

CT012016043
 17/05/2016
 Direction de la Surveillance
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
 Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016043

Séance du mardi 17 mai 2016 de 09h30 à 17h30 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre	x	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	x	
Siamak DAVANI	Membre		x
Rabier VALNET Marie BLANCHE	Suppléante	X	
Antoine PARIENTE	Membre		x
Françoise HARAMBURU	Suppléante	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		x
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante du président	X	
Anne DAUTRICHE	Suppléante	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Régis BORDET	Membre		x
Sophie GAUTIER	Suppléante	x	
Hélène GENIAUX	Suppléante	X	
Thierry VIAL	Membre	x	
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre	X	
Anne DEFAULT	Suppléante		x
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		x
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		x
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		x
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre	X	
Fanny ROCHER	Suppléante		x

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Président	x	
Thierry TRENQUE	Membre		x
Malak ABOU TAAM	Suppléante	x	
Éric BELLISSANT	Membre		x
Elisabeth POLARD	Suppléante	x	
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	x	
Patrick MISMETTI	Membre		x
Marie Noëlle BEYENS	Suppléante	X	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	X	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		x
Florence MOULIS	Suppléant	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		x
Laure THOMAS	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	X	
Rim ABOUKHAMIS	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Sylvine PINEL	Invité CRPV	x	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	X	
Michel BIOUR	Membre	X	
Joëlle MICHOT	Suppléante	X	
Françoise BAVOUX	Membre	X	
Marina BABIN	Interne CRPV	X	
Tom BERBAIN	Interne CRPV	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	X	
Christiane ANGOT	Chargé de mission	x	
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	X	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA- GIORDANO	Chef de Pôle	X	
Arnaud BATZ	Evaluateur	X	
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	X	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	X	
DIRECTION SCIENTIFIQUE ET DE LA STRATEGIE EUROPEENNE			
Pôle coordination européenne et internationale			
Isabelle ROBINE	Chargé de mission au PRAC	X	
Cécile FRANCOIS	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Gwennaëlle EVEN	Directeur adjoint	X	
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marie GADEYNE	Evaluateur		
Céline CHARTIER	Evaluateur	x	
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
Emilie BRETON	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Mouna ABANE	Evaluateur	X	
Françoise GOEBEL	Evaluateur	X	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Pauline DAYANI	Evaluateur	x	
Elise TOURNIEUX	Evaluateur	x	
Camille SCHURIZ	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Nathalie RICHARD	Directeur adjoint	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Laura ANDREOLI	Evaluateur	X	
Carine CONDY	Evaluateur	X	
Claire FERARD	Evaluateur	X	
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	X	
Marie PAREL	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Souad FAIDI	Evaluateur	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
Aude Le MONNIER	Evaluateur	X (
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Caroline SEMAILLE	Directeur	X	
Produits en Maladies Infectieuses			
Marion PERRIN	Evaluateur	X	
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	X	
Alexandre STOEHR	Evaluateur	X	
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	X	



Travail en
cours.GWF

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du mardi 17 mai 2016.

Sujets abordés		Avis EU nécessaire avant publication
<u>1. Introduction</u>		
Adoption du compte-rendu du 22 mars 2016-CT012016023 Erreur ! Source du renvoi introuvable.		Pour adoption
<u>2. Dossiers Produits – Substances (National)</u>		
2.1	Enquête de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des spécialités GINKOR ®	Pour avis
2.2	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ROACTEMRA®	Pour avis
<u>3. Tour de Table</u>		
<u>Questions diverses :</u>		
3.1	-Point bibliographique « AINS et risque infectieux » -Information « IPP & risque d'insuffisance rénale chronique »	Pour avis / information
3.2	Pharmacovigilance européenne	Pour information
3.3	Tour de table	Pour discussion
		Non

Nom du dossier		Enquête de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des spécialités GINKOR®	
Direction en charge du dossier		Direction CARDIO	
CRPV en charge du dossier		CRPV de Bordeaux	
Références documentaires			
Rapports et présentations du CRPV de Bordeaux			
Enquête de pharmacovigilance sur le profil de sécurité des spécialités GINKOR®			
Nom Commercial	Ginkor fort®	Ginkor®	Ginkor Procto®
DCI	- ginkgo (extrait) : 14 mg, titré à 24 % d'hétérosides de Ginkgo et 6 % de Ginkgolides-bilobalide - troxérutine : 300 mg - heptaminol (chlorhydrate) : 300 mg	-ginkgo (extrait) : 7 mg, -troxérutine : 150 mg, -heptaminol (chlorhydrate) : 200 mg	-ginkgo (extrait) : 14 mg, -troxérutine : 300 mg, heptaminol (chlorhydrate) : 300 mg
Forme Pharmaceutique	Gélule	Gélule	Comprimé pelliculé
Classe Pharmacologique	Vasculoprotecteur C05CA54		
Indications	- Traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus...) - Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.		
Condition de prescription et de délivrance (France)	Non soumis à prescription médicale		
Procédure d'enregistrement	Nationale		
Date d'obtention de l'AMM	26/01/1988	17/12/1973	21/04/1986
Statut au moment de l'enquête	Commercialisé	arrêt de commercialisation 19/08/1996, AMM archivée le 07/05/2011	arrêt de commercialisation 19/09/1996, AMM archivée le 07/05/2011
Titulaire d'AMM	Tonipharm		

1- Introduction

A la suite de la notification récente d'un cas de choc anaphylactique, avec prick-test positif et l'existence de cas de réactions anaphylactiques dans la base nationale de pharmacovigilance, les spécialités « Ginkor® » ont fait l'objet d'une ouverture d'enquête. L'objectif était de faire un bilan des effets indésirables, notamment des réactions anaphylactiques. Seul Ginkor fort® est encore commercialisé.

Ce médicament est commercialisé dans 6 pays de l'Union européenne (France, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, République tchèque, Roumanie) et dans 30 pays hors Union européenne (principalement en Europe de l'Est, Afrique, Asie).

2-Méthode

Ce bilan a compilé les données de la base nationale de pharmacovigilance, celles du laboratoire et les données de la littérature, ainsi qu'une partie des éléments fournis par le laboratoire Tonipharm (données de pharmacovigilance) à l'agence de santé de la République Tchèque dans le cadre d'une réévaluation du bénéfice/risque.

3-Résultats et discussion

Le nombre total de cas de notification spontanée est de 459, nombre relativement faible au vu de l'ancienneté et du volume des ventes du médicament. Les cas graves représentent 33,6 % (mais 55,4 % des cas de la base nationale de pharmacovigilance vs 9,6 % des cas du laboratoire).

L'analyse des cas retrouve de nombreuses réactions probablement d'origine anaphylactique, dispersées dans divers systèmes-organes. Les cas ne sont pas toujours très documentés mais avec souvent régression à l'arrêt du Ginkor® (seul ou, parfois, de tous les médicaments suspects). 117 effets évoquant une réaction anaphylactique et/ou un angioedème sont retrouvés, parmi eux 3 cas de choc anaphylactique, dont un cas avec le médicament GINKOR FORT® comme seul suspect.

Ce bilan confirme l'existence de réactions anaphylactiques, dont la fréquence est probablement très faible. D'autres effets sont également rapportés (purpura, thrombopénie, etc.), sans que l'on puisse trancher, en raison d'un grand nombre de cas assez peu documentés (notamment pour les dates de traitement), avec des médicaments associés également suspects ou avec d'autres étiologies possibles non explorées.

Des données relativement récentes de notification spontanée ou de diverses études, en particulier épidémiologiques ont fait remonter plusieurs alertes (angioedème, réactions anaphylactiques, augmentation de la pression artérielle, malformations).

4-Conclusions et propositions du rapporteur

Il s'agit d'une association commercialisée au début des années 70 et dont la justification n'est pas très claire. Le médicament est non remboursé depuis le 1^{er} janvier 2008, non soumis à prescription médicale, donc devenu un médicament d'automédication. Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance justifient une révision complète du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice. La composition (notamment la présence d'heptaminol), l'existence d'effets très rares mais potentiellement graves et le service médical rendu insuffisant justifient sûrement une réévaluation du bénéfice-risque.

5-Discussion du comité technique de pharmacovigilance

Il a été rappelé que lors de la réévaluation en 2014 du bénéfice-risque des médicaments indiqués dans l'hypotension orthostatique, le rapport bénéfice-risque de l'heptaminol avait été jugé négatif. La dose d'heptaminol dans Ginkor Fort® est supérieure à celle contenue dans Heptamyl® (300 mg vs 188 mg).

Le rapporteur a attiré l'attention sur le fait que la publicité faite sur le site www.ginkorgamme.fr laisse supposer que ce médicament est recommandé chez la femme enceinte. La question de l'utilisation d'un médicament potentiellement inutile chez la femme enceinte a été posée. Il semble indispensable de faire modifier ces informations destinées au public.

L'ANSM a rappelé qu'un visa de publicité avait été octroyé en avril 2015 pour 2 ans pour les pages du site Internet présentant le médicament Ginkor Fort®. Cependant, depuis fin 2015, les nouvelles publicités déposées en faveur de la spécialité Ginkor Fort® font l'objet de corrections visant à supprimer les allégations et les visuels relatifs à la grossesse et à la femme enceinte.

Par ailleurs, une Demande de Modification de l'Information (DMI) est actuellement en cours en République Tchèque dans le cadre du renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament. Des modifications du RCP ont été proposées par le laboratoire. L'ANSM est en contact avec l'agence tchèque pour connaître ses décisions concernant l'adoption de cette DMI. Le rapporteur propose de faire figurer dans le RCP de Ginkor Fort® les mêmes modifications que celles proposées en République Tchèque.

6-Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance

Au vu des résultats de l'enquête, le comité technique de pharmacovigilance a voté, à l'unanimité, la réévaluation du rapport bénéfice-risque du médicament.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ROACTEMRA® (tocilizumab)
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV de Clermont-Ferrand
Références documentaires	
Rapports et présentations du CRPV de Clermont-Ferrand	
Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité ROACTEMRA® (tocilizumab)	
Noms commerciaux	ROACTEMRA® (ROCHE)
DCI	tocilizumab
Formes pharmaceutiques	Solution injectable pour perfusion à 20 mg/ml (IV) Flacons de 4, 10 et 20 mL Solution injectable sous-cutanée (SC) à 162 mg/0.9ml en seringue pré-remplie.
Classe pharmacologique	Immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine 6
Procédure d'enregistrement	Centralisée (Rapp DE)
Date de la première AMM	16/01/2009 pour la voie IV 23/04/2014 pour la voie SC
Date de commercialisation en France	17/12/2009 (IV) 04/05/2015 (SC)
Titulaires des AMM	ROCHE REGISTRATION LIMITED
Service Médical Rendu	SMR important (avis du 9 septembre 2009 pour la PR ; avis du 9 mai 2012 pour AJIs, avis du 23 juillet 2014 pour AJIp) ASMR V par rapport aux antiTNF sauf vis-à-vis d'Humira® (ASMR IV) dans la PR ASMR II si échec ou intolérance à un ou plusieurs anti-TNF dans la PR ASMR III dans l'AJIs ASMR V dans l'AJIp

1-Introduction

Le tocilizumab (Roactemra®) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6). Il a obtenu une AMM centralisée le 16/01/2009 pour la voie intraveineuse (IV) (solution à 20mg/ml) et le 23/04/2014 pour la voie sous-cutanée (SC) (solution en seringue pré-remplie de 162 mg) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) en association au méthotrexate (MTX) que ce soit après échec ou intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDS) ou par un ou plusieurs anti-TNF. Le 01/04/2014, l'AMM est étendue pour la voie IV aux patients adultes non précédemment traités par MTX. ROACTEMRA® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Le 01/08/2011, obtention d'une extension d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs ou maladie de Still) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, en association au MTX et le 30/05/2013 dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) après réponse inadéquate au MTX. ROACTEMRA® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. A partir du 07/04/2014, une recommandation temporaire d'utilisation concerne le traitement de la maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8.

Roactemra® est soumis à une prescription médicale restreinte (rhumatologue, interniste et pédiatre le cas échéant) et nécessite une surveillance biologique particulière (transaminases, polynucléaires neutrophiles, plaquettes, paramètres lipidiques).

Depuis sa date de commercialisation en France le 17/12/2009, Roactemra® fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance, dans le prolongement d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) européen.

Dans le cadre de ce suivi, il a été présenté au comité technique du 17 mai 2016 le second bilan cumulé des effets indésirables (EI) graves et non graves rapportés en France aux Centres régionaux de Pharmacovigilance et à la firme, depuis le début de la commercialisation jusqu'au 31 décembre 2015.

2-Méthodologie

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas graves et non graves de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et ceux adressés par le laboratoire depuis le début de la commercialisation (17/12/2009) jusqu'au 31 décembre 2015,
- les données des PSUR (6^e PBRER/14^e PSUR) couvrant la période du 11/04/2015 au 10/10/2015,
- exclusion des cas en ATU, des doublons, des cas mal documentés,
- la littérature

Les chiffres de vente transmis par le laboratoire depuis la commercialisation au 31/12/2015,

3-Résultats et discussion

Données nationales

Au total, en France, 985 cas représentant 1102 EI ont été enregistrés (soit 5,3 EI pour 100 patients-années) dont 599 graves (54%). La moyenne d'âge des patients est de 53 ± 18 ans [min:2 – max:92] et le sexe ratio H/F de 0,3.

Les SOC les plus fréquents sont les « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (n=204), les « infections et infestations » (n=189), les « affections de la peau et du tissu sous-cutané » (n=116), les « affections hématologiques et du système lymphatique » (n=108) et les « affections gastro-intestinales » (n=87).

PGR: effets indésirables d'intérêts

- Infections et infestations (n=190 dont 166 graves avec 9 décès)
24% (n=45) sont des affections de la peau, 17% (n=33) des affections pulmonaires dont 3 cas de tuberculose dont une associée à une aspergillose et 1 cas de pneumocystose associée à une aspergillose. 16% (n=29) concernent des affections gastro-intestinales.
- Neutropénies (n=54 dont 35 graves) et risque d'infection
30% (n=17) concernent des agranulocytoses associées dans 3 cas à une infection et 46% (n=24) concernent des neutropénies de grade 3.
- Diverticulites et complications (n=36, toutes graves)
Parmi ces cas, 14 concernent des diverticulites, sigmoïdites et abcès diverticulaires, 6 des perforations diverticulaires et 14 des perforations digestives et péritonites.
- Réactions d'hypersensibilité sévères (n=9)
9 cas de chocs anaphylactiques dont 2 avec une mise en jeu du pronostic vital.
- Atteintes hépatiques (n=56 dont 31 graves)
46 concernent des augmentations des transaminases dont 13 comprises entre 5 et 31N.
- Augmentation des paramètres lipidiques (n=31) et risque potentiel d'évènements cardiovasculaires et cérébrovasculaires
- 15 cas d'hypertriglycéridémie, 10 hypercholestérolémie, 6 dyslipidémies autres. Aucun évènement cardio et cérébro-vasculaire n'a été associé dans ces cas. A noter toutefois, la survenue de 7 effets thromboemboliques cardiaques (dont 1 décès) avec pour 5 patients l'existence d'un ou plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires et 7 cas d'effets thromboemboliques cérébraux dont 2 cas avec un facteur de risque cardiovasculaire.
- Autres : 34 cas de thrombopénies ont été rapportées dont aucun n'était associé à un risque hémorragique ainsi que 39 affections malignes et 1 suspicion d'affection démyélinisante à type de polyradiculonévrite.
- Décès : au total, 19 patients (52 à 84 ans) sont décédés. Huit (42%) avaient présenté une infection.

4-Conclusion et propositions du CRPV Rapporteur

Comme dans le premier suivi, les EI ciblés par le PGR sont retrouvés avec une fréquence similaire à celle des données cumulées du PSUR 14. Globalement le profil de risque est similaire à celui qui est attendu dans le RCP.

Le rapporteur propose de poursuivre le suivi national avec plus particulièrement :

- Une surveillance des cas d'inefficacité lors du passage de la voie IV vers la voie SC, pour les patients avec des poids élevés et une demande auprès du laboratoire d'une revue de ces cas
- Un renforcement l'information (rubrique 4.8 du RCP) sur les « réactions liées à la perfusion »
- Une surveillance des évènements thromboemboliques veineux (embolies pulmonaires et thromboses veineuses profondes)
- Une surveillance des pancréatites
- Une surveillance des hypofibrinogémies
- Une surveillance des alopécies

Il est également proposer d'alerter le rapporteur européen sur le risque d'hépatite sur la base de 4 cas d'hépatite fulminante dans les données du PSUR 14 et de la publication de 2 cas d'atteinte hépatique sévère.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Les membres du CTPV sont d'accord pour alerter le rapporteur européen sur les risques d'hépatite, après revue des cas par un expert.

Les membres du CTPV ont approuvé à l'unanimité les propositions du rapporteur.

Nom du dossier	Pharmacovigilance européenne : PRAC d'avril et de mai 2016
Direction en charge du dossier	Direction DSSE
Références documentaires	
http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Antiviraux-d-action-directe-de-l-hepatite-C-canagliflozine-auditions-publiques-de-l-EMA-retour-d-information-sur-le-PRAC-d-avril-2016-Point-d-information	
http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Facteurs-VIII-recombinants-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mai-2016-Point-d-information	

Nom du dossier	Tour de table
Direction en charge du dossier	Direction SURVEILLANCE
Synthèse des avis émis par le comité technique de pharmacovigilance	
A l'issue du tour de table, les principales propositions rendues par le CPTV sont les suivantes :	
<u>Concernant le point sur « AINS et risque infectieux » réalisé par les CRPV de Tours et d'Angers:</u>	
<p>DCI :ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, acide niflumique, acide tiaprofénique, flurbiprofène, naproxène, acide méfénamique, alminoprofène, fénoprofène, dexkétoprofène</p>	
<p>Indications : Fièvre et/ou douleur non rhumatologique, incluant les dysménorrhées</p>	
<p>Forme pharmaceutique et dosage Comprimé, solution buvable et suspension buvable</p>	
<p>- <u>Introduction</u></p>	
<p>En 2002, une enquête de pharmacovigilance réalisée par les CRPV d'Angers et Tours avait porté sur le risque d'infection de la peau et des tissus mous (IPTM) associé aux anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) utilisés en pédiatrie lors d'une varicelle. La synthèse des cas d'infections notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux firmes avait permis de conclure qu'il était impossible d'estimer le lien entre la prise d'un AINS et l'évolution sévère d'une infection en raison des nombreux facteurs confondants, de la diversité des infections et des germes et de l'impossibilité de prendre en compte l'évolution naturelle de la pathologie infectieuse. En revanche, les quelques études épidémiologiques disponibles à l'époque avaient permis de conclure que la prise d'un AINS (en particulier l'ibuprofène) en présence d'une surinfection cutanée de la varicelle pouvait favoriser la survenue d'une fasciite nécrosante. Ce rapport avait conclu « il semble donc raisonnable de « fortement déconseiller » les AINS au cours de varicelle chez l'enfant et d'ajouter à la rubrique 4.4, pour les AINS ayant une indication pédiatrique « <i>La varicelle peut, exceptionnellement, se compliquer d'infection cutanée et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces complications infectieuses ne peut être totalement écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation d'ibuprofène en cas de varicelle</i>» et à la rubrique 4.8 « <i>exceptionnellement, au cours de la varicelle, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous.</i> ».</p>	
<p>La présentation récente de plusieurs cas marquants relatifs à la survenue d'une infection bactérienne grave, quelquefois d'évolution fatale, chez un patient ayant pris un AINS pour une fièvre et/ou une douleur secondaires à une pathologie infectieuse bactérienne débutante a conduit l'ANSM à demander un point sur le rôle de la prise d'un AINS dans la survenue d'une infection bactérienne grave.</p>	
<p>- <u>Matériel et méthodes</u></p>	
<p>Seuls les AINS ayant une indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique, incluant les dysménorrhées, chez l'adulte ou chez l'enfant ont été pris en compte, à savoir : ibuprofène, kétoprofène, diclofénac, acide niflumique, acide tiaprofénique, flurbiprofène, naproxène, acide méfénamique, alminoprofène, fénoprofène, dexkétoprofène.</p>	
<p>Une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a été réalisée le 7 avril 2016 pour ces 11 substances actives avec la sélection : substance active « Suspect » et SOC « Infections et infestations ». Puis, un tri manuel des observations a été fait pour ne conserver que les cas évoquant une infection bactérienne et pour exclure les cas ne correspondant pas à une administration systémique et ceux où l'AINS était associé à un immunosuppresseur. Enfin, une analyse des circonstances de prise de l'AINS a été réalisée pour les cas compliqués de décès.</p>	
<p>L'interrogation PubMed (dernière interrogation le 05/04/2016) a porté sur les termes MESH "non steroïdal antiinflammatory drugs" et "infection" de 2002 à 2016. L'interrogation a été large et les références d'intérêt ont été retenues après tri manuel.</p>	
<p>- <u>Résultats</u></p>	
<p>• <u>Données de la BNPV</u></p>	
<p>Sur les 1077 dossiers extraits de la BNPV, 547 d'infections bactériennes ont été retenus. Il s'agit de 340 (62%) adultes et 207 (38%) enfants (< 15 ans), dont 364 (66%) rapportés avec l'ibuprofène, 95 (17%)</p>	

avec le kétoprofène, 30 (5%) avec le diclofénac, 27 (5%) avec l'acide niflumique, 16 (3%) avec l'acide tiaprofénique, 7 (3%) avec le flurbiprofène et 7 (3%) avec le naproxène.

Pour l'ibuprofène, le nombre de cas est identique chez l'adulte et chez l'enfant (182/182). Pour l'acide niflumique il y a plus de cas pédiatriques (17 vs 10), alors que pour tous les autres AINS, le nombre de cas est supérieur chez l'adulte.

Pour 36 patients (6%) l'évolution a été fatale. Les 36 décès concernaient 6 enfants (soit 3% des cas notifiés) et 30 adultes (soit 9% des cas notifiés). Ils étaient consécutifs à un choc septique (n=16), une fasciite nécrosante (n=5), une cellulite ou une dermohypodermite (n=5), une méningite (n=3), une septicémie (n=2), une infection non spécifiée (n=2), une pyélonéphrite (n=1) et un purpura fulminans (n=1).

Après analyse des circonstances de l'infection conduisant au décès, 22 décès sont survenus au décours de la prise d'un AINS pour de la fièvre ou une douleur constituant les 1er signes de la symptomatologie. Il s'agit de 16 adultes (âgés de 29 à 83 ans dont 12 < 65 ans) et de 6 enfants (6 mois à 7 ans). Pour 2 des 6 enfants le motif était une varicelle fébrile. Ces 22 décès sont tous rapportés avec l'ibuprofène, sauf 1 avec kétoprofène. Dans 11 cas, les prélèvements bactériologiques ont mis en évidence la présence d'un streptocoque (streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SBHA), *Streptococcus constellatus*).

- Données de la bibliographie

AINS et IPTM : 2 études sont postérieures à 2002 :

- Mickaeloff *et al* (2007) est une étude cas-témoins nichée dans 2 cohorte issues de la base de données britannique GPRD (*General Practice Research Database*) qui a conclu que la prescription d'AINS au cours de la varicelle chez l'enfant augmentait le risque d'IPTM (ORa : 4.9 [2.1-11.4]), et que la prescription d'AINS au cours du zona chez l'adulte (3 à 30 j avant la date index) augmentait le risque d'IPTM ORa : 1.6 [1.1-2.4]).
- L'étude de Dubos *et al* (2008) est une cohorte prospective multicentrique varicelle pédiatrique (FR). Elle a conclu que seule la prise d'AINS est associée de façon indépendante à la survenue d'une IPTM (ORa : 4,8 [1.6-14.4]).

AINS et infections invasives à SBHA et sepsis :

- Factor *et al* (2005) est une étude cas-témoins pédiatrique (USA) ayant montré que la consommation d'AINS pré-admission était associée à une augmentation du risque d'IISA (infections invasives à streptocoques du groupe A) chez l'enfant OR : 10.64 (2.08-54.61)
- Lamagni *et al* (2008) est une étude populationnelle rétrospective des IISA (UK). Elle a conclu que les AINS constituaient, parmi d'autres, un FDR de choc toxique à SBHA (OR : 3 [1.3-6.93]). Toutefois cette étude est non comparative.
- Legras *et al* (2009) qui est une étude cas-témoins chez l'adulte portant sur tout type de choc septique ou sepsis grave. La conclusion est que la prise ponctuelle d'AINS dans les 2 jours précédant le début des signes infectieux n'était pas associée à une augmentation du risque de sepsis grave (OR : 1.4 [0.69-2.92]), et que le délai entre les 1ers signes et le début de l'antibiothérapie était plus long en cas d'exposition AINS (6j vs 3j, p=0.02).

AINS et complications suppuratives des pneumonies communautaires

Auteur	Type d'étude	Exposition aux AINS	ORa
Byington (2002) USA	Rétrospective multicentrique pédiatrique	Pré-admission	4.0 [2.5-6.5]
François (2010) FR	Rétrospective bicentrique pédiatrique	Pré-admission	2.57 [1.21-4.35]
Voiriot (2011) FR	Prospective monocentrique Adulte	Dans les 10 j avant l'admission	8.1 [2.3-28]
Messika (2014) FR	Rétrospective monocentrique adulte	Pré-admission	5.75 [1.97-16.76]

Elemraid (2014) UK	Cas-témoins niché dans une cohorte pédiatrique	Pré-admission	1.94 [0.8-3,18] IC 97.5%
---------------------------	--	---------------	-----------------------------

- Etudes expérimentales

L'étude de Weng *et al* (2011) a été réalisée chez 26 souris infectées par SBHA (streptocoque hémolytique du groupe A) par voie IM. Parmi elles, 14 souris ont reçu de l'ibuprofène 50 mg/kg/j pdt 7 j, et 12 souris non. En comparant le groupe avec ibuprofène vs groupe sans ibuprofène, il a été observé une mortalité à J10 de 72.5% vs 0%, une atteinte plus fréquente du fascia, une croissance du SBHA en culture x 100, et une concentration en [IL6] et [TNF α] dans les tissus très supérieures (p<0.0001).

L'étude d'Hamilton *et al* (2014) a été réalisée chez des souris infectées par SBHA par voie IM. Puis 1 heure plus tard, elles ont reçu des AINS (coxib ou kétorolac ou ibuprofène ou indométacine + témoins) tous les jours pendant 3 jours. Huit heures après l'injection d'AINS, elles ont reçu des antibiotiques pendant 72 heures (pénicilline ou clindamycine + témoins). En conclusion, comparativement au groupe témoins, les AINS non sélectifs accélèreraient la progression de l'infection et le délai pour atteindre 50% de mortalité, et réduiraient l'efficacité des antibiotiques.

- RCP – AINS indiqués dans la douleur non rhumatologique et/ou la fièvre

Concernant les AINS ayant une indication pédiatrique, ils présentent en rubriques 4.4 et 4.8 des RCP une mention relative au risque d'IPTM au cours de la varicelle sauf pour le kétoprofène qui ne comporte qu'une mention générale sur le risque d'infection en 4.4. et le flurbiprofène qui ne possède aucune mention ni en 4.4 ni en 4.8.

Concernant les AINS indiquées exclusivement chez l'adulte : la rubrique 4.4 comporte une mention relative au risque général d'infection (« *l'utilisation de XXX peut masquer les signes et les symptômes d'une infection sous-jacente* ») sauf pour le diclofénac et le flurbiprofène. La rubrique 4.8 ne comporte aucune information sur le risque d'infection.

- Conclusions et propositions du rapporteur

Ces résultats permettent de mettre en évidence 3 faits nouveaux depuis le rapport de 2002 :

- même si les infections cutanées restent les plus fréquentes, les infections pulmonaires et pleuropulmonaires sont très représentées tant chez l'enfant que chez l'adulte,
- il existe chez l'adulte un nombre important de notifications d'infections graves, en particuliers cutanées, survenues au décours de la prise d'un AINS pour fièvre et/ou douleur non rhumatologique, cette complication n'est donc pas l'apanage de la varicelle chez l'enfant,
- depuis 2002, on dénombre 1 à 2 décès notifiés par an (enfants et adultes jeunes) chez des patients sans facteur de risque.

Les études épidémiologiques réalisées depuis 2002 tendent à montrer que les AINS majorent le risque de survenue d'IPTM bactérienne chez l'adulte en cas de zona, d'IISA chez l'enfant, et de complications suppuratives pleuropulmonaires en cas de pneumonie communautaire chez l'adulte et chez l'enfant. Elles confirment le risque chez l'enfant en cas de varicelle.

Les études expérimentales corroborent les résultats des études épidémiologiques ayant évalué le risque d'IPTM ou d'IISA.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le rôle favorisant des AINS dans la survenue d'une infection bactérienne grave :

- en masquant les signes d'une infection bactérienne débutante, les AINS retarderaient le diagnostic et le traitement favorisant ainsi l'évolution vers une forme plus grave
- en cas d'infection à SBHA, les AINS augmenteraient le risque de dissémination et diminueraient l'effet de l'antibiothérapie soit par effet inhibiteur de la fonction leucocytaire, soit par une production accrue d'IL1, d'IL6 et de TNF α .

Les rapporteurs proposent donc de :

- contre indiquer les AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez l'enfant au cours de la varicelle,
- de modifier les RCP des AINS possédant une indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique chez adulte et chez enfant (paragraphe 4.4 et 4.8) afin d'y intégrer le risque de complications bactériennes sévères en particulier cutanées, des tissus mous ou pulmonaires chez l'adulte et l'enfant. Les propositions de libellés sont les suivantes :

- Rubrique 4.4 :
 - La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections **est confirmé**. L'utilisation du "xx" est donc **contre-indiquée** en cas de varicelle
 - "Le xx" doit être utilisé avec précaution dans les infections **de nature bactérienne** ou comportant un risque infectieux, en effet :
 - "le xx" pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection.
 - "le xx" pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection et de **favoriser la survenue d'une complication grave**.
- Rubrique 4.8 : *Infections et infestations* : fréquence inconnue
 - au cours de la varicelle : graves complications **bactériennes** cutanées et des tissus mous.
 - complications **bactériennes sévères** en particulier cutanées, des tissus mous ou pulmonaires.

- de diffuser une lettre aux prescripteurs et aux pharmaciens, les informant du risque de complication bactérienne sévère en particulier cutanée, des tissus mous ou pulmonaire chez l'adulte et l'enfant en cas de prise d'AINS lors d'une infection bactérienne débutante (qui pourrait spécifier que le risque de complication est majeur lorsqu'une infection streptocoque A (pathologie cutanée, angine, ...) ou à pneumocoque (pneumopathie, toux fébrile,...) est possible ou suspectée

- d'informer les patients et les parents (car ces médicaments sont en vente libre)

- de transmettre ce rapport à la HAS (Haute Autorité de Santé) afin que les données soient prises en compte dans les recommandations 2016 pour la prise en charge de la douleur chez l'enfant

- et d'éventuellement lister l'ibuprofène.

- **Discussions et conclusions du Comité Technique de Pharmacovigilance**

La direction produit NEURHO a rappelé que le sujet de l'utilisation des AINS chez les enfants présentant une varicelle ou une infection grave cutanée et des tissus mous, issus d'une enquête de pharmacovigilance de 2002 dont les résultats ont été présentés en Commission nationale de pharmacovigilance du 25 mars 2003, avait été discuté au niveau national (Commission d'AMM n°354 du 19 décembre 2003 et Commission d'AMM n°360 du 08 avril 2004). Au niveau national, la question avait été posée de faire apparaître une mise en garde pour l'ensemble des AINS indiqués chez l'adulte, option non retenue à l'époque par manque de données.

Au niveau européen, ce sujet a été également discuté (EMA/CHMP/PhVWP/139516/2004). A cette date, il avait été conclu que l'implémentation ou non des RCP sur ce risque devrait se décider au niveau national devant le grand nombre de produits impliqués dont majoritairement des procédures nationales, et devant l'hétérogénéité des décisions des états membres ayant déjà été prises localement.

Par ailleurs, la direction produit a également indiqué que toutes nouvelles mesures prises, en particulier l'ajout d'une contre-indication, doivent prendre en compte le rapport bénéfice / risque et sa révision possible pour chaque principe actif, l'accès au traitement et les alternatives thérapeutiques disponibles pour la même indication.

Les AINS concernés par des AMM avec une indication antalgique et/ou antipyrétique (hors indication rhumatologique) sont l'acide tiaprofénique, l'alminoprofène, le diclofénac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le kétoprofène, le morniflumate et le naproxène.

En conclusion, le Comité technique de pharmacovigilance a voté à l'unanimité moins une voix la proposition de libellé du RCP proposée par les rapporteurs, ainsi que la lettre aux professionnels de santé. Il a été considéré que la communication de l'information aux patients et à leurs parents était du ressort des professionnels de santé. La suppression de la dose d'exonération de l'ibuprofène a été votée, 7 voix pour, 4 contre et 15 abstentions.

En conséquence, il est proposé de modifier les rubriques suivantes du RCP et les rubriques associées de la notice en y ajoutant, pour l'ensemble des médicaments contenant des AINS à visée antipyrétique et antalgique (hors indication rhumatologique) chez l'adulte et l'enfant :

- Rubrique 4.3 :

L'utilisation de « xx » est contre indiqué en cas de diagnostic avéré de varicelle,

- Rubrique 4.4 :
 - La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections **est confirmé**. L'utilisation du "xx" est donc **contre-indiquée** en cas de varicelle
 - "Le xx" doit être utilisé avec précaution dans les infections **de nature bactérienne** ou comportant un risque infectieux, en effet :
 - "le xx" pourrait être susceptible de réduire les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection.
 - "le xx" pourrait être susceptible de masquer les signes et les symptômes habituels de l'infection et de **favoriser la survenue d'une complication grave**.
- Rubrique 4.8 : *Infections et infestations* : fréquence inconnue
 - au cours de la varicelle : graves complications **bactériennes** cutanées et des tissus mous.
 - complications **bactériennes sévères** en particulier cutanées, des tissus mous ou pulmonaires.

Considérant les faits nouveaux identifiés par les rapporteurs et leurs propositions, il est envisagé de reconsidérer ce risque à l'échelle européenne.

Le comité a également demandé que ce compte-rendu soit transmis à la HAS, qui vient d'émettre des recommandations d'utilisation de traitement antipyrétique et antalgique, notamment des AINS en pédiatrie.

Note post-réunion : l'ANSM a pris note des conclusions des rapporteurs et du CTPV. Elles seront intégrées dans le cadre d'un plan d'action plus large sur le risque infectieux associé aux AINS. Ce plan d'action a débuté par une demande d'information aux autres États Membres européens et une consultation des sociétés savantes susceptibles de compléter les informations sur ce risque (en cours). Le cas échéant, ce signal sera évalué dans le cadre européen, avant d'envisager les mesures nationales possibles, en lien avec l'ensemble des acteurs concernés.

Concernant « IPP et insuffisance rénale chronique » et « IPP et risque de démence » :

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) font régulièrement l'objet de signaux européens discutés au PRAC. Les signaux récents de « risque de démence » et « d'infarctus du myocarde » faisant suite à plusieurs publications n'ont notamment pas été confirmés. Le risque « d'insuffisance rénale chronique » n'a pas fait à ce stade l'objet d'un signal européen. Cependant dans le cadre de l'évaluation du PSUSA en cours d'un IPP (rabéprazole), la France vient de faire remonter les inquiétudes quant à ce risque soulevé par la publication récente de Lazarus et al (JAMA Inter Med). A l'issue d'une analyse approfondie des études non prises en compte par le PRAC, notamment celle pouvant apporter des informations concernant un mécanisme d'action (Yepuri et al), il pourra être envisagé de faire remonter ces potentiels signaux au niveau européen (PRAC de juin).

Retour d'information sur le plan d'action « benzodiazépines » (suite à cas marquant):

Une consultation des professionnels de santé a commencé en janvier 2015 et s'est terminée en avril 2015. La mise en place d'une prescription limitée à 28 jours pour les benzodiazépines à visée anxiolytique est en cours de discussion. Une communication à destination des professionnels de santé et du grand public sera également mise en place. Concernant les apparentés aux benzodiazépines (zolpidem et zopiclone) et en particulier leur mésusage, le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sera sollicité.

Retour d'information sur le plan d'action « vasoconstricteurs » (suite à cas marquant) :

L'ANSM a demandé la réalisation d'une étude épidémiologique par un organisme indépendant, à l'ensemble des laboratoires concernés, sur le risque de survenue d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Cette étude cas -témoins a été finalisée fin 2015 et les résultats sont attendus en juillet 2016.

-Suite au cas marquant concernant la spécialité Apaisylgel® et la survenue d'une réaction cutanée grave, le CTPV a voté à l'unanimité pour la réévaluation du bénéfice-risque de cette spécialité.