cas d'effets indésirables cutanés prédominent très largement parmi les articles sur les effets indésirables du produit.

Données d'exposition

Le tétrazépam fait partie des benzodiazépines les plus utilisées en France (1^{er} rang en nombre de malades prévalents en 2009 et 2010 d'après les données de l'assurance maladie) avec des chiffres en augmentation sur la période 2005-2010. A la suite du déremboursement du produit en décembre 2011, le nombre de boîtes vendues en ville a diminué de 36% sur la période janvier 2012-mai 2012, par rapport à la même période de l'année précédente.

Sur une période de 5 ans (2006-2011), 36,2% des sujets traités par une benzodiazépine le sont par tétrazépam avec une prévalence d'exposition qui augmente jusqu'à 30-40 ans et diminue à partir de 50-60 ans. Dans 76% des cas la posologie est respectée.

Le tétrazépam est commercialisé dans au moins six pays de l'Union Européenne. Sur la base des données fournies par les laboratoires, l'exposition au tétrazépam est particulièrement importante en Espagne, puis dans une moindre mesure en France et en Allemagne.

La durée de traitement est renseignée comme devant être « aussi courte que possible » dans les RCP, des autres pays européens, disponibles lors de l'enquête (des recommandations de durée de traitement sont seulement présentes en Autriche (maximum de 3 mois de traitement) et en Belgique (avec un maximum de 3 semaines)) mais il s'agit de recommandations pour éviter la dépendance et non les effets cutanés graves. Aucune limitation précise de durée de traitement n'est recommandée en France.

En complément des données présentées au CTPV, une analyse des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB) a été réalisée par le département d'épidémiologie des produits de santé de l'ANSM.

Les données de remboursement de l'EGB ont été analysées jusqu'au 30 novembre 2011 (date de déremboursement).

Le nombre de sujets débutant un traitement est estimé en France à 3,2 millions en 2010 et 2,6 millions en 2011. Parmi les 43 607 sujets de l'EGB analysés (âge moyen 45,6 ans, 57,8% de femmes), 90,3% ne bénéficient que d'une seule délivrance sur l'ensemble de la période de l'étude et donc d'un temps de traitement de moins de 1 mois, dont la dose quotidienne ne peut être estimée. En revanche : 9,4% des sujets bénéficient de 2 à 5 délivrances, avec un temps médian de traitement d'un mois ; 0,3% de 6 à 12 délivrances avec un temps médian de traitement de cinq mois ; et 0,03% plus de 12 délivrances avec un temps médian de traitement de 14,4 mois.

Parmi les 4 241 sujets bénéficiant de plus de 2 délivrances, 67,9% ont reçu une posologie quotidienne moyenne inférieure à 150 mg/j, 22,9% une posologie de 150 à 300 mg/j, 4,8% une posologie de 300 à 450 mg/j et 4,5% ont

reçu une posologie de plus de 450 mg/j. La posologie quotidienne dépend du nombre de délivrances : les sujets ayant plus de 300 mg appartiennent tous à la catégorie des sujets ayant de 2 à 5 délivrances. Les sujets ayant plus de 5 délivrances ont majoritairement des doses de moins de 150 mg/j.

4. Discussion-conclusion du CRPV rapporteur

Le rapporteur conclut que la prise de tétrazépam est associée à une proportion importante d'effets indésirables cutanés souvent graves avec une relation de causalité forte en raison de la positivité fréquente des tests allergologiques, ce qui est inhabituel pour une benzodiazépine. Il ne semble pas exister de réaction croisée avec les autres benzodiazépines.

Le rapporteur souligne par ailleurs la présence des effets habituels des benzodiazépines, la forte exposition en France (environ 3,5 millions de patients traités en 2009 et 2010) et la fréquente polymédication (AINS, antalgiques, thiocolchicoside, etc.) pour des douleurs le plus souvent bénignes. Il a été également rappelé que la sous-notification est probablement très importante, du fait de l'ancienneté du tétrazépam.

Le rapporteur souligne enfin qu'à ce jour, le tétrazépam est la seule benzodiazépine sur le marché français dont la durée de prescription n'est pas limitée, mais que le risque de dépendance n'est pas avéré avec ce produit. Le déremboursement a par ailleurs permis de réduire le niveau d'exposition, mais seulement partiellement, compte tenu du faible prix du tétrazépam.

Une parenté de structure chimique avec la chlormézanone (myorelaxant retiré du marché du fait d'atteintes cutanées graves) a été discutée. Selon l'avis d'un chimiste interrogé par le rapporteur, les structures moléculaires sont différentes et l'absence de métabolites communs ne permet pas de fournir d'explication mécanistique claire quant à la survenue de ces réactions cutanées avec le tétrazépam.

A l'issue de cette analyse le rapporteur conclut que le risque paraît inacceptable et propose une suspension d'AMM. A défaut, il propose de limiter la durée du traitement à 3 jours et de diminuer le nombre de comprimés par boîte, d'interdire le renouvellement et de réserver le tétrazépam à des malades confinés au lit.

5. Discussion et conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

Les laboratoires ont signalé que la posologie recommandée était respectée dans la plupart des cas et que selon les données EPPM (IMS), la durée du traitement était inférieure à 15 j dans 70 % des prescriptions (8% de prescriptions inférieures à 5 j, 20% inférieures à une semaine, 28% entre 8 et 10 j et 13% entre 11 et 15 j).

Ces mêmes laboratoires ont souligné que le risque cutané était identifié dans le RCP et qu'une demande de modification de l'information pour ajouter les syndromes DRESS avait été déposée par le laboratoire titulaire de l'AMM du princeps. Il a été néanmoins souligné que la notice était sûrement trop peu informative quant au risque cutané et à la nécessité d'arrêt du tétrazépam en cas de survenue de signes cutanés.

Enfin, il a été rappelé que l'AMM du tétrazépam est ancienne avec des données d'efficacité limitées.

Les membres de la Commission de Pharmacovigilance ont souligné l'existence d'effets indésirables cutanés graves qui sont spécifiques au tétrazépam et le risque dans le cadre de l'exposition professionnelle (favorisé notamment par des pratiques de broyage). Ils ont également souligné que 92% des patients ont un traitement supérieur à 5 jours, d'où un risque possible de sensibilisation au tétrazépam.

Ils se sont interrogés sur le risque du report de prescription sur d'autres myorelaxants : soit sur les autres benzodiazépines, bien que le tétrazépam soit la seule benzodiazépine à avoir une AMM en tant que myorelaxant, soit sur les autres myorelaxants disponibles (thiocolchicoside, méthocarbamol, méphénésine) dont les profils de sécurité semblent néanmoins plus favorables quant au risque cutané. Cette question du report est majeure, compte tenu du nombre important des prescriptions du tétrazépam et serait à suivre par l'ANSM en cas de suspension de l'AMM du produit. Le risque de réaction croisée du tétrazépam avec d'autres benzodiazépines semble limité du fait d'une structure chimique tertiaire du tétrazépam différente des autres benzodiazépines.

A la suite des propositions du rapporteur, en raison d'effets indésirables cutanés très rares mais graves et pouvant engager le pronostic vital, la suspension de l'AMM du tétrazépam, avec déclenchement d'une procédure de réévaluation du bénéfice/risque au niveau européen, a été soumise au vote : 7 membres ont voté contre, 3 se sont abstenus et 15 ont voté en faveur de cette mesure.

Note post-CN :

A l'issue de l'avis de la commission nationale de pharmacovigilance de suspendre les AMM des médicaments à base de tétrazépam, l'ANSM a initié le 20 décembre 2012 une procédure d'arbitrage auprès du nouveau comité européen de pharmacovigilance, le PRAC. Cette procédure d'urgence doit permettre de statuer sur l'ensemble des spécialités (formes orales) contenant du tétrazépam autorisées en Europe.

IV - SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LYRICA® (PREGABALINE)

Rapporteur : CRPV de Toulouse

Le rapport soumis à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 20 novembre 2012 présente le bilan du suivi des effets indésirables rapportés du 01/07/2005 au 30/09/2011, dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance décidé en novembre 2006 et confié au CRPV de Toulouse. Ce rapport tient compte des conclusions du Comité Technique du 15 mai dernier au cours duquel le suivi national avait été présenté. .

En conclusion de ce rapport, aucun signal particulier concernant l'exposition au Lyrica® n'a été détecté. Cependant, le rapporteur a demandé une mise à jour du résumé des caractéristiques du produit (RCP) afin

- d'ajouter le terme coma dans la rubrique « surdosage »
- d'étendre l'interaction entre le Lyrica® et tous les médicaments dépresseurs du système nerveux central.

Par ailleurs, une demande de revue cumulée des cas d'anxiété rapportés chez les patients traités pour une autre indication que le trouble anxieux généralisé a été requise et demandée au laboratoire. Ces propositions ont été acceptées par le rapporteur européen de la procédure centralisée selon laquelle Lyrica® est enregistré.

Enfin, le CRPV propose que le suivi des atteintes hépatiques rapportées avec Lyrica® soit poursuivi et que la firme fournisse une analyse détaillée cumulée des cas mondiaux d'atteintes hépatiques rapportés avec Lyrica®. A ce stade, cette proposition n'a pas été retenue par le rapporteur européen mais cette demande sera renouvelée sous formes de commentaires lors de l'évaluation du prochain PSUR.

Le Comité Technique a également proposé de renforcer la surveillance de l'usage récréatif au vu des résultats en Suède et du fort potentiel euphorisant de ce médicament. Une enquête officielle d'addictovigilance a été ouverte par l'ANSM.

Suite aux résultats présentés dans ce rapport, le CRPV de Toulouse propose d'arrêter le suivi national du Lyrica®. La Commission Nationale de Pharmacovigilance a voté à l'unanimité en faveur de cette proposition.