

Saint-Denis, le 25 Janvier 2011

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 23 Novembre 2010

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
Mme KREFT-JAIS (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. CAMEMEN
M. CARLIER
M. CHENIQUE
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
M. DERAY
Mme DUGAST
M. ESCHALIER
M. GIROUD
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
Mme HILL (suppléante de M. LIEVRE)
M. JACQUES
Mme JEAN-PASTOR
Mme JONVILLE-BERA
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER
M. MEILLIER (suppléant de Mme PAULMIER-BIGOT)
M. MERLE
M. MONTASTRUC
Mme PERAULT-POCHAT
M. SAILLER
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. TESTE

Membres suppléants présents :

M. CHOISY

M. WESTPHAL

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

BOUCHARA RECORDATI : Enquête officielle relative à la sécurité d'emploi de l'ensemble des spécialités indiquées dans la supplémentation vitaminique du nourrisson (UVESTEROL® D 1500UI/mL, UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C, FLUOSTEROL®, UVEDOSE®, STEROGYL®, VITAMINE D3 BON®, ZYMA D2®, ZYMAD®, ZYMADUO®)

CRINEX: Enquête officielle relative à la sécurité d'emploi de l'ensemble des spécialités indiquées dans la supplémentation vitaminique du nourrisson(UVESTEROL® D 1500UI/mL, UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C, FLUOSTEROL®, UVEDOSE®, STEROGYL®, VITAMINE D3 BON®, ZYMA D2®, ZYMAD®, ZYMADUO®)

DESMA PHARMA : Enquête officielle relative à la sécurité d'emploi de l'ensemble des spécialités indiquées dans la supplémentation vitaminique du nourrisson(UVESTEROL® D 1500UI/mL, UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C, FLUOSTEROL®, UVEDOSE®, STEROGYL®, VITAMINE D3 BON®, ZYMA D2®, ZYMAD®, ZYMADUO®)

NOVARTIS Sante Familiale S.A.S. : Enquête officielle relative à la sécurité d'emploi de l'ensemble des spécialités indiquées dans la supplémentation vitaminique du nourrisson(UVESTEROL® D 1500UI/mL, UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C, FLUOSTEROL®, UVEDOSE®, STEROGYL®, VITAMINE D3 BON®, ZYMA D2®, ZYMAD®, ZYMADUO®)

ABBOTT France : Enquête officielle de pharmacovigilance relative à VERCYTE® (pipobroman)

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situations de conflits d'intérêts importante concernant Vercyte®, point à l'ordre du jour, a été déclarée et évaluée préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance : Monsieur BERNARD, représentant des associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, ayant déclaré une contribution du laboratoire ABBOTT à des actions de formation de l'association François Aupetit, a quitté la séance lors du traitement du dossier concerné.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 28/09/2010	6
II - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE A LA SECURITE D'EMPLOI DE L'ENSEMBLE DES SPECIALITES INDIQUEES DANS LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DU NOURRISSON (UVESTEROL [®] D 1500UI/ML, UVESTEROL [®] VITAMINE A.D.E.C, FLUOSTEROL [®] , UVEDOSE [®] , STEROGYL [®] , VITAMINE D3 BON [®] , ZYMA D2 [®] , ZYMAD [®] , ZYMADUO [®]).....	7
III - ANEMIE DU NOUVEAU-NÉ ET PREVENTION PAR EPO (EPOETINE RECOMBINANTE)	11
IV - PRESENTATION DE L'ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE A VERCYTE [®] (PIPOBROMAN).....	13
V - QUESTIONS DIVERSES.....	16

I - INTRODUCTION ET ADOPTION DU COMPTE-RENDU DE LA CNPV DU 28/09/2010

Le compte rendu de la CNPV du 28 septembre 2010 a été adopté avec les modifications suivantes:

Page 6, ligne 43 :

Remplacer « *Aide du service médical rendu...* » **par** « *Amélioration du service médical rendu* »

Page 7, ligne 30 :

Remplacer « *inflammation cutanée* » **par** « *réaction locale* »

Page 13, ligne 16 :

Supprimer : *en termes de survie trop faible*

II - ENQUETE OFFICIELLE RELATIVE A LA SECURITE D'EMPLOI DE L'ENSEMBLE DES SPECIALITES INDIQUEES DANS LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D DU NOUVEAU NE ET DU NOURRISSON (UVESTEROL® D 1500UI/ML, UVESTEROL® VITAMINE A.D.E.C, FLUOSTEROL®, UVEDOSE®, STEROGYL®, VITAMINE D3 BON®, ZYMA D2®, ZYMAD®, ZYMADUO®)

Rapporteur : CRPV de Bordeaux

1 - Introduction

Le risque de malaise lors de l'administration des spécialités Uvestérol® D 1500UI/mL ou Uvestérol® Vitaminé ADEC à des nouveau-nés ou des nourrissons a déjà été discuté à plusieurs reprises au Comité Technique de Pharmacovigilance et à la Commission d'AMM entre avril et septembre 2006. En octobre 2006, de nouvelles recommandations d'administration de ces spécialités, visant à limiter ce risque, ont été largement diffusées. A cette époque, à la demande de l'Afssaps, le laboratoire Crinex a mis à disposition une nouvelle pipette-doseuse caractérisée par une force du jet divisée par quatre par rapport au précédent dispositif d'administration et par conséquent plus adaptée à l'administration aux nouveaux nés et aux nourrissons. Par ailleurs, une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte et confiée au centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux. Les résultats de cette première enquête, présentés au Comité Technique d'avril 2007, rapportaient un total de 26 cas de cyanose, malaise et /ou apnée avec les spécialités Uvestérol® D 1500UI/mL et Uvestérol® Vitaminé ADEC.

Le signalement de nouveaux cas de malaise, malgré les mesures prises en 2006, ainsi que plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses avec d'autres spécialités indiquées dans la supplémentation en vitamine D ont motivé une nouvelle évaluation, en étendant l'enquête aux effets indésirables de toutes les spécialités indiquées dans la supplémentation en vitamine D du nouveau né et nourrisson.

Les spécialités concernées par cette enquête ainsi que les posologies recommandées en fonction de l'apport de vitamine D par l'allaitement (maternel ou artificiel avec lait enrichi ou pas en vitamine D) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Nom commercial DCI	Utilisations	Posologie en vitamine D	Titulaire de l'AMM
FLUOSTEROL Fluor + colécalciférol	De 0-18 mois	800 UI /j	Crinex
UVEDOSE Colécalciférol		1 ampoule de 100000 UI/3 mois	Crinex
UVESTEROL VITAMINE ADEC Rétinol + ergocalciférol + alpha-tocophérol + acide ascorbique		1000 UI/j	Crinex
UVESTEROL D 1500 UI/mL Ergocalciférol	Lait enrichi vit. D Lait non enrichi	800-1000 UI/j 1000-1500 UI/j	Crinex
VITAMINE D3 BON Colécalciférol	Lait enrichi vit.D Lait maternel ou non enrichi	100 000 UI/6 mois 200 000 UI/6 mois	Bouchara-Recordati
ZYMA D 10000 UI Colécalciférol	Prématuré De 0 à24 mois - Lait enrichi - Lait non enrichi - Peau pigmentée	1200-1500 UI/j 600-900 UI/j 1200-1500 UI/j 2400 UI/j	Novartis Santé Familiale
ZYMA D 80000 & 200000 UI Colécalciférol	De 0-5 ans - Lait enrichi - Lait non enrichi De 0-18mois : lait non enrichi ou peau pigmentée	1 ampoule de 80 000UI/6mois 1ampoule de 80 000UI/2 à 3 mois 1 ampoule de 200 000UI/6 mois	Novartis Santé Familiale
ZYMADUO Fluorure de sodium + Colécalciférol	De 0-18 mois	600-1200 UI/j	Novartis Santé Familiale
STEROGYL Ergocalciférol	Lait enrichi vit. D Lait maternel ou non enrichi	400-1000 UI/j 1000-2000 UI/j	Desma Pharma –DB Pharma

2 – Méthodologie

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux laboratoires. Les données de la littérature relatives aux recommandations sur la supplémentation en vitamine D ou en fluor ont été examinées.

3 - Résultats :

Les cas notifiés sont essentiellement représentés par des effets indésirables à type de malaise ainsi que des erreurs médicamenteuses pouvant aboutir à un surdosage parfois associé à des signes cliniques.

Malaises :

Au total, 56 cas de malaises ont été notifiés dont 33 pour Uvestérol[®] ADEC et 21 pour Uvestérol[®] D (soit 96,4% des observations). Cliniquement, la majorité des cas évoque un malaise vagal rapidement régressif, avec des signes inconstamment associés : pâleur, bradycardie, pause respiratoire, hypotonie, cyanose, perte de conscience et révulsion des globes oculaires. Dans d'autres cas, le tableau clinique évoque une fausse route.

Depuis le plan de communication de 2006 et la mise à disposition de la nouvelle seringue pour administration orale, 23 nouvelles observations ont été notifiées (16 pour Uvestérol[®] ADEC et 7 pour Uvestérol[®] D). Il est souligné que parmi ces 23 cas, 12 ont été signalés depuis le Comité Technique de Pharmacovigilance de mai 2010 (10 cas avec Uvestérol[®] ADEC et 2 cas avec Uvestérol[®] D).

Erreurs médicamenteuses et surdosages :

Au total, 76 cas d'erreurs médicamenteuses et surdosages avec ou sans signes cliniques ont été notifiés. Dans 11 cas, plusieurs spécialités sont impliquées. Trente-cinq cas ont été notifiés avec Fluostérol[®]. Il s'agit soit d'une erreur d'administration (par exemple erreur de manipulation de la pipette, administrations sur une journée, etc), ponctuelle ou répétée sur plusieurs jours ou semaines, soit d'erreurs impliquant plusieurs spécialités (erreur de délivrance, prescription non expliquée et poursuite concomitante de deux spécialités, etc.). On compte 16 cas d'erreurs et 1 cas d'ingestion accidentelle avec ZymaD[®], 9 cas d'erreurs avec la spécialité Uvestérol[®] D et 4 avec Uvestérol[®] ADEC. Avec Zymaduo[®], il y a eu 16 cas d'erreur dont 4 erreurs de voie d'administration (voie conjonctivale) et 18 cas d'ingestion accidentelle.

La plupart des surdosages (19 cas avec hypercalcémie) sont dus à des erreurs ou des ingestions accidentelles.

4 - Discussion

En France, plus d'un million de nouveaux nés et nourrissons prennent chaque jour des médicaments contenant de la vitamine D. Les cas d'effets indésirables rapportés, toutes spécialités confondues, sont relativement peu nombreux mais il faut tenir compte d'une sous-notification probablement importante.

La notification des cas de malaises avec les spécialités Uvestérol[®] n'a pas diminué, malgré les mesures prises en 2006 (plan de communication, modification de la pipette-doseuse, actualisation des RCP/Notices, information via les maternités). A noter que depuis les actions mises en place en 2006, le nombre de cas avec Uvestérol[®] ADEC est supérieur au nombre de cas avec Uvestérol[®] D (16 vs. 7). La prématurité constitue un terrain à risque bien identifié pour la survenue de ce type de malaise mais la prudence est également nécessaire chez les enfants nés à terme dans les premiers jours de vie. Certains cas sont survenus après dilution de l'Uvestérol[®] dans du lait et administration à la tétine. Tous ces cas, considérés comme graves, ont été d'évolution favorable mais on ne peut exclure la survenue de complications plus sévères.

Depuis le changement de la pipette, la majorité des cas signalés avec l'Uvestérol Vitaminé ADEC sont survenus à l'hôpital. Le laboratoire souligne à cet égard que certains établissements semblent utiliser pour l'administration du produit des seringues autres que celle fournie dans le conditionnement, ce qui pourrait être un facteur de risque supplémentaire.

Le rôle du volume administré dans la survenue de ces malaises avait été évoqué en 2006 (0,53, 0,67 ou 1mL pour Uvestérol[®] D, 1mL pour Uvestérol[®] ADEC contre 0,25mL pour Fluostérol[®]). A ce titre, le laboratoire a informé les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance qu'il étudiait la possibilité de modifier les formulations des spécialités Uvestérol[®] afin d'en réduire l'osmolalité et le volume à administrer. Cependant, les dépôts des dossiers d'AMM auprès de l'Afssaps pour ces nouvelles formulations ne pourraient intervenir que dans le courant du dernier trimestre 2011.

La possibilité de soumettre la spécialité Uvestérol[®] ADEC à une prescription initiale hospitalière a été évoquée. Il semble cependant difficile de conclure sur ce point sans disposer de l'avis actualisé d'un groupe d'expert en pédiatrie. En effet, il est rappelé qu'en 2006, la Fédération Nationale des Pédiatres Néo-natologistes (FNPN) avait été sollicitée et avait exprimé une situation de besoin pour Uvestérol[®] ADEC chez le nouveau-né prématuré afin de maintenir des taux sanguins adaptés de vitamine A et E, au moins à partir du moment où les vitamines liposolubles ne sont plus administrées par voie parentérale. Selon la FNPN, cette supplémentation doit être

maintenue chez le prématuré au moins jusqu'à la date du terme présumé et pour certaines équipes pendant les premiers mois de vie.

Les erreurs médicamenteuses concernent potentiellement l'ensemble des spécialités contenant de la vitamine D prescrites chez le nouveau-né et le nourrisson. Les situations qui semblent principalement à risque sont les relais d'une spécialité par une autre, aboutissant à une co-administration de deux spécialités contenant de la vitamine D (celle prescrite par la maternité et celle prescrite par le médecin traitant ou le pédiatre). Bien que peu nombreux, les surdosages existent avec parfois des manifestations cliniques. Tous ont eu une évolution favorable, rapidement ou en quelques semaines. Ces surdosages sont essentiellement survenus après erreurs répétées pendant plusieurs semaines ou après ingestion accidentelle.

A ce jour, il n'y a pas de consensus en France sur la supplémentation en vitamine D du nouveau-né et du nourrisson. Les posologies recommandées diffèrent selon les spécialités et le mode d'alimentation (allaitement maternel, allaitement artificiel avec ou non, lait enrichi en vitamine D), allant de 400 UI à 2400 UI/j. Ces posologies dépassent dans de nombreuses situations la posologie maximale recommandée au Canada (1000 UI/j). Au Royaume-Uni, une supplémentation en vitamine D est recommandée chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement (400 UI/j) et chez l'enfant à partir de 6 mois jusqu'à l'âge de 5 ans (300 UI/j). En cas de doute sur la supplémentation de la mère au cours de l'allaitement, il est recommandé de donner un supplément en vitamine D chez l'enfant allaité dès le premier mois de vie. Aux Etats-Unis, les recommandations actuelles sont d'apporter un supplément en vitamine D de 400 UI/j, quel que soit le mode d'allaitement, à commencer dès les premiers jours de vie. Une harmonisation en France des posologies des spécialités contenant de la vitamine D, ainsi qu'un consensus national sur la supplémentation en vitamine D du nouveau-né et du nourrisson, paraît nécessaire. En raison de la forte prévalence des déficits en vitamine D dans la population générale, une supplémentation systématique en vitamine D chez la femme enceinte pourrait être proposée. A noter que l'importance de la vitaminothérapie pendant la grossesse en prévention du risque de rachitisme avait été soulignée par la Direction Générale de la Santé dans son rapport du GTNDO (Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique) rédigé en collaboration avec l'INSERM et publié en 2003.

5 - Conclusion

Au vu de ces données, les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont émis un avis favorable à la mise en œuvre des mesures suivantes :

Mesures transitoires, dans l'attente de la mise à disposition des nouvelles formes galéniques d'UVESTEROL®

- Contre-indication de l'Uvestérol® D au cours du 1^{er} mois de vie en raison de la persistance des notifications de cas de malaise, malgré les mesures prises en 2006 et en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques : 18 voix pour, 1 voix contre, 10 abstentions
- Contre-indication de l'Uvestérol® ADEC au cours du 1^{er} mois de vie (et pendant une durée suffisante chez l'ancien prématuré en âge corrigé), sous réserve de l'avis d'un groupe *ad hoc* d'experts incluant des néonatalogistes et des pédiatres : 23 voix pour, 1 voix contre, 5 abstentions

Ces mesures sont proposées en raison d'un mode d'administration inadapté des spécialités Uvestérol D 1500UI/mL et Uvestérol Vitaminé ADEC à des nourrissons et des nouveau-nés dont le système succion-déglutition n'est pas complètement acquis. Ces mesures n'ont pas l'objectif de remettre en cause à ce stade l'intérêt de la supplémentation vitaminique, en particulier en vitamine D, de cette population.

Autres mesures non transitoires:

- Demande aux laboratoires d'ajouter un bouchon de sécurité pour l'ensemble des spécialités contenant de la vitamine D indiquées chez l'enfant (23 voix pour, 0 voix contre, 6 abstentions)
- Harmonisation des posologies des différentes spécialités contenant de la vitamine D. Cela suppose un consensus national avec des recommandations à diffuser très largement. Les points à préciser sont la posologie à recommander, la posologie maximale, l'intérêt de la prescription systématique chez la mère pendant la grossesse et l'allaitement (ce qui pourrait éviter l'administration à l'enfant les premiers jours de vie). Ces recommandations devraient impérativement être suivies d'une actualisation des AMM des spécialités contenant de la vitamine D destinées aux nouveau-nés et nourrissons (à l'unanimité)

Il a été souligné par ailleurs que les AMM des spécialités contenant du fluor devront également être actualisées afin de les mettre en accord avec les recommandations de la mise au point effectuée par l'AFSSAPS en novembre 2008 concernant l'utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire et les recommandations de la HAS.

Enfin, les parents et les professionnels de santé devront être sensibilisés sur la nécessité de respecter les modalités d'administration des spécialités contenant de la vitamine D chez le nouveau-né et le nourrisson ainsi que sur les risques liés aux erreurs et aux surdosages. A ce titre, des documents d'information (si possible

élaborés en collaboration avec l'INPES) pourraient être distribués largement aux parents via les maternités, les pharmacies, les cabinets médicaux...

Note post-CN :

Point sur les mesures à mettre en œuvre concernant les spécialités Uvestérol :

A la suite de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 23 novembre 2010, un groupe d'experts *Ad-hoc* constitué de néonatalogistes et pédiatres a été consulté concernant l'intérêt de l'Uvestérol vitamine ADEC en néonatalogie et en pédiatrie. Cette réunion *Ad-hoc* s'est déroulée par conférence téléphonique le 4 janvier 2011. Selon les experts, il apparaît important de compléter en vitamines (notamment A et D) le nouveau-né prématuré afin de pallier les carences vitaminiques et de limiter le risque éventuel de complications ultérieures. Il est également important de pouvoir disposer dans cette tranche d'âge de produits de supplémentation vitaminique pouvant être administrés par voie entérale.

Par ailleurs, il semble que les malaises soient relativement fréquents chez les nouveau-nés en particulier les prématurés, et qu'ils soient bien connus des pédiatres et des néonatalogistes. Les experts ont estimé qu'il était prioritaire de communiquer de nouveau sur les recommandations à respecter pour l'administration des spécialités Uvestérol D et Uvestérol ADEC.

Par ailleurs, les laboratoires Crinex contestent la proposition de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 23 novembre 2010 de contre-indiquer la spécialité Uvestérol D au cours du premier mois de vie, compte tenu du faible nombre de cas rapportés en 2010 (n=2) au regard du nombre annuel d'administrations effectuées avec cette spécialité.

En contre-proposition, le laboratoire propose de recommander la dilution des produits (Uvestérol D et Uvestérol ADEC) dans un peu d'eau ou de lait pendant le premier mois de vie, ce qui pourrait constituer une mesure transitoire intéressante permettant de réduire l'osmolalité de la solution buvable dans l'attente des nouvelles formulations galéniques prévues en 2012.

Dans ces conditions, la CNPV s'est prononcée à l'unanimité en faveur d'un sursis à statuer sur la mise en œuvre effective de la contre-indication de la spécialité Uvestérol D au cours du premier mois de vie, dans l'attente de l'examen de la nouvelle proposition du laboratoire concernant les modalités d'administration des spécialités Uvestérol D et ADEC, lors de la prochaine réunion de la CNPV en mars 2011.

III - ANEMIE DU NOUVEAU-NÉ ET PREVENTION PAR EPO (EPOETINE RECOMBINANTE)

Cette présentation est effectuée par le Professeur Elie Saliba, du service de réanimation et néonatalogie du CHRU de Tours.

L'époétine (EPO) est une glycoprotéine produite par le foie et le rein en réponse à l'hypoxie. Elle régule la production des globules rouges pour assurer une oxygénation tissulaire optimale. Elle ne traverse pas le placenta et son taux plasmatique augmente avec l'âge gestationnel.

La réponse à l'hypoxie est moins importante chez le fœtus et le nouveau-né prématuré et entraîne une anémie, d'autant plus sévère et prolongée, que la prématurité est importante. L'anémie du prématuré se caractérise par un nadir entre 3 et 12 semaines de vie et se corrige spontanément en 3 à 6 mois. Selon Ohls et al¹, 85% des prématurés de moins de 1000 g doivent bénéficier d'une transfusion sanguine. Cette anémie est notamment liée à un taux plasmatique d'EPO bas à la naissance, à une croissance rapide de l'organisme et aux prélèvements sanguins effectués chez ces enfants.

Une analyse de la Cochrane a été récemment publiée sur l'utilisation de l'EPO recombinante humaine (rhEPO) pour la prévention de l'anémie du prématuré. Les auteurs de cet article ne recommandaient pas de traitement par rhEPO à début précoce, c'est-à-dire au cours de la première semaine de vie, du fait d'une augmentation significative du taux de rétinopathie du prématuré. Un traitement par rhEPO à début tardif, c'est-à-dire après sept jours de vie, réduisait de façon significative la proportion d'enfants transfusés, le volume transfusé et le nombre de transfusions par enfant. Par contre, il n'a pas été montré de diminution significative du nombre de donneurs par enfant et ce traitement ne résolvait pas le problème du besoin transfusionnel précoce des premiers jours de vie qui concerne une large proportion de nouveau-nés prématurés. Les auteurs conseillaient de reconsidérer les pratiques et de prêter une attention particulière à la réduction des prélèvements sanguins et à la réalisation de dons dédiés^[2].

Le Néorecormon® (époétine bêta) a obtenu une AMM en néonatalogie en 1996 dans l'indication suivante : « Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré d'un poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines ».

Les recommandations de l'Afssaps de 2003 précisent que deux approches permettent de limiter les transfusions :

- une posologie suffisante d'EPO, commencée précocement et poursuivie suffisamment longtemps
- une supplémentation orale en fer, adaptée et aussi précoce que possible.

Une enquête sur les pratiques transfusionnelles en France a été menée en 2008. Elle avait pour objectif d'évaluer les pratiques de prévention (épargne sanguine, rhEPO, fer) et de traitement (transfusions) de l'anémie du nouveau-né prématuré dans les centres hospitaliers de types 2 et 3 en France. L'enquête s'est effectuée à l'aide d'un questionnaire. Le taux de réponse était de 81% pour le type 3 et de 28,2% pour le type 2.

Les conclusions de cette enquête montrent que :

- *en termes d'épargne sanguine, les pratiques suivantes sont mises en œuvre :*
 - prélèvements de petits échantillons sanguins,
 - regroupement des prélèvements,
 - mais peu de quantification des prélèvements,
 - mais beaucoup de bilans systématiques,
 - mais trop peu de clampage retardé du cordon ;
- *en termes de supplémentation par fer, les pratiques sont très diverses (tant en termes de début, que de posologie)*
- *en termes de traitement par rhEPO :*
 - la prescription est largement répandue en 2008,
 - les indications et la posologie sont standardisées,
 - le traitement débute précocement,
 - la voie intraveineuse est largement utilisée ;
- *en termes de transfusions :*

¹ Ohls RK. Neoreviews 2007; 8:e377-86.

² Aher SM, Ohlsson A. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004868.

Aher SM, Ohlsson A. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004865

Ohlsson A, Aher SM. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004863

- il existe peu de dons dédiés,
- les seuils sont plus dispersés pour les services de type 2.

En conclusion, le rapporteur indique la nécessité d'élaborer des recommandations nationales sur les pratiques de prévention et de traitement de l'anémie. Ces recommandations devraient préciser :

- l'importance de privilégier l'épargne sanguine par un clampage retardé du cordon, l'utilisation de transfusions autologues (placenta) et l'économie des prélèvements,
- la rédaction d'un protocole de transfusion sanguine chez le nouveau-né prématuré
- la nécessité de dons dédiés.
- la reconsidération de l'utilisation de l'EPO dans son indication actuelle de prévention de l'anémie du prématuré et surtout en phase précoce.

Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance :

Les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance ont soutenu la proposition du Professeur Saliba d'élaborer des recommandations nationales relatives aux pratiques de prévention et de traitement de l'anémie. Toutefois, la mise en place d'un groupe *ad-hoc* ne peut se faire qu'après une saisine de la HAS.

IV - PRESENTATION DE L'ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE A VERCYTE® (PIPOBROMAN)

Centre de Pharmacovigilance de Saint Etienne

1 – Introduction

Lors du Comité Technique du 5 mai 2009, un cas d'aplasie médullaire d'évolution fatale survenu au cours d'un traitement par Vercyte® (pipobroman) chez une patiente ayant une thrombocytémie essentielle a été présenté. La recherche effectuée alors dans la base nationale de pharmacovigilance a fait apparaître des cas d'effets indésirables graves et inattendus sous Vercyte®, non mentionnés dans la rubrique 4.8 «Effets indésirables» du RCP. En juin 2009, une enquête de pharmacovigilance concernant Vercyte® a alors été confiée au CRPV de Saint-Etienne.

2 – Méthodologie

L'enquête couvre la période de 1970 (date du début de la commercialisation) jusqu'au 31 mai 2009, et concerne l'ensemble des effets indésirables. L'ensemble des observations des CRPV et du laboratoire ont été analysées.

3 – Résultats et discussion

- Les résultats de cette enquête ont fait l'objet d'une présentation au comité technique de pharmacovigilance du 2 mars 2010.

Le comité technique avait confirmé la nécessité de mettre à jour le RCP, et plusieurs commentaires avaient été formulés :

- Indications thérapeutiques (4.1) : modifier le libellé de l'indication, en remplaçant « polycythémies vraies » par « polyglobulies primitives »
- Mises en gardes et précautions d'emploi (4.4) : proposition d'introduire une mise en garde concernant le risque d'acutisation et de revoir la mise en garde relative à la pratique d'un myélogramme avant le début du traitement et d'un hémogramme régulièrement deux fois par semaines. Il avait été également demandé que la mise en garde relative aux anémies hémolytiques soit argumentée par la firme.

Le débat avait porté sur la place du Vercyte® dans l'arsenal thérapeutique de la polyglobulie primitive et sur l'importance du risque d'acutisation avec cet alkylant par rapport à d'autres médicaments utilisés dans cette indication. Le comité technique de pharmacovigilance avait proposé de demander l'avis du groupe de travail d'onco-hématologie (GTOH) sur la place du Vercyte® dans l'arsenal thérapeutique actuel.

Il avait été également convenu de prendre en compte le dernier avis de la commission de la transparence concernant Vercyte®.

- Après la mise à jour des propositions de modifications du RCP, le dossier a été programmé au comité technique de pharmacovigilance du 4 mai 2010.

Selon l'avis de la commission de la transparence émis le 10 février 2010, le SMR de Vercyte reste important dans l'indication de l'AMM sous réserve des résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux effets indésirables sous Vercyte®.

Selon les experts du GTOH,, Vercyte® reste un traitement utile de la polyglobulie et en dernier recours dans certains cas de thrombocytémie essentielle et de myélofibrose. Dans la polyglobulie primitive, les 2 médicaments les plus faciles à manier et les mieux acceptés par les patients sont l'Hydréa® et le Vercyte®. La toxicité hématologique de ces 2 médicaments est bien connue et il semble que le risque de transformation en leucémie aiguë ou en syndrome myélodysplasique associé à Vercyte® soit multiplié par 2 par rapport à l'Hydréa³. La prescription chronique et prolongée du Vercyte est par ailleurs un facteur pouvant expliquer un relâchement de la surveillance des patients, du suivi des NFS, et les signes avant coureurs d'une toxicité hématologique peuvent passer inaperçus (même si certains cas d'aplasie sont de survenue brutale).

³ (J-J Kiladjian et al, Long-Term Outcome in Polycythemia Vera (PV): Final Analysis of a Randomized Trial Comparing Hydroxyurea (HU) to Pipobroman (Pi))

Au total, le GTOH suggère une mise en garde renforcée vis à vis du Vercyte[®], en rappelant le risque leucémogène et la nécessité de réserver ce traitement quand il n'y a pas de réelle alternative ainsi que la nécessité d'une surveillance hématologique régulière de ces patients.

Selon les données présentées puis discutées lors de ce comité technique, il a été admis que le Vercyte[®] conservait une place dans le traitement de la polyglobulie primitive, mais que l'information du RCP devait être modifiée et complétée, notamment au regard du risque d'effets indésirables hématologiques et plus particulièrement celui des leucémies secondaires. Il avait été décidé que ce dossier devait être présenté en Commission Nationale de Pharmacovigilance.

- Synthèse des données de pharmacovigilance présentées à la commission nationale du 23 novembre 2010.

Un total de 154 notifications rapportant 272 effets indésirables a été analysé. Parmi les cas rapportés, 67 (43,5%) sont graves (dont 12 décès) et 66 sont non graves. Les 12 cas de décès sont représentés par 4 cas d'acutisations, 6 cas d'aplasies médullaires, un cas d'anémie avec insuffisance respiratoire et un infarctus du myocarde.

Parmi les 272 effets indésirables (EI), on retrouve : 77 cas d'atteintes hématologiques ou tumeurs bénignes, malignes et non précisées (28.3 % des EI), se répartissant en 18 cas d'acutisations (leucémies aiguës, syndrome myélodysplasique, myélofibrose), 22 cas d'aplasie médullaire ou pancytopenies et 37 cas divers.

Les patients transforment leur maladie en phase aiguë à 9 ans et 10 mois, en moyenne, de traitement par le pipobroman alors que leur maladie est diagnostiquée depuis 13 ans en moyenne.

Les patients développent une aplasie ou une pancytopenie à 7 mois seulement, en moyenne, de traitement par le pipobroman.

Les autres effets indésirables rapportés sont des atteintes cutanées (19.5%), hépatiques (7.7%), gastro-intestinales (7.7%), des troubles généraux (5.9%), des affections respiratoires (5.1%), des atteintes rénales (3.7%) ainsi que des atteintes du système nerveux et des atteintes cardiaques (3.3%).

- Discussion en Commission nationale de pharmacovigilance :

Selon les experts du GTOH, Vercyte[®] est devenu un produit de niche mais reste néanmoins un traitement utile de la polyglobulie chez les patients intolérants à l'Hydréa[®] (ou à l'interféron, en soulignant que ce dernier n'a pas cette indication dans l'AMM). Les experts hématologistes du GTOH se sont donc prononcés en faveur d'une indication non restreinte dans la polyglobulie primitive.

Ce point a été discuté lors de la CNPV qui considère que la position du groupe nécessite d'avantage de précisions. Les membres de la CNPV souhaitent en particulier que la question d'une restriction d'indication du Vercyte[®] en seconde ligne soit débattue par les experts du GTOH et de la commission d'AMM. Il a été en effet souligné qu'une modification de l'indication n'est pas du ressort de la commission nationale de pharmacovigilance.

La question de restreindre la prescription de Vercyte[®] aux hématologistes et éventuellement aux médecins internistes a été soulevée par les membres de la commission. Le département de pharmacovigilance saisira le groupe « conditions de prescription et de délivrance » afin d'avoir son avis sur cette question.

Les modifications du RCP proposées par le rapporteur ont été discutées. Certaines modifications ont été apportées par les membres de la CNPV. Au final, les propositions de modification du RCP de Vercyte[®] sont les suivantes :

- Section 4.1 « Indication » :

*Traitement ~~de la des polycythémies vraies~~ **polyglobulie primitive** (Maladie de Vaquez)*

- Section 4.3 « contre-indication » :

Hypersensibilité au pipobroman ou à l'un de ses constituants
Vaccin contre la fièvre jaune

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

Pratiquer médullogrammes et hémogrammes avant le début du traitement puis régulièrement (deux fois par semaine pour la numération formule globulaire).

Le pipobroman est un agent alkylant cytotoxique qui peut entraîner la survenue de cancers et leucémies secondaires à long terme, et ce d'autant plus que la durée du traitement est longue, justifiant ainsi une surveillance clinique régulière.

Un hémogramme et un taux de réticulocytes doivent être pratiqués avant le début du traitement puis régulièrement au cours du traitement.

Un traitement ne peut être débuté que si le nombre de leucocytes est supérieur à 3 000/ mm³ et les plaquettes supérieur à 150 000/mm³.

Suspendre le traitement si le nombre des leucocytes devient inférieur à 3000/mm³, ou si le nombre des plaquettes devient inférieur à 150 000/mm³. Celui-ci pourra être repris prudemment lorsque le nombre des leucocytes ou des plaquettes sera normalisé.

Une anémie dose-dépendante a été fréquemment rapportée, répondant généralement à la réduction de la posologie.

➤ En section 4.5 « Interactions médicamenteuses » :

- Contre indiquée

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

- Déconseillées

Vaccins vivants atténués: risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

➤ En section 4.6 «Grossesse et allaitement »

Contre-indiqué pendant la grossesse

En l'absence de données, l'allaitement est déconseillé

➤ En section 4.8 « effets indésirables » :

- **Affections gastro-intestinales:** troubles digestifs tels que nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales

- **Affection de la peau et du tissu sous cutané :** éruptions cutanées

- **Affections hématologiques et du système lymphatique :** leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie. Aplasie médullaire parfois irréversible

- **Tumeurs bénignes, malignes, non précisées (y compris kystes et polypes) :** des leucémies aiguës, des syndromes myélodysplasiques, des myélofibroses et des cancers solides ont été rapportés dans la littérature et dans les données de post-marketing (cf. rubrique 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi »).

4 – Conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance

Les membres de la commission se sont prononcés à l'unanimité en faveur des propositions du rapporteur concernant la saisine à nouveau du groupe GTOH et les modifications du RCP, ainsi que les modifications proposées lors de cette commission nationale de pharmacovigilance.

V - QUESTIONS DIVERSES

Dextropropoxyphène (DXP) :

Le 19 novembre 2010, à la suite de l'annonce des résultats d'une nouvelle étude portant sur le propoxyphène, médicament antalgique autorisé aux Etats-Unis depuis 1957, la FDA (Food and Drug Administration) a considéré que le rapport bénéfice/risque du propoxyphène n'était plus favorable. En effet, cette étude, demandée par la FDA en 2009, montre que ce médicament est susceptible d'entraîner des modifications de l'électrocardiogramme (ECG), aux doses thérapeutiques maximales utilisées aux USA (correspondant à 2 fois la dose maximale journalière recommandée en France). Ces modifications de l'ECG, représentées par une augmentation de l'intervalle QT, sont susceptibles d'induire des troubles du rythme cardiaque, parfois graves, qui peuvent être à l'origine d'une mort subite. Le retrait du propoxyphène aux USA a été accepté par la firme.

Il est rappelé que compte tenu de la nécessité de continuer à assurer la prise en charge des patients dans le respect des recommandations actualisées, élaborées par l'Afssaps, sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses de l'adulte à la suite du retrait des médicaments contenant du dextropropoxyphène, la date du retrait du marché des médicaments contenant du DXP avait été initialement prévue pour septembre 2011. Toutefois, compte tenu du nouveau signal que constituent les résultats de cette étude, l'Afssaps envisage d'avancer la date de retrait du marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène à mars 2011.

Mediator®

Un point d'information sur l'évolution du dossier Médiator® a été effectué auprès des membres de la commission.