



5774
AGENCE
 DU
MÉDICAMENT

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DIRECTION DE L'ÉVALUATION
 Unité de Pharmacovigilance

Saint-Denis, le **5 OCT. 1998**

COMITE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE
 (Procès-verbal de la réunion du Jeudi 10 septembre 1998)

Etaient présents

M. RICHE : Président
 M. LE LOUET (suppléant de Mme ALBENGRES), Mme PENFORNIS (suppléante de M. ALLAIN H), Mme LAINE CESSAC (suppléante de M. ALLAIN P), M. ANDREJAK, Mme RADAL (suppléante de Mme AUTRET), Mme BAVOUX, Mme DAVID-LAROCHE (suppléante de M. BECHTEL), M. BLOUR, M. BLAYAC, Mme CARLHANT, M. CARON, Mme CHICHMANIAN, Melle DIORIE, Mme EFTHYMIIOU, M. ESCHALIER, Mme SGRO (suppléante de M. ESCOUSSE), M. VIAL (suppléant de M. EVREUX), Mme GERMAIN, Mme GINISTY, Mme HARAMBURU, Mme HILLAIRE-BUYS, M. IMBS, Mme JEAN-PASTOR, Mme JOUGLARD, Mme KREFT-JAIS, M. LAROUSSE, Mme LAVARENNE, M. LE DOZE, M. MALLARET, M. MERLE, M. MONTASTRUC, M. MOULIN, M. GILLET (suppléant de M. NETTER), Mme NOBLET, M. OLLAGNIER, M. ROYER, Mme SOUBRIE, M. THUILLEZ, M. TRENQUE, Mme PERAULT (suppléante de M. VANDEL), Mme TUBERT-BITTE (représentant Monsieur le Directeur Général de l'INSERM), Mme LAGARDE (représentant Monsieur le Directeur des Hôpitaux), Mme BARON (représentant Monsieur le Directeur Général de la Santé), M. ALEXANDRE (représentant Monsieur le Directeur Général de l'Agence du Médicament).

Conseiller Scientifique : M. LAGIER

Unité de pharmacovigilance

Mme BIDAULT
 Mme CASTOT
 Melle DELEAU
 M. DHANANI
 Melle FERVAL
 Mme FOSSET-MARTINETTI
 M. JACQUET
 Melle JULLIAN
 Mme LEREBOURS
 Mme MORIN
 Mme PARIENTE-KHAYAT
 Mme WESCHLER

Assistaient à la réunion (D.E.V.) :

Melle AUGUSTE
 Mme DUMARCET
 Mme DURANTEAU
 Mme GRENE
 Mme HOOG-LABOURET
 Mme LANFRANCHI
 Mme LELAN
 Mme MIGNON
 Mme MORER
 Mme MORGENSZTEJN
 Mme PICON
 M. REYNIER
 Mme REY-QUINIO
 Mme SAINT-RAYMOND
 M. SAWAYA
 Mme VINAS

**COMITÉ TECHNIQUE DE
 PHARMACOVIGILANCE DU 10 SEPTEMBRE 1998**

Etaient excusés

M. BEGAUD (Vice-Président)

M. BECHTEL

M. VANDEL

I - ADOPTION DU PROCÈS-VERBAL DES COMITÉS TECHNIQUES DU 25 JUIN 1998 ET DU 23 JUILLET 1998

Le procès-verbal de la séance du 25 juin 1998 a été adopté avec les modifications suivantes :

- Page 4 8ème ligne : remplacer "1/2474 unités" par "1/2474 seringues".
Remplacer "1/10160 unités" par "1/10160 seringues".

10ème ligne : remplacer "1/11544 unités" par "1/11544 comprimés".
- Page 18 3ème ligne : remplacer "percutanée" par "sous-cutanée".
- Page 20 7ème ligne : remplacer "Par ailleurs, ... collègues toxicologues" par "Le CRPV de Strasbourg a fait parvenir à l'Agence le détail des notifications reçues de la part du Dr Kintz avec leur chronologie. Par ailleurs, le Dr Kintz estime, à partir de discussions avec ses collègues toxicologues,...".

Le procès-verbal de la séance du 23 juillet 1998 a été adopté avec les modifications suivantes :

- Page 13 Observation "vaccin BCG Pasteur®" : remplacer "chez un enfant" par "chez 8 enfants"
- Page 16 "Antirétroviraux et grossesses - projet de suivi" : remplacer le texte entier par le texte suivant :

François MEYER (Direction de l'Évaluation / Agence du Médicament) et François BAVOUX (CRPV de Saint-Vincent de Paul) ont présenté l'état actuel de la pharmacovigilance "antirétroviraux et grossesse" et les possibilités d'améliorations à venir.

En 1995, l'analyse des résultats de l'essai ACTG 076/ANRS 024 a mis en évidence une diminution du taux de transmission materno-foetale (TMF) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de 25% chez les femmes non traitées à 8% chez les femmes traitées par la zidovudine durant la grossesse. La mise sur le marché des antiprotéases en 1996 a modifié la stratégie thérapeutique antirétrovirale et l'évolution de la maladie. Les patientes font des projets de vie et les cliniciens se trouvent confrontés de plus en plus fréquemment à une situation difficile : désir de grossesse, prévention de la transmission materno-foetale, exposition du foetus et de l'enfant à des médicaments nouveaux n'ayant pas fait l'objet d'évaluation en clinique.

Le nombre de femmes atteintes par l'infection à VIH/sida menant à terme leur grossesse est de l'ordre de 600 par an. Plusieurs structures sont actuellement engagées dans le suivi de ces grossesses en France.

- L'Etude Périnatale Française (EPF) de Unité INSERM 292 assure un suivi épidémiologique de la TMF du VIH, et des enfants séronégatifs jusqu'à l'âge de 18 mois. Il faut souligner que l'EPF n'enregistre pas les effets indésirables des médicaments.

Environ 450 enfants nés de mères atteintes par l'infection à VIH sont inclus par an dans l'EPF.

- Des essais cliniques ayant pour objectif l'évaluation de la TMF du VIH. L'évaluation des effets indésirables réalisée dans le cadre de l'essai ANRS 075 (seul essai actuellement en cours) doit être améliorée.

Chaque année, approximativement 150 nouveau-nés de mères séropositives ne sont inclus ni dans l'EPF ni dans un essai clinique de TMF et échappent donc à ce type de suivi.

- un "registre" destiné au repérage des enfants dont la mère a reçu de la zidovudine pendant la grossesse est tenu au niveau de la Direction des hôpitaux ; son fonctionnement est actuellement en cours de modification.

Enfin, une enquête officielle de pharmacovigilance relative aux issues des grossesses des femmes traitées par les antirétroviraux et les effets indésirables chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant après exposition *in utero* aux antirétroviraux, dont le CRPV responsable est Paris Saint-Vincent de Paul, est mise en place depuis février 1998.

Aucune structure n'assure un recueil correct des effets indésirables survenant chez les femmes atteintes par le VIH traitées par antirétroviraux durant la grossesse et leurs nouveau-nés. La situation actuelle est caractérisée par une sous-notification extrême et l'absence d'analyse globale de ces effets indésirables alors que le nombre de femmes enceintes traitées par multithérapie augmente.

Il est nécessaire d'inciter, par un monitoring actif, les praticiens concernés à déclarer au système national de pharmacovigilance les effets indésirables survenant chez des femmes incluses ou non dans l'EPF ou un essai clinique de TMF du VIH. L'envoi d'une lettre associée à une "fiche de recueil d'effets indésirables survenant au cours de la grossesse" est prévu. Il est important que les praticiens soient contactés régulièrement afin de maintenir intact leur vigilance (relances téléphoniques, visites dans les maternités). Une attention particulière devra être portée sur les praticiens suivant les femmes en dehors de l'EPF ou d'un essai clinique.

Une analyse globale des données de tolérance doit être réalisée par le système national de pharmacovigilance, si possible en collaboration avec les structures existantes (EPF, Agence nationale de recherche sur le sida, Direction des hôpitaux), afin de permettre un échange d'informations. Actuellement, les responsables de l'EPF souhaitent que les effets indésirables soient d'abord notifiés à la cohorte puis au système de pharmacovigilance. Cette proposition

de circuit de déclaration des effets indésirables n'est pas conforme au décret de pharmacovigilance de 1995. Les notifications d'effets indésirables recueillies par les CRPV seront centralisées par le CRPV de Saint-Vincent de Paul. Les données de pharmacovigilance émanant des CRPV seront complétées par celles déclarées dans le cadre des essais cliniques à l'Agence du médicament et présentées par les laboratoires pharmaceutiques dans les rapports périodiques de sécurité.

Une demande de subvention auprès du Conseil scientifique et du Conseil d'Administration de l'Agence du Médicament sera présentée le 14 octobre 98.

II - TOUR DE TABLE DES CAS MARQUANTS

ALLOPURINOL MSD®
(allopurinol)

: Vertiges, troubles visuels, lésions dermatologiques intracrâniennes, céphalées, épistaxis survenus chez un homme de 48 ans, traité par ZYLORIC® depuis 23 ans, puis depuis 10 jours par ALLOPURINOL MSD®.
(CRPV de REIMS)

ARCALION® 200 mg
(sulbutiamine)
+ BREXIN®
(pyroxicam,
β-cyclodextrine)

: Malaise avec hypotension (pression artérielle systolique : 7cm Hg) et troubles digestifs chez une femme de 48 ans. Réadministration positive de l'ARCALION® (CRPV de LIMOGES)

ARTOTEC®
(diclofénac +
misoprostol)

: Douleurs angineuse chez un homme de 43 ans, 20 minutes après chaque prise d'ARTOTEC® (antécédents coronariens). Pas de récurrence après l'arrêt du traitement.
(CRPV de RENNES)

BEFIZAL®
(bézafibrate)

: Réaction de photosensibilité chez une femme de 50 ans.
(CRPV de MARSEILLE)

CUROSURF®
(fraction phospholipidique
de poumon de porc)
+ CLAROFAN®
(céfotaxime sodique)
+ RANIPLEX®
(ranitidine)
+ CLAMOXYL®
(amoxicilline)
+ NETROMICINE®
(nétilmicine - sulfate de) :

Hémorragie pulmonaire importante avec malaise, bradycardie, et défaillance multiviscérale chez un nouveau-né de 2 jours.
(CRPV d'AMIENS)

- DIAMOX® 250 mg
(acétazolamide)
+ ASPEGIC® 1000 mg
(acétylsalicylate de DL-lysine)
+ CYTOTEC®
(misoprostol)
+ HEPT-A-MYL®
(heptaminol)
+ ZYRTEC® 10 mg
(cétirizine)
+ SILOMAT®
(clobutinol) :
- Confusion, syndrome cérébelleux, désorientation temporo-spatiale et polypnée, acidose métabolique compensée avec alcalose respiratoire et hyperchlorémie chez une femme de 50 ans.
(CRPV de TOURS)
- ENDOXAN®
(cyclophosphamide)
+ fluoro-uracile
+ tamoxifène :
- Colite hémorragique ischémique avec diminution de l'anti-thrombine III à 43 % chez une femme de 72 ans. Evolution favorable à l'arrêt du traitement. Réintroduction négative du fluoro-uracile et de l'ENDOXAN®.
(CRPV de STRASBOURG)
- GENTALLINE®
(gentamicine) :
- Vertiges à J3 d'un traitement par GENTALLINE® chez une femme de 80 ans. Pas d'insuffisance rénale. Syndrome vestibulaire isolé (cf. Questions diverses).
(CRPV de MARSEILLE)
- INTRONA®
(interféron alfa 2b recombinant)
+ DEROXAT®
(paroxétine)
+ XANAX®
(alprazolam) :
- Dépression, agressivité et homicide chez un homme de 32 ans.
(CRPV de MARSEILLE)

ISOBAR®

(méthyclothiazide,
triamtèreène)

- : Pancréatite aiguë chez une femme de 73 ans.
(CRPV d'AMIENS)
Le CRPV d'Amiens présentera un point sur diurétiques thiazidiques et pancréatites lors du Comité Technique du 21 janvier 1999.

KETUM®

(kétoprofène gel)

- : - Eczéma et phlycthènes volumineuses chez un homme de 43 ans.
- Eczéma étendu et oedème chez une femme de 21 ans.
(CRPV de RENNES)

LIPANTHYL®

(fénofibrate)

- : - Réactions de photosensibilité chez un homme de 67 ans et trois femmes de 58 ans, 63 ans et 72 ans. Cet effet indésirable, bien connu des spécialistes, n'est pas mentionné dans le RCP des médicaments de la classe des fibrates.
(CRPV de MARSEILLE)
Le CRPV de Marseille présentera un point sur photosensibilisation et fibrates lors du Comité Technique du 21 janvier 1999.
- Eczéma aigu photoallergique chez un homme de 46 ans qui avait présenté 9 mois plus tôt un eczéma aigu bulleux au KETUM GEL® (kétoprofène).
(CRPV de STRASBOURG)
Le CRPV de Nantes fera un point lors du Comité Technique du 21 janvier 1999 sur les réactions croisées photoallergiques avec le kétoprofène administré par voie cutanée.

MALOCIDE®

(pyriméthamine)

+ QUINIMAX®

(quinine, quinidine, cinchonine,
cinchonidine)

- : Syndrome de Stevens-Johnson chez un homme de 37 ans. Antécédents de lésions de la muqueuse génitale sous FANSIDAR® (sulfadoxine, pyriméthamine) et FANSIMEF® (méfloquine, sulfadoxine, pyriméthamine).
(CRPV de RENNES)

MIGWELL®(ergotamine, caféine,
cyclizine)+ **CRIXIVAN®**

(indinavir)

+ **EPIVIR®**

(lamivudine)

+ **ZERIT®**

(stavudine)

: Ergotisme chez un homme de 34 ans.
(CRPV d'AMIENS)**PENTASA®**

(mésalazine)

: - Pancytopénie et agranulocytose chez un nouveau-né (1 jour),
la mère ayant été traitée pendant toute la grossesse.
(CRPV de RENNES)
- Malformation cardiaque chez un fœtus de 22 semaines, la mère
ayant été traitée pendant toute la grossesse.
(CRPV de ROUEN)
Ces observations seront transmises au groupe de travail
"grossesse"**RETROVIR®**

(zidovudine)

+ **EPIVIR®**

(lamivudine)

+ **ZOVIRAX®**

(aciclovir)

: Augmentation isolée de la lipase chez un enfant de 10 mois.
(CRPV de PARIS SAINT-VINCENT DE PAUL)**RIMIFON®**

(isoniazide)

+ **LASILIX®**

(furosémide)

+ **CORDARONE®**

(amiodarone)

+ **AMLOR®**

(amlodipine)

+ **NITRIDERM®**

(trinitrine)

+ **EFFERALGAN®**

(Paracétamol)

: Syndrome de Lyell d'évolution fatale chez un homme de 73 ans.
(CRPV de CLERMONT-FERRAND)

- SAVARINE®
(chloroquine
proguanil) : Crise tonico-clonique chez un enfant de 14,5 ans.
(CRPV de CLERMONT-FERRAND)
- SPASFON-LYOC®
(phloroglucinol)
+ EFFIPREV®
(norgestimate,
éthinyloestradiol) : Choc anaphylactique chez une femme de 23 ans après la prise
de phloroglucinol per-os. (CRPV de LYON)
- STAMARIL®
(vaccin amaril vivant,
stabilisé) : 2 cas graves de méningite aseptique après une vaccination par
STAMARIL® ont été déclarés à l'unité de Pharmacovigilance
par le laboratoire.
Le CRPV de TOULOUSE présentera un point sur ce sujet lors
du Comité Technique du 19 novembre 1998.
- VIDEX®
(didanosine)
+ CRIXIVAN®
(indinavir)
+ ZERIT®
(stavudine) : Pancréatite et acidose lactique traité par LEVOCARNIL®
(lévocarnitine) chez un homme de 33 ans.
(CRPV de PARIS SAINT-VINCENT DE PAUL)
Les CRPV de Paris Saint-Antoine et Paris Saint-Vincent de Paul
feront un point sur analogues nucléosidiques, acidoses lactiques
et pancréatites lors du Comité Technique du 21 janvier 1999.
- VOLTARENE® injectable
(diclofénac)
+ COLTRAMYL® injectable
(thiocolchicoside) : Malaise avec perte de connaissance et d'urine, hypotension à 8
cm Hg de maximale chez un homme de 83 ans. Bilan négatif
et EEG normal (diagnostic d'épilepsie éliminé).
(CRPV de LIMOGES)

ZOMIG®
(zolmitriptan)
+ DEROXAT®
(paroxétine)

: Syndrome sérotoninergique entraînant l'hospitalisation après 2 jours de traitement par ZOMIG® pour migraine chez une femme de 26 ans, traitée depuis 6 mois par DEROXAT®.
(CRPV de LILLE)
L'unité de Pharmacovigilance transmettra cette observation au Groupe de Travail "interactions médicamenteuses"

III - POINT SUR LE SILDÉNAFIL (VIAGRA®)

Un point sur les données de pharmacovigilance du sildénafil (Viagra®) a été présenté par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen.

Le sildénafil agit par inhibition sélective et puissante de la phosphodiesterase de type 5 (PDE 5) dans les corps caverneux de la verge. Le sildénafil et son métabolite principal (N déméthyl) sont liés à 96% aux protéines plasmatiques. Le métabolisme hépatique du sildénafil fait intervenir la voie du CYP 3A4 (voie principale) et la voie du CYP 2 C9 (voie secondaire).

Le sildénafil est indiqué chez l'homme de plus de 18 ans dans le traitement de la dysfonction érectile.

Viagra® a été mis sur le marché aux Etats-Unis le 7 avril 1998. D'après les données IMS, jusqu'au 17 juillet 1998, le nombre de prescriptions a été estimé à 3 208 000 aux Etats-Unis.

Dans l'Union européenne, ce médicament enregistré selon une procédure centralisée avec les Pays-Bas comme pays rapporteur, a été autorisé par la Commission Européenne le 15 septembre 1998. Dans l'attente de la décision de la Commission Européenne, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques a demandé au laboratoire de soumettre un rapport périodique d'évaluation sur les données de sécurité non pas sur une base semestrielle mais sur une base mensuelle. 2 rapports ont été soumis par le laboratoire.

Données internationales de sécurité d'après les rapports périodiques de tolérance

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen a analysé les données contenues dans les 2 rapports de sécurité disponibles à ce jour.

Dans le dernier rapport de tolérance, sur la période du 16 juin 1998 au 15 juillet 1998, 761 événements ont été signalés par des professionnels de santé correspondant à 386 cas répartis en 150 cas graves et 236 cas non graves.

● Parmi les effets graves, 40 décès ont été rapportés dont 24 d'origine cardiaque probable et 16 de cause inconnue ; l'âge, connu dans 18 cas, est en moyenne de 60 ans avec des extrêmes compris entre 39 ans et 74 ans ; la posologie, connue dans 10 cas est en moyenne de 55 mg avec des extrêmes compris entre 50 et 100 mg.

La plupart des décès et des effets indésirables graves rapportés sont d'origine cardio-vasculaire ou cérébro-vasculaire. La notion de facteurs de risque cardio-vasculaire et/ou de prise concomitante de dérivés nitrés est retrouvée dans 2/3 des cas de décès dans le 1er rapport mais est difficile à évaluer dans le 2ème rapport.

Selon le rapporteur, il est nécessaire de mieux préciser les caractéristiques cliniques des patients traités en terme de facteurs de risque et d'antécédents cardio-vasculaires afin d'évaluer de façon précise le non-respect des contre-indications et de mieux identifier les patients à risque.

● De rares cas d'hypotension ont été rapportés.

- Des troubles hématologiques divers ont été rapportés, à type d'hémolyse aiguë, C.I.V.D., épistaxis... L'effet antiagrégant plaquettaire potentiel du sildénafil mérite d'être gardé en mémoire.
- Les effets indésirables visuels sont à surveiller.

Données françaises

Deux effets indésirables ont été rapportés en France : un décès chez un patient de 78 ans traité par inhibiteurs calciques et dérivés nitrés et un cas d'agressivité chez un patient de 52 ans sans antécédent psychiatrique qui a pris en 1 semaine 3 comprimés de Viagra®. L'évolution a été favorable en 2 jours

Conclusion

Dans l'ensemble, les effets indésirables rapportés sont attendus compte-tenu de la pharmacologie du produit et de la population traitée.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rouen propose d'élaborer une fiche spécifique des effets indésirables destinée à standardiser le recueil des données et accepte d'analyser les rapports périodiques successifs de tolérance.

IV - POINT SUR LE BENFLUOREX (MÉDIATOR®)

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Besançon a présenté, à la demande de l'Agence du Médicament, des données sur les chiffres de ventes et des données de cinétique du Benfluorex. L'Agence est en effet régulièrement interrogée par des pharmaciens inspecteurs de la santé sur la possibilité d'usage détourné de ce produit.

- Evolution des chiffres de vente

Depuis 1991, les ventes progressent régulièrement. Aucun pic n'a été observé au cours des mois qui ont suivi les mesures prises à l'encontre des anorexigènes. Il est toutefois, à noter que les ventes de ce produit sont d'environ 5 millions de boîtes, ce qui est loin d'être négligeable.

Il est en fait, difficile au vu des seuls chiffres de ventes de mettre en évidence un mésusage du produit. Il est donc indispensable pour affiner l'analyse de :

- disposer des données Dorema
- de pouvoir distinguer les nouvelles prescriptions des renouvellements
- de saisir l'observatoire des prescriptions

- Données cinétiques et de métabolisme

Les concentrations plasmatiques du Benfluorex sont atteintes en 1 à 2 heures, l'absorption est complète et le volume de distribution est faible de 0,37 l/kg. La fixation plasmatique est de 77 %. Le métabolite majeur est le 1-(3-trifluorométhylphényl)-2N-2-(carboxyméthyl)aminopropane. L'élimination est rénale avec 75 % du produit éliminé dans les 8 premières heures. Le Benfluorex est totalement métabolisé.

La norfenfluramine, métabolite du Benfluorex est retrouvée en faible quantité (2 %) dans les urines.

Il est surprenant de constater que les concentrations sanguines de Norfenfluramine sont identiques pour des doses équivalentes de Fenfluramine et de Benfluorex (60 ng/ml). En effet, la Norfenfluramine formée à partir de la Fenfluramine, n'est plus transformée et se retrouve intacte dans les urines de 24 h à l'état d'équilibre à 7,4 % de la dose administrée. Alors que la norfenfluramine formée à partir du Benfluorex, est transformée en produit désaminé et oxydé.

Il n'y a aucune explication actuellement pour cette différence.

Le Comité Technique juge que ces informations sont insuffisantes et ne permettent pas d'être entièrement rassuré. En particuliers, le rapporteur devrait pouvoir disposer d'une analyse correcte des AUC.

Enfin, une question relative à la parenté chimique du Benfluorex avec les amphétaminiques est posée. Il a été rapporté qu'un patient âgé traité par MEDIATOR® avait présenté un test urinaire positif ; cette recherche avait été faite chez ce dernier dans le cadre d'une procédure judiciaire, son fils étant toxicomane. Les CEIP pourrait être interrogés à ce sujet.

V - POINT SUR LES ATTEINTES DÉMYÉLINISANTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL APRÈS VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 15 ANS.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Strasbourg a présenté le suivi de l'enquête relative aux affections démyélinisantes du système nerveux chez des enfants âgés de 15 ans au moins au cours d'une vaccination contre l'hépatite B.

Ce point fait état des observations rapportées depuis la date de commercialisation des vaccins jusqu'au 31 mars 1998.

Les propositions de critères d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central survenant après une vaccination et validés par deux experts en neurologie ont été longuement exposées. Le comité technique a pris connaissance des difficultés rencontrées pour l'interprétation des IRM chez l'enfant.

Parmi les 48 observations d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central notifiées, 27 cas ont été retenus après élimination des doublons et des cas non étiquetés comme atteintes démyélinisantes par l'expert neurologue. Ils correspondent à 6 cas de "première poussée", 1 "SEP connue", 10 cas d'atteintes ophtalmologiques (névrite optique, névrite optique rétrobulbaire, diplopie, papillite), 4 myélites, 1 encéphalomyélite, 3 encéphalites et 2 autres atteintes démyélinisantes (paresthésie, hémiparésie,...). Ces cas sont survenus chez 17 filles (62,9 %) et 10 garçons. Les âges des patients varient de 7 à 15 ans. 7 observations concernent des enfants de moins de 10 ans et 20 cas des enfants âgés de 11 à 15 ans. Des antécédents familiaux de sclérose en plaques sont retrouvés dans 4 dossiers. Un cas d'antécédent personnel de sclérose en plaques a été signalé. Le délai de survenue est inférieur ou égal à 2 mois dans 59,2 % des cas. La fréquence de survenue de ces effets ne semble pas dépendre du rang de vaccination (3 cas après P1, 9 cas après P2, 3 cas après P3, 10 cas après un rappel et 2 cas où le rang n'est pas indiqué). Les années de survenue s'échelonnent entre 1993 et 1997. La majorité des cas est apparue en 1993 (1 cas), 1994 (2 cas), 1995 (3 cas), 1996 (13 cas) et 1997 (8 cas). Les profils de tolérance des vaccins ne semblent pas être différents : 18 cas sont rapportés avec l'ENGERIX B® et 8 cas avec le GENHEVAC B®. Dans 1 cas, le nom du vaccin en cause n'est pas précisé. Il n'existe aucun cas avec réadministration positive et avec rechallenge négatif.

(A la suite de ce bilan, le comité technique a relevé l'absence de notifications chez le nouveau-né. kown'jhm

Par ailleurs, le CRPV de Strasbourg a présenté une étude épidémiologique réalisée en milieu scolaire du Bas-Rhin auprès de collégiens vaccinés. Cette enquête consiste en un suivi de la tolérance du vaccin contre l'hépatite B (réactions locales, troubles visuels,...) par des médecins-scolaires. Ainsi, au niveau de ce département, 10.000 élèves des classes de 6^{ème} ont été inclus dans cette étude. Cependant, au bout de 3 ans (à leur entrée en 3^{ème}), on ne dénombrait plus que 100 lycéens par rapport à l'échantillon initial de 10.000. Le comité technique a trouvé cette initiative intéressante tout en soulignant deux problèmes majeurs : d'une part, les difficultés d'ordre pratique pour développer de telles études dans d'autres départements et d'autre part, le nombre de perdus de vue qui représente plus de 90% de l'échantillon initial.

VI - ENQUÊTE OFFICIELLE SUR LA NÉVIPARINE (VIRAMUNE®)

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Créteil a présenté un bilan des effets indésirables avec VIRAMUNE® (néviparine) dans le cadre de l'A.T.U. de cohorte pour la période 1er novembre 1997 - 2 juin 1998.

VIRAMUNE® a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché Européenne (procédure centralisée) en février 1998.

L'analyse des données de tolérance confirme la toxicité cutanée prédominante.

Le premier rapport périodique de tolérance comprend, en effet, un nombre important d'effets indésirables cutanés graves : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe. Ce point sera présenté au CSP des 20-22 octobre 1998.

VII - ENQUÊTE OFFICIELLE SUR LE GLIMÉPIRIDE (AMAREL®)

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance de Bordeaux et de Montpellier ont présenté un point sur les effets indésirables notamment à type d'atteintes hépatiques et d'hypoglycémies, au cours de la prise d'AMAREL®, sulfamide hypoglycémiant commercialisé en France par les Laboratoires Hoechst-Houdé depuis septembre 1997.

1) Atteintes hépatiques et glimépiride :

* Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux a présenté 15 observations d'atteinte hépatique rapportées en France chez des patients traités par AMAREL® (à la date du 8 août 1998).

Ces observations se répartissent de la façon suivante :

- 5 observations déclarées aux Centres de Pharmacovigilance
- 15 observations déclarées aux laboratoires, dont 5 doublons

Parmi ces 15 observations, 7 ont été exclues en raison d'une autre explication (une lithiase avec dilatation du cholédoque, une hépatite C, 3 cancer du pancréas, une angiocholite, une lithiase avec dilatation des voies biliaires et fistule).

Parmi les huit observations retenues (4 hommes, 3 femmes, 1 ^{sexe} genre non précisé), l'âge moyen était de 63,5 ans. Sept observations ont été enregistrées comme graves. Il s'agissait d'une hépatite fulminante (ALAT à 583N, insuffisance rénale aiguë anurique, ictère et encéphalopathie), de 4 cytolyses (dont une avec des ALAT à 382N) et de 2 cholestases. L'évolution a été favorable pour 7 observations et fatale pour un cas (hépatite fulminante).

Le taux d'incidence des atteintes hépatiques a été estimé à 1 cas notifié pour 10 000 patients traités (pour une période de 10 mois).

* Au cours ^{d'un essai en phase III} des essais cliniques en France, 2 cas d'atteinte hépatique ont été enregistrés. Une observation a été exclue (hépatite C). L'autre observation rapportait une augmentation modérée des enzymes hépatiques d'évolution inconnue.

* A l'étranger :

En mars 98, le glimépiride était commercialisé dans 22 pays (en Europe, Amérique du Nord, Centrale et du Sud, Asie). Le glimépiride a été commercialisé pour la première fois en Suède en Octobre 1995. 15 observations d'atteintes hépatiques graves ont été rapportées à l'étranger. Mais 2 ont été exclues (cancer du foie, cancer des voies biliaires), 3 étaient non documentées et 3 trop succinctes. Parmi les 7 observations restantes, 4 au moins comportaient une autre explication (non médicamenteuse). Le seul décès était à priori lié à une insuffisance hépatique sur insuffisance cardiaque, compliquée d'infection respiratoire aiguë.

Au total, concernant les atteintes hépatiques, il n'y a guère d'élément nouveau par rapport au bilan présenté en Mars 98. La mention figurant dans le RCP et transcrite dans le Vidal 1998 paraît suffisamment claire et explicite : "Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés au cours du traitement avec les sulfonylurées, ainsi qu'une altération de la fonction hépatique accompagnée d'une cholestase avec ictère et d'une hépatite. Les symptômes disparaissent généralement après arrêt du traitement mais une hépatite sévère peut évoluer vers une insuffisance hépatique."

~~...re de continuer à surveiller le glimépiride pour avoir un recul d'un an par rapport au commercialisation en France (septembre 1997).~~

hypoglycémies et glimépiride :

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier a présenté 90 cas d'hypoglycémies rapportés en France chez des patients traités par AMARELO® (à la date du 24 août 1998).

Ces observations se répartissent de la façon suivante :

- 10 cas d'hypoglycémie au cours des essais cliniques dont 3 cas graves. L'évolution a été favorable dans tous les cas (après "resucrage" intraveineux dans 2 cas et oral dans 1 cas, non précisé pour les autres observations).

- 8 observations déclarées aux Centres de Pharmacovigilance dont 5 graves. L'âge moyen était de 69,8 ans (extrêmes : 49-88 ans). La posologie de glimépiride était de 1 mg/j dans 3 cas, 2 mg/j dans 4 cas et 4 mg/j dans 1 cas. Le délai d'apparition par rapport au début du traitement était de 1 jour pour une observation, compris entre 1 à 4 jours dans 3 observations et supérieur à 3 jours dans 4 observations. Dans 5 observations, la valeur de la glycémie était connue et inférieure à 0,5 g/l.

L'évolution a été favorable dans tous les cas (après "resucrage" intraveineux dans 3 cas et oral dans 2 cas). Hormis l'âge, il existait dans la plupart des dossiers d'autres facteurs de risque (insuffisance rénale dans 2 observations, interactions médicamenteuses dans 4 cas). Dans 3 observations graves sur 5, l'indication d'un traitement anti-diabétique oral était probablement excessive.

- 72 observations déclarées au laboratoire dont 17 enregistrés comme graves.

L'âge moyen était de 66,7 ans (extrêmes : 55-91 ans). Pour les cas graves, la posologie de glimépiride était de 1 mg/j dans 8 cas, 2 mg/j dans 3 cas et supérieure à 2 mg pour les 6 autres observations. Le délai d'apparition par rapport à la dernière prise du traitement était précisé dans 3 observations (1, 2 et 18 heures). Dans 8 observations, la valeur de la glycémie était connue et inférieure ou égale à 0,5 g/l. L'évolution a été favorable dans 12 cas et non précisée dans 2 autres. Un patient est décédé 6 mois plus tard d'une fibrose pulmonaire préexistante. Il existait des interactions médicamenteuses validées dans 11 observations sur 17 graves, et suspectées dans 2 autres observations. Hormis l'âge, il existe dans la plupart des dossiers d'autres facteurs de risque (insuffisance rénale dans 2 observations, interactions, effort physique inhabituel, anorexie dans 4 cas, pour une observation l'indication d'un traitement anti-diabétique oral était excessive, non-indication également suspectée dans un autre cas).

L'incidence a été estimée à 11-11,5 cas pour 10 000 patients traités quelque soit la gravité de l'hypoglycémie (3-3,2 cas pour 10 000 patients traités pour les hypoglycémies).

Au total, le nombre et la gravité des hypoglycémies semblent actuellement en accord avec ce qui est décrit dans la littérature pour les autres sulfonyles. Etant donné la longue durée d'action de cet analogue du glibenclamide, le respect des contre-indications et l'évaluation des terrains à risque doit rester de mise. Le maniement de ce type de produit, surtout chez la personne âgée, doit être très prudent et une grande partie des hypoglycémies pourrait être évitée par un bon respect des règles de bon usage. Les facteurs de risque sont tous repris dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Il est nécessaire de continuer à surveiller le glimépiride pour avoir au moins 1 an de recul par rapport au début de sa commercialisation en France (septembre 1997). Compte-tenu de la longue durée d'action du glimépiride, le Comité Technique de Pharmacovigilance souhaite la mise en place d'une réflexion sur le problème de l'utilisation de ce médicament ainsi que des autres hypoglycémisants oraux chez les personnes âgées.

3) Autres effets et glimépiride :

Le Centre Régional de Pharmacovigilance de Montpellier a présenté 28 cas d'autres effets rapportés en France chez des patients traités par AMAREL® (23 provenant des Centres de Pharmacovigilance et 5 provenant du laboratoire).

Ces observations se répartissent de la façon suivante :

- Effets cutanés : 8 observations
- Effets hématologiques : 4 observations
- Effets digestifs : 5 observations (dont une pancréatite très peu documentée)
- Effets oculaires : 2 observations
- Effets divers : 9 observations

La plupart des effets notifiés sont connus et mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

En conclusion, la ré-évaluation des données de pharmacovigilance du glimépiride ne montre pas de nouveauté en terme de nature, fréquence ou sévérité des effets rapportés. L'Autorisation de Mise sur le Marché a été enregistrée dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle dont l'état membre de référence sont les Pays-Bas auxquels la France transmettra les résultats de cette analyse. La surveillance de ce médicament doit être poursuivie pour avoir un an de recul par rapport au début de sa commercialisation en France.

VIII - POINT SUR LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES

Lors du tour de table des cas marquants du comité technique du 27 mai 1998, le problème de la pharmacovigilance des génériques avait été abordé et les CRPV de Limoges et de Saint-Etienne, chargés de rassembler des exemples de cas marquants d'inefficacité ou d'effets indésirables survenus avec des génériques. Ce point a été discuté en présence du président du groupe de travail "médicaments génériques".

Le Directeur de l'évaluation a tenu à rappeler quelques définitions.

Le texte de référence concernant les médicaments génériques est l'article L601-6 du Code de la Santé Publique qui précise que "on entend par spécialité générique d'une autre spécialité une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité".

Ainsi, le médicament générique est une copie conforme à l'original, équivalent sur le plan thérapeutique et dont l'intérêt majeur est un coût moins important par rapport au médicament original.

Cependant, des différences peuvent exister au niveau des principes actifs qui peuvent contenir des impuretés différentes suivant la voie de synthèse choisie. Il faut également vérifier que l'étude de bioéquivalence est fiable et extrapolable.

A l'échelle européenne, ces médicaments sont nommés **médicaments essentiellement similaires**. Les études de bioéquivalence ne sont pas, selon les textes européens et contrairement à la réglementation française, systématiques : elles sont faites en complément du dossier pharmaceutique afin de mettre en évidence des différences qui pourraient avoir des conséquences sur le plan clinique. En France, le terme d'**équivalent thérapeutique** est également employé : il concerne des médicaments identiques en tout point, disposant parfois de la même chaîne de fabrication mais commercialisés par des laboratoires différents.

Le CRPV de Limoges s'est heurté à des difficultés lors de la recherche des observations : d'une part, les médicaments, produit de référence ou générique, sont souvent codés dans la banque selon leur dénomination commune internationale et d'autre part le droit de substitution dans les hôpitaux est déjà effectif compte tenu des listes limitatives des médicaments disponibles à la pharmacie. Généralement, les prescriptions et le dossier du patient mentionnent le produit de référence, plus connu que le générique mais la pharmacie délivre le produit dont elle dispose. Ceci conduit à des confusions faisant attribuer les effets indésirables au produit de référence plutôt qu'au générique.

Dans le cadre de l'enquête, 6 médicaments ont été retenus : acébutolol, allopurinol, furosémide, nifédipine, propranolol, trimébutine. La période d'interrogation de la base s'étendait jusqu'au 31 décembre 1997.

Concernant l'allopurinol, 18 observations ont été recensées. Dans 14 cas, le générique était administré en remplacement d'un traitement par ZYLORIC bien toléré et dans 9 cas, le ZYLORIC était repris sans problème après échec du générique (survenue d'un effet indésirable). Les effets étaient généralement bénins, surtout cutanés et digestifs.

Pour les autres produits retenus pour l'enquête, seulement 5 observations impliquent spécifiquement le générique.

Globalement, deux types d'effets sont rencontrés : soit une modification de l'effet du générique par

rapport au produit de référence (augmentation ou diminution de l'effet), soit des effets spécifiques du générique qui pourraient impliquer les excipients. La comparaison des compositions du produit de référence et du générique ne permet pas de donner une explication rationnelle de l'effet indésirable. De plus, il s'agit de cas isolés et aucune extrapolation n'est possible actuellement.

Le Comité technique a souhaité que les problèmes de traçabilité des produits réellement administrés aux malades puissent être résolus de la meilleure manière possible afin que les CRPV puissent disposer des données fiables pour la constitution des dossiers de pharmacovigilance susceptibles d'impliquer des génériques.

Enfin, il a été rappelé qu'un signal concernant la pharmacovigilance d'un médicament générique (effet indésirable, inefficacité) peut entraîner l'intervention de l'Inspection et qu'il pourra être procédé à la vérification de la qualité des principes actifs et des modes de fabrication.

Enfin, le Comité technique a proposé que le répertoire des génériques soit distribué aux CRPV.

IX - ENQUÊTE OFFICIELLE SUR LA GEMCITABINE (GEMZAR®)

Résultats de l'enquête officielle sur la tolérance du GEMZAR (gemcitabine) associée à la radiothérapie.

La gemcitabine est enregistrée en France selon une procédure nationale et est commercialisée depuis juin 1996 sous le nom de GEMZAR® par les laboratoires Lilly.

Cet analogue nucléosidique de la déoxycytidine est indiqué par voie parentérale dans le traitement du cancer non métastatique du poumon non à petites cellules (NSCLC), de l'adénocarcinome du pancréas et dans le cancer du pancréas résistant au 5FU. La gemcitabine peut être associée à la radiothérapie de façon concomitante ou successive (gemcitabine pouvant alors être administrée avant ou après la radiothérapie).

Les résultats de l'enquête sur les effets indésirables de l'association gemcitabine-radiothérapie ont été présentés par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Poitiers qui avait déjà étudié la cardiotoxicité de la gemcitabine (résultats de l'enquête officielle présentés lors du Comité Technique du 27 mai 1998).

Les observations ont été rapportées dans le cadre d'essais cliniques ou de la notification spontanée.

1. Association concomitante gemcitabine - radiothérapie

Lors d'essais cliniques dans le cancer du poumon, associant 1000 mg/m² de gemcitabine et 60Gy de radiothérapie sur 6 semaines, et dans le cancer tête et cou, associant 300 mg/m² par semaine de gemcitabine et 70Gy de radiothérapie sur 7 semaines, cette association a donné lieu à une toxicité inacceptable (fibroses pulmonaires et/ou oesophagiennes) qui a motivé l'arrêt de ce type d'essai. D'autres essais dans le cancer du poumon et du pancréas sont en cours et il n'a pas été rapporté à ce jour de toxicité excessive avec des doses de gemcitabine plus réduites.

En janvier 1996 et suite au deuxième rapport périodique, les laboratoires Lilly ont déposé une demande de modification de l'information pour ajouter dans le RCP le risque d'apparition de fibroses pulmonaires et oesophagiennes sévères lors de l'association concomitante gemcitabine et radiothérapie curative (rubriques "interactions médicamenteuses" et "mises en garde").

2. Association successive

Radiothérapie puis gemcitabine

Au niveau mondial, 25 cas (9 cas français) évoquant un **phénomène de rappel** ont été signalés. Un phénomène de rappel est suspecté lorsque la localisation des événements survenus au décours du traitement par la gemcitabine, correspond aux territoires irradiés.

Chez 5 patients, la radiothérapie avait induit des complications post-radiques, suggérant que l'existence d'une intolérance à la radiothérapie facilite la survenue du phénomène de rappel.

Dans 3 cas, la posologie de la gemcitabine était supérieure à la dose recommandée de 1000mg/m²; la dose cumulée allait de 1 à 15,6 g/m².

Dans 7 cas, le délai entre la radiothérapie et la gemcitabine n'était pas documenté mais dans 11 cas sur 18, il existait une corrélation entre le délai radiothérapie et gemcitabine et le délai gemcitabine et apparition de l'effet indésirable.

Hormis les manifestations neurologiques chez les patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale (5 cas), la symptomatologie est très homogène avec des manifestations cutanées à type de dermatopolymyosite. Elle est grave dans 19 cas sur 25.

Selon l'expert radiothérapeute, un mécanisme histopathologique possible serait l'existence d'une microartériopathie oblitérante inflammatoire induite par la gemcitabine.

L'évolution est favorable dans 10 cas sur 25 ; dans 12 cas, la symptomatologie a persisté ou s'est aggravée (fibrose pulmonaire, épaissement cutané avec douleurs persistantes) ; dans 3 cas, l'évolution était inconnue.

□ Gemcitabine puis radiothérapie

Deux cas pouvant évoquer un phénomène de radiosensibilisation ont été rapportés.

Le rapporteur serait d'avis de contre-indiquer l'association concomitante de la gemcitabine et de la radiothérapie à visée curative et palliative.

Selon l'expert radiothérapeute, l'administration successive de la radiothérapie et de la gemcitabine pourrait être raisonnablement envisagé avec un délai d'un mois entre les deux thérapeutiques.

En conclusion, le Comité technique souhaite que les résultats de l'enquête officielle sur "gemcitabine et radiothérapie" et "gemcitabine et cardiotoxicité" soient présentés à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 22 septembre 1998.

X - DEMANDE DE MODIFICATION DE L'INFORMATION MÉDICALE SUR LE CISAPRIDE (PREPULSID®)

Les données de sécurité actualisées et la demande de modification d'information de la spécialité Prépulsid® déposée par les laboratoires Janssen Cilag ont été présentées par le Centre de Pharmacovigilance de Lille.

I - Contexte

a) Demande de modification de l'information

Le 30 juin 1998, l'Unité de Pharmacovigilance a reçu des laboratoires Janssen Cilag une demande de modification de l'information pour Prépulsid®.

Cette demande de modification a été déposée dans tous les pays de l'Union Européenne et concerne les rubriques 4.3 "contre-indications" et 4.5 "interactions médicamenteuses" (extension de la contre-indication actuelle (formes orales ou parentérales de kétoconazole, d'itraconazole, de miconazole, de fluconazole, macrolides (exceptée la spiramycine), antiprotéases et diphémanil) à la contre-indication de classe pour les antifongiques azolés et les macrolides, ajout de la néfazodone en contre-indication). A la rubrique 4.4 "mises en garde", les facteurs devant être évalués avant l'administration de cisapride afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque sont énumérés. A la rubrique 4.6 "Grossesse et allaitement", une information sur l'utilisation du cisapride pendant la grossesse a été ajoutée. Au niveau de la rubrique 4.8 "effets indésirables", les effets de type cardio-vasculaire sont détaillés. De plus, les symptômes pouvant survenir en cas de réactions d'hypersensibilité sont décrits. Il est précisé dans la rubrique 4.9 "surdosage" que la bradycardie, facteur de risque de survenue de torsades de pointes, doit être recherché et corrigée.

b) Information de la F.D.A.

En juin dernier en raison des effets arythmogènes du produit, la F.D.A. a pris la décision de réserver l'utilisation du cisapride au traitement de deuxième intention du reflux gastroesophagien avec un renforcement des rubriques "contre-indications et "mises en garde et précautions particulières d'emploi" du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Ce sujet a été abordé au Comité des Spécialités Pharmaceutiques de juillet dernier où il a été demandé que le rapport bénéfice-risque de la spécialité soit réévalué au niveau national.

2 - Données de sécurité actualisées

En France, les données de sécurité cardiaque ont été évaluées à plusieurs reprises par la Commission Nationale de Pharmacovigilance et la Commission d'AMM et ont abouti à des modifications successives du RCP avec information des prescripteurs par "dear doctor letter" en février 1995, janvier 1996 et juin 1997.

Du 31 mars 1996 au 31 mars 1998, 30 observations d'effets cardiaques ont été rapportées chez 11 enfants et 19 adultes. Ces observations se répartissent en 6 malaises, 4 syncopes, 3 sensations dysrythmiques, 8 morts subites, 3 arrêts circulatoires et/ou respiratoires.

L'évolution a été fatale dans 11 observations chez 6 enfants et 5 adultes. Chez l'enfant, 4 décès correspondent à des tableaux de mort subite du nourrisson et 2 sont survenus chez des enfants âgés respectivement de 10 mois et 15 ans, porteurs d'antécédents et/ou des pathologies associées graves associées, cardiaques ou non cardiaques.

Après analyse de ces dossiers, aucun lien direct ne peut être établi entre la prise de cisapride et ces décès.

Les données électrocardiographiques étaient documentées dans 16 observations et comprenaient 4 cas d'extrasystoles auriculaires ou ventriculaires, 1 cas d'asystole, 1 cas d'élargissement de QRS, 4 cas de fibrillation ou tachysystolie auriculaire et 9 allongements de QTc dont 2 cas s'accompagnaient de torsades de pointes. Une hypokaliémie était présente dans ces 2 dernières observations. L'évolution a été favorable dans ces 16 observations.

En terme d'interaction médicamenteuse, une seule observation de syncopes itératives avec allongement de QTc sans enregistrement de trouble du rythme ventriculaire peut être retenue. Elle peut correspondre à une interaction pharmacodynamique avec le disopyramide, antiarythmique capable à lui seul de provoquer un tel effet indésirable.

3 - Données bibliographiques

Depuis la dernière Commission de Pharmacovigilance, 2 publications concernant les données cliniques chez l'enfant ont été analysées.

Levine et coll 1998¹ n'ont pas mis en évidence de modification du QTc par rapport au QT de base après un mois de traitement par cisapride à la dose de 0,8 mg/kg/j chez 30 enfants dont 10 prématurés.

En revanche, *Hill et coll 1998²* ont comparé l'intervalle QTc d'enfants âgés de 5 mois à 18 ans traités par cisapride à la dose moyenne de $0,67 \pm 0,23$ mg/kg/j [0,3 -1,68] à une population témoin de 1000 enfants normaux et ont mis en évidence une valeur de QTc moyen à 0,43 dans le groupe cisapride versus 0,42 dans le groupe témoin. Onze enfants sur 35 soit 31% ont eu un allongement de QT supérieur à 0,45. De plus 2 enfants ont développé une torsade de pointes lors d'un traitement associé à de l'érythromycine ou de la clarithromycine.

4 - Données de vente

Du 31 mars 1996 au 31 mars 1998, l'exposition au Prépulsid® en France a été estimée à 4 300 000 traitements-patients ou 5 744 000 mois de traitements.

5 - Conclusion

¹ Levine A, Fogelman R, Sirota L et al. QT interval in children and in infants receiving cisapride (abstract E9). *Pediatrics* 1998; 101 : 464.

² Hill SL, Evangelista JAK, Pizzi AM et al. Proarrhythmia associated with cisapride in children. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 1053-1056.

Selon le rapporteur, la demande de modification de l'information paraît acceptable sous réserve de quelques amendements.

Cependant, les données de sécurité cardiaque du cisapride doivent servir de base à la réévaluation du rapport bénéfice-risque.

XI - QUESTIONS DIVERSES

a) Techniques :

- Point sur les antibiotiques de la famille des aminosides et atteintes vestibulaires isolées :

Le CRPV de Marseille a réalisé un point sur les atteintes vestibulaires isolées survenant avec les aminosides, après avoir rapporté un cas survenu après une dizaine de jours de traitement par gentamicine et ayant laissé des séquelles graves et invalidantes. L'audiogramme de cette patiente était normal.

La rubrique "effets indésirables" du Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) des aminosides mentionne la possibilité de survenue d'"atteintes cochléo-vestibulaires".

Après consultation d'experts, il s'avère que les atteintes vestibulaires isolées sont bien connues des spécialistes en ORL. Les vertiges qui en sont la principale manifestation peuvent être durables et invalidants. Par ailleurs, ces symptômes étant mal connus des médecins hors de cette spécialité, le patient est souvent orienté vers une consultation psychiatrique.

La gentamicine donne davantage d'atteintes vestibulaires que cochléaires. Les autres aminosides sont aussi concernés par les effets vestibulaires mais dans des proportions moindres et ceux-ci sont plus rarement isolés.

Dès l'apparition des premiers symptômes, les patients doivent être rapidement orientés vers une consultation spécialisée. La position allongée des patients ne permet pas ou limite l'expression clinique du vertige.

Les examens par Vidéo Nystagmométrie apportent une beaucoup plus grande sensibilité, ce qui permet de quantifier l'atteinte vestibulaire et de suivre son évolution.

Il paraît donc indispensable de modifier le RCP de ces produits afin d'attirer l'attention du prescripteur sur la symptomatologie.

Le Comité Technique souhaite la mise en enquête officielle des antibiotiques de la famille des aminosides concernant les atteintes cochléo-vestibulaires. Le CRPV de Marseille est désigné comme responsable de cette enquête.

- **ROACCUTANE® (isotrétinoïne)** : le CRPV de Fernand-Widal a rapporté un cas d'usage criminel du ROACCUTANE® fort insolite. Le conjoint ne souhaitant pas avoir d'enfant, administrait à sa partenaire, actuellement enceinte de 8 semaines 1/2, une capsule de ROACCUTANE® par voie vaginale avant chaque rapport sexuel.

- **QUINIMAX® (quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine)** : les infectiologues du CHU de Strasbourg ont observé une fréquence importante d'effets indésirables connus de la quinine chez des malades traités par QUINIMAX®.

→ Les CRPV doivent interroger leur(s) service(s) d'infectiologie et rapporter les effets indésirables survenus avec ce médicament au CRPV de Strasbourg qui présentera un rapide bilan lors du CT du 22 octobre 1998.

- **DEPAKINE® (acide valproïque) / DEPAMIDE® (valpromide) et grossesse** / CRPV de Clermont-Ferrand : Le valpromide (Depamide®) a pour métabolite actif l'acide valproïque, or la

rubrique "grossesse" du RCP de Depamide® est totalement différente de celle de Depakine®. Le CRPV de Clermont-Ferrand adressera un courrier concernant cette remarque à l'unité de pharmacovigilance qui le transmettra au Groupe de Travail "grossesse".

- Effets délictueux des médicaments / soumission chimique médicamenteuse :

Dans le cadre du dossier relatif à l'usage criminel des produits psycho-actifs, l'Agence du Médicament a été chargée par la Direction Générale de la Santé :

- d'assurer le fonctionnement d'un groupe de travail pluridisciplinaire et interministériel. Ce groupe coordonné par le Professeur Lagier, doit d'une part élaborer des recommandations de prise en charge clinique des victimes droguées à leur insu et d'autre part se charger de l'aspect analytique de ce dossier.
- de mener une réflexion sur les actions préventives à mettre en oeuvre au niveau de l'Autorisation de Mise sur le Marché de ces molécules, tant sur le plan des études à mener au cours du développement (potentiel amnésiant et désinhibiteur des produits) que sur la recherche de solutions galéniques.

Sur l'aspect préventif, l'Agence du Médicament a décidé d'effectuer un état des lieux afin de compléter la liste des produits cités dans le rapport. L'ensemble des 3 réseaux (Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Centres Anti-poisons et Centres d'évaluation et d'information sur les Pharmacodépendances) sera donc sollicité. Par conséquent, il est demandé aux CRPV de recenser les observations de soumission chimique médicamenteuse dont ils auraient pu avoir connaissance.

b) Administratives :

- Nouveaux points (récapitulatif) :

- Analogues nucléosidiques / acidose lactique et pancréatite : CRPV de St-Antoine et St Vincent de Paul : Comité Technique du 21 janvier 1999.
- Thiazidiques et pancréatite : CRPV d'Amiens : Comité Technique du 21 janvier 1999.
- Stamaril® (vaccin amaril) / méningite aseptique : CRPV de toulouse : Comité Technique du 19 novembre 1998,
- ELOHES® (hydroxyéthylamidon) / complications hépatiques : CRPV de Paris St-Antoine : Comité Technique du 22 octobre 1998.
- Fibrates et photosensibilisation : CRPV de Marseille : Comité Technique du 21 janvier 1999.

- Nouvelles enquêtes officielles (récapitulatif) :

- Aminosides / atteintes cochléo-vestibulaires : CRPV de Marseille : Comité Technique du 17 décembre 1998.

- Divers :

- Le CRPV de Limoges présentera lors du CT du 21 janvier 1999 un point sur TICLID® et, en particulier, l'évaluation de l'efficacité des mesures prises.

- Documents distribués :

- Relevé d'avis du groupe de travail "Interactions médicamenteuses" n° 27 du 11 mai 1998
- Liste des événements indésirables graves inattendus notifiés à l'Unité Essais Cliniques (Période du 30/06/98 au 28/08/98)
- Décret n°98-578 du 9 juillet 1998 (JORF du 11 juillet 1998) relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le Code de la Santé Publique.
- Liste des antiretroviraux (AMM ou ATU) au 2 septembre 1998
- Calendrier des demandes de modification en cours - septembre 1998 -
- Circulaire de la Direction des Hôpitaux sur les solutions d'irrigation stérile à base de glycolle 1,5 % du 4 août 1998
- 3 publications du *New England Journal of Medicine* Volume 339, number 11 (10 septembre 1998) concernant les anorcxigènes et atteintes valvulaires.

XII - TOUR DE TABLE DE LA LITTÉRATURE

Anti-ulcéreux - Pharmacocinétique - Interactions.

"Pharmacokinetic drug interactions with anti-ulcer drugs."

R. DAL NEGRO.

Clin. Pharmacokinet. 1998, 35 (2) : 135-50.

(CRPV de CLERMONT-FERRAND)

Bloqueurs des canaux calciques : nouveautés sur leur (in)efficacité et leur (in)sécurité.

Bulletin du CRPV de Barcelone.

(CRPV de TOULOUSE)

Contraceptifs oraux - Risque de cancer ovarien héréditaire.

"Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer."

S.A. NAROD, H. RISCH, R. MOSLEHI & al.

N. Engl. J. Med. 1998, 339 (7) : 424-28.

(CRPV d'ANGERS)

Corticoïdes inhalés - Cataracte - Sujets âgés.

"Association of inhaled Corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients."

E. GARBE, S. SUISSA, J. LELORIER.

JAMA 1998, 280 (6) : 539-43.

(CRPV de PARIS-BROUSSAIS)

Défériprone - Sécurité et efficacité à long terme.

"Long term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major."

N. OLIVIERI, G.M. BRITTENHAM, C.E. McLAREN & al.

N. Engl. J. Med. 1998, 339 (7) : 417-23.

(CRPV d'ANGERS)

Défériprone - Toxicité ou manque d'efficacité.

"Iron-chelation therapy with oral deferiprone. Toxicity or lack of efficacy."

K.V. KOWDLEY.

N. Engl. J. Med. 1998, 339 (7) : 468-9.

(CRPV d'ANGERS)

Effet du pamplemousse sur la pharmacocinétique du vérapamil administré par voie orale.

"The effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of orally administered verapamil."

R. ZAIDENSTEIN & al.

Eur J Clin Pharmacol 1998, 54 : 337-40.

(CRPV de LIMOGES)

Immunoglobulines intraveineuses - Pseudohyponatrémie.

"Intravenous immune globulin and pseudohyponatremia."

N. LAWN, E.F.M. WIJDICKS, M.F. BURRITT.

N. Engl. J. Med. 1998, 339 (9) : 632.

(CRPV d'ANGERS)

Inhibiteurs calciques - Cancer.

"Is the use of some calcium antagonists linked to cancer ? Evidence from recent observational studies."

M. PAHOR & al.

Drugs & Aging 1998, 13 : 99-108.

(CRPV de LIMOGES)

Montelukast.

"Montelukast."

A. MAEKHAM, D. FAULDS.

Drugs 1998, 56 (2) : 251-6.

(CRPV de CLERMONT-FERRAND)

Oestrogènes et progestatifs - Prévention secondaire des maladies coronariennes chez la femme ménopausée.

"Randomized trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women."

S. HULLEY, D. GRADY, T. BUSH, C. FURBERG, D. HERRINGTON, B. RIGGS, E. VITTINGHOFF.

JAMA 1998, 280 (7) : 605-13.

(CRPV de PARIS-BROUSSAIS)

Périndopril - Surveillance après commercialisation.

"Perindopril postmarketing surveillance : a twelve-month study in 47351 hypertensive patients."

C. SPEIRS, F. WAGNIART, L. POGGI.

Br J Clin Pharmac 1998, 46 (1) : 63.

(CRPV de CAEN)

Polymédication - Etude de corrélation avec sexe, âge et traitement.

"Polypharmacy : correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study."

L. BJERRUM & al.

Eur J Clin Pharmacol 1998, 54 : 197-202.

(CRPV de LIMOGES)

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde.

"Trends of prescribing patterns for the secondary prevention of myocardial infarction over a 13-year period study."

M. MARTINEZ & al.

Eur J Clin Pharmacol 1998, 54 : 203-8.

(CRPV de LIMOGES)

Prion - Troubles psychiatriques.

"A prion-linked psychiatric disorder."

HELENA B. SAMAlA, HOMERO P. VALLADA, RICARDO P. MOURA, ANDREW J.G. SIMPSON, RICARDO R. BRENTANI.

Nature 1997, 390, n° 6657 : 241.

(CRPV de MARSEILLE)

Quinte de toux causée par *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*.

"Whooping cough caused by *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in an immunized population."

Q. HE, M.K. VILJANEN, H. ARVILOMMI, B. AITTANEN, J. MERTSOLA.

JAMA 1998, 280 (7) : 635-7.

(CRPV de PARIS-BROUSSAIS)

Répaglinide.

"Repaglinide"

J.A. BALFOUR.

Drugs & Aging 1998, 13 : 173-80.

(CRPV de LIMOGES)

Sotalol - Effets indésirables d'une dose unique administrée chez des patients asthmatiques.

"Adverse effects of a single dose of (+)-sotalol in patients with mild stable asthma."

G. DEVERAUX, K. FISHWICK & al.

Br J Clin Pharmac 1998, 46 (1) : 79.

(CRPV de CAEN)

Traitement antithrombotique prophylactique et curatif - Personnes âgées immobiles.

"Rational antithrombotic therapy and prophylaxis in elderly immobile patients."

E.C.M. VAN GORP & al.

Drugs & Aging 1998, 13 : 145-157.

(CRPV de LIMOGES)

Vaccin contre la rougeole - Déficiência de la réponse immune chez des enfants vaccinés à l'âge de 6 mois.

"Deficiency of the Humoral Immune Response to Measles Vaccine in Infants immunized at age 6 months."

H.A. GANS, A.M. ARVIN, J. GALINUS, L. LOGAN, R. DEHOVITZ, Y. MALDONADO.

JAMA 1998, 280 (6) : 527-532.

(CRPV de PARIS-BROUSSAIS)

Vaccins Hépatite B - Effets indésirables graves.

"Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines - a review."

I. GROTTO, Y. MANDEL, M. EPHROST, I. ASHKENAZI, J. SHEMER.

Vaccine 1998, 16 (4) : 329-34.

(CRPV de NANCY)

TABLE DES MATIÈRES

I -	ADOPTION DU PROCÈS-VERBAL DES COMITÉS TECHNIQUES DU 25 JUIN 1998 ET DU 23 JUILLET 1998	3
II -	TOUR DE TABLE DES CAS MARQUANTS	6
III -	POINT SUR LE SILDÉNAFIL (VIAGRA®)	12
IV -	POINT SUR LE BENFLUOREX (MÉDIATOR®)	14
V -	POINT SUR LES ATTEINTES DÉMYÉLINISANTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL APRÈS VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B CHEZ L'ENFANT DE MOINS DE 15 ANS.	15
VI -	ENQUÊTE OFFICIELLE SUR LA NÉVIPARINE (VIRAMUNE®)	16
VII -	ENQUÊTE OFFICIELLE SUR LE GLIMÉPIRIDE (AMAREL®)	17
VIII -	POINT SUR LES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES	20
IX -	ENQUÊTE OFFICIELLE SUR LA GEMCITABINE (GEMZAR®)	22
X -	DEMANDE DE MODIFICATION DE L'INFORMATION MÉDICALE SUR LE CISAPRIDE (PREPULSID®)	24
XI -	QUESTIONS DIVERSES	27
XII -	TOUR DE TABLE DE LA LITTÉRATURE	30