

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le 25 mai 2010

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 30 mars 2010

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BOUXIN-METRO (représentant l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. ANDREJAK
Mme BAGHERI (suppléante de M. ESCHALIER)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. BONNETERRE
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY
M. DERAY
M. DRICI (suppléant de Mme LILLO-LE LOUET)
M. GIROUD
M. JACQUES
Mme JOLLIET
M. LARRUMBE
Mme LEMER MALLE
Mme MIREMONT-SALAME (suppléante de Mme FOURRIER-REGLAT)
Mme PAULMIER-BIGOT
Mme PLACE (suppléante de Mme LOBATO DE FARIA)
M. RATINEY
M. SAINT-PIERRE
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. VIAL
M. WESTPHAL (suppléant de M. PELLETIER)

Membres suppléants présents :

Mme DUGAST
Mme PERAULT-POCHAT

DOSSIERS TRAITES PAR LABORATOIRES

ACTAVIS France : Suivi national de pharmacovigilance du Buflomédil

ARROW GENERIQUES: Suivi national de pharmacovigilance du Buflomédil

CEPHALON France : Suivi national de pharmacovigilance du Buflomédil

EG LABO : Suivi national de pharmacovigilance du Buflomédil

MYLAN SAS / QUALIMED : Suivi national de pharmacovigilance du Buflomédil

RATIOPHARM : Suivi national de pharmacovigilance du Buflomédil

SANOFI AVENTIS : Suivi national de pharmacovigilance du Buflomédil

TEVA CLASSICS : Suivi national de pharmacovigilance du Buflomédil

UCB PHARMA SAS : Suivi national du XYREM® (oxybate de sodium)

BOUCHARA RECORDATI : Point sur les données de sécurité des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson

ELERTE: Point sur les données de sécurité des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson

EREMPHARMA: Point sur les données de sécurité des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson

HEPATOUM: Point sur les données de sécurité des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson

MEDIFLOR: Point sur les données de sécurité des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson

NOVARTIS PHARMA SAS: Point sur les données de sécurité des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson

SERVIER: Point sur les données de sécurité des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Une situation de conflit d'intérêt majeur concernant deux points à l'ordre du jour (Buflomédil et les antitussifs) a été déclarée et évaluée préalablement à la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance. Monsieur Alain SAINT-PIERRE (membre suppléant du représentant de l'Académie nationale de Pharmacie) ayant déclaré des liens durables avec le laboratoire Sanofi-Aventis, a quitté la séance lors du traitement des dossiers concernés.

TABLE DES MATIERES

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 26/01/2010	5
II- BUFLOMEDIL : SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE TOXICOVIGILANCE	6
III- SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE XYREM® (OXYBATE DE SODIUM) :	10
IV- POINT SUR LES DONNEES DE SECURITE DES MEDICAMENTS INDIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA TOUX ET DES TROUBLES DE LA SECRETION BRONCHIQUE CHEZ LE NOURRISSON DANS LE CADRE DE LA REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE	13

I - ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 26/01/2010

Le compte rendu de la CNPV du 26 janvier 2010 a été adopté avec les modifications suivantes :

Page 10, ligne 31: Rajouter : Malgré « *la modification de l'information dans le RCP et les modifications des conditions de prescription et de délivrance, ainsi qu'une* » forte diminution...enquêtes.

Page 10, ligne 35 : Supprimer « les effets indésirables...les contre-indications du produits ».

II- BUFLOMÉDIL : SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE TOXICOVIGILANCE

CRPV rapporteur : CRPV de Lyon

CAPTV rapporteur : CAPTV de Lyon

1 - Introduction

Nom commercial	Fonzylane®
DCI	Buflomédil
Forme pharmaceutique	Comprimé
Classe pharmacologique	Vasodilatateur périphérique alpha-bloquant
Procédure d'enregistrement	nationale
Titulaires de l'AMM	Céphalon, Actavis, Arrow génériques, Biogaran, Cisters, EG labo, Sandoz, Mylan, Qualimed, Ratiopharm, Ranbaxy Pharmacie Generiques, Teva, Winthrop, Zydus France, Abbott France, PanMedica, GNR, Torlan.

Le buflomédil a fait l'objet de deux enquêtes en 1997 et en 2005 en raison des risques associés au mauvais usage ou à la prise du buflomédil en surdosage. A l'issue de ces deux enquêtes, des mesures ont été prises : 1/ en 1997, modification de l'AMM et réduction du conditionnement des formes orales, 2/ en 2006, retrait de l'AMM du dosage à 300 mg (le 28/11/2006), restriction des indications à l'artérite des membres inférieurs, renforcement du RCP (notion de marge thérapeutique étroite, renforcement de la prise en compte de la fonction rénale, mention du risque d'effet indésirable cardiaque ou neurologique) et envoi d'une lettre aux prescripteurs (13/11/2006).

La Commission de pharmacovigilance, en juin 2006, avait demandé la mise en place d'un plan de minimisation du risque comprenant un suivi national et une étude d'impact des mesures prises (étude Thalès).

2 – Données du suivi

L'analyse des données a été réalisée selon le contexte clinique : les observations comprenant des effets indésirables (EI) avec ou sans mésusage¹ ont été analysées par le CRPV alors que celles concernant les erreurs thérapeutiques, les intoxications volontaires et accidentelles ont été analysées par le CAP.

Suivi de pharmacovigilance

Le suivi national de pharmacovigilance a porté sur la période **de 2007 à octobre 2009**.

Après exclusion des cas transmis au Centre Anti-Poison (CAP) (4), des cas survenus avant 2007 (6), des cas pour lesquels le rôle d'un co-suspect était plus probant (5) et des cas survenus avec la forme iv (8), **25 observations ont été retenues** sur cette période, soit une moyenne de 8 cas/an versus 21 cas/an dans l'enquête précédente (1998-2004). On note ainsi une diminution du nombre de notifications probablement lié à une diminution importante des prescriptions de buflomédil (1 187 000 prescriptions en 2006 pour 651 000 en 2008).

Un **mésusage certain ou possible** est retrouvé dans 15 cas sur 25 (3 non-respects d'une contre-indication, 5 inadaptations des doses sur une insuffisance rénale chronique modérée, 2 concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques avec évolution fatale, 6 non-respects de l'indication)², soit **dans 60 % des cas** (versus 31 % des cas en 1998-2004 pour les formes orales).

Les effets indésirables (EI) rapportés dans ces cas de mésusage sont compatibles avec un surdosage dans 9 cas :

- 4 EI neurologiques (dont 3 convulsions/myoclonies), avec rôle possible du buflomédil dans 3 cas,
- 5 EI cardiologiques (1 arrêt cardiaque, 1 mort subite), avec rôle possible du buflomédil dans 4 cas.

L'évolution était favorable dans 20 cas, fatale dans 2 cas et inconnue pour les 3 cas restant.

Les deux cas de décès sont survenus chez des hommes (81 et 67 ans). Dans le premier cas, les informations sont insuffisantes pour conclure à une intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) (concentration sanguine de buflomédil= 4 µg/mL ; N=4-4,5 µg/mL). Dans le deuxième cas, il s'agit probablement d'un cas de surdosage (concentration sanguine de buflomédil=21,3 µg/mL) sans qu'il y ait de notion d'IMV dans le dossier du patient qui avait une possible insuffisance rénale au moment de la prescription.

Le tableau ci-après compare les données recueillies en 1998-2004 et en 2007-2009.

¹ Les critères de mésusages favorisant le risque d'EI étaient les suivants :

- non respect des contre-indications (épilepsie, insuffisance rénale sévère),
- non respect de la posologie maximale,
- inadaptation des doses à la fonction rénale.

Le non respect de l'indication « artérite » a aussi été considéré.

² Dans un cas, le mésusage correspondait à la fois au non respect de l'indication et d'une contre-indication

Caractéristiques	1998-2004 (n=149)	2007-2009 (n=25)
Indication		
- conforme	58 (39%)	9 (36%)
- non-conforme	8 (5%)	6 (24%)
- inconnue	83 (56%)	10 (40%)
Présence d'une insuffisance rénale (certaine ou probable)	33 (22%)	10 (40%)
Notion de mésusage sur les doses	34 (23%)	10 (40%)
Décès (rôle possible du buflomédil)	3 (2%)	2 (8%)
EI neurologiques ou cardiaques	76 (51%)	14 (56%)

En conclusion, le nombre de notifications a baissé mais cela est très probablement lié à une baisse importante des prescriptions du buflomédil (baisse de 45% entre 2006 et 2008). Parmi les cas rapportés, on note une augmentation des cas évitables par non respect des contre-indications ou des posologies (40% des cas notifiés vs 23%, $p = 0,067$). Le profil des EI reste le même par rapport à l'enquête précédente (EI attendus dans 50% des cas).

Suivi des intoxications par buflomédil

Le suivi de toxicovigilance a porté sur la **période 2007-2008**.

Les critères de gravité retenus, identiques à ceux de la période de référence 1998-2004, sont :

- le décès,
- l'existence d'une anomalie cardio-vasculaire (trouble du rythme, collapsus, arrêt cardiaque),
- des convulsions ou un état de mal épileptique.

Cinquante-cinq observations ont été rapportées en 2007 et 46 en 2008. Les résultats de ce suivi sont présentés dans le tableau suivant.

Période		1998-2004	2007	2008
Nombre de cas		42/an	55	46
Circonstances d'exposition	- Accidentelle	11/an	31	19
	o Domestique	4/an	5	9
	o Erreur thérapeutique	7/an	26	10
	- Volontaire	31/an	24	27
o Toxicomanie	0	0	0	
o Tentative de suicide	31/an	24	27	

Erreurs thérapeutiques rapportées en 2008

Pour rappel, en 2007, 26 cas ont été rapportés dont 23 avec la forme orale. Les cas rapportés étaient soit asymptomatiques soit présentaient des symptômes mineurs. Parmi les 26 cas, 11 étaient rapportés avec le dosage 300mg malgré le retrait de cette présentation, 9 avec le 150 mg, dosage inconnu dans 3 cas et 3 avec la forme injectable.

Parmi les 10 cas rapportés en 2008, 3 correspondent à des mésusages : 2 cas de non respect de la contre-indication avec prescription chez un épileptique, et un cas de non-respect de l'indication (suspicion d'un syndrome de Raynaud).

Intoxications volontaires

Vingt-quatre et 27 cas ont été rapportés en 2007 et 2008 respectivement. L'incidence a été ajustée sur les chiffres de ventes et de prescription des comprimés à 150 mg car la forme orale à 300 mg a été retirée du marché en novembre 2006. Les résultats sont les suivants :

- l'incidence pour 100 000 boîtes après ajustement sur les chiffres de ventes est de 0,20 pour la période 1998-2004, de 0,24 en 2007 et de 0,20 en 2008,
- l'incidence pour 100 000 boîtes après ajustement sur les chiffres de prescription est de 2,1, pour la période 1998-2004, de 1,8 l'année 2007 et 2,2 pour la période de janvier à novembre 2008.

On note ainsi que l'incidence pour la période 2007-2008 est superposable à celle de l'enquête 1998-2004.

Gravité et évolution comparée

Période	1998-2004	2007	2008
Intoxications graves (cas)	100 (45%, de 28 à 61% par an)	6 (25%)	14 (52%)

Evolution	Guérison (cas)	176 (80%)	23 (96%)	22 ^a (88%)
	Séquelles (cas)	3 (1.3%)	-	1 (4%)
	Inconnue (cas)	-	1 (4%)	1 ^b (4%)
	Décès (cas)	24 (11%, soit 3.4 cas par an)	0	3 ^c (11%)

- Deux arrêts cardiaques récupérés après intoxication volontaire avec des comprimés à 150mg dans les 2 cas, associés à 14 comprimés de Seloken pour l'une d'elles.
- Un arrêt cardiaque avec buflomédil pour lequel le dosage est inconnu.
- Un cas avec des comprimés à 300 mg, un cas avec du 150 mg, 1 cas avec un dosage inconnu.

Répartition de la gravité en fonction du dosage

Dosage	enquête 2008				enquête 2007				enquête 1998-2004			
	n	%	n grave	%	n	%	n grave	%	n	%	n grave	%
150 mg	14	52	6	43	19	79	4	21	24	11	8	33
300 mg	7	26	4	57	1	4	0	-	82	37	44	54
Association des 2	0	0	0	-	1	4	1	10	0	0	0	-
Inconnu	6	22	4	67	3	13	1	33	117	52	48	41
Total	27	100	14	52	24	100	6	25	223	100	100	45

Pour la période 1998-2004, 8 patients sur les 24 (33%) ayant pris des comprimés connus comme étant des comprimés à 150 mg ont présenté une intoxication grave. Pour la période 2007-2008 cumulée, 10 patients sur les 33 (30%) ayant pris des comprimés connus comme étant des comprimés à 150 mg ont présenté une intoxication grave.

En conclusion, plus de deux ans après les mesures de réduction de risque, ce suivi permet de conclure à la persistance d'une gravité résiduelle, non expliquée par la persistance d'intoxication avec les comprimés dosés à 300 mg, et donc inacceptable.

3 – Résultats de l'étude Thalès

Cette étude avait pour objectif principal de décrire les modalités de prescription de la forme orale du buflomédil avant et après la date de parution du communiqué de l'Afssaps, afin de mesurer l'impact des mesures prises par l'Afssaps concernant la forme orale du buflomédil. Les données recueillies par l'étude Thalès étaient limitées à la médecine générale et portaient sur 3 périodes d'observation distinctes :

- période de référence de 6 mois précédant le communiqué de l'Afssaps (du 13 mai au 13 novembre 2006),
- période de transition de 2 mois (du 14 novembre 2006 au 14 janvier 2007),
- période d'évaluation en 2 phases successives de 6 mois (du 15 janvier au 16 janvier 2008).

Durant la période de référence puis la seconde phase de la période d'évaluation, l'âge moyen des patients a légèrement baissé de 68,9 à 66,6 ans. L'étude a suivi respectivement 182 200 puis 121 050 patients inclus par 47 194 puis 40 021 prescripteurs. Le nombre de prescriptions a également nettement diminué, de 437 700 à 272 350.

L'étude a permis de montrer les résultats suivants, période de référence versus période d'évaluation phase II :

- la part des prescriptions du dosage 150mg est passée comme attendu de 17% à 95%,
- la posologie de 600 mg/jour représentait 75,6% puis 26,6% des prescriptions, et la part de la posologie de 300 mg /jour a au contraire augmenté de 13% à 39%.
- les patients avec insuffisance rénale recevaient des doses élevées, en baisse cependant après la diffusion de la lettre aux prescripteurs : 23 600 puis 14 500 patients avaient une insuffisance rénale modérée dont 77,5% puis 27,6% avec une dose de buflomédil de 600 mg/jour ; 2 450 puis 1 400 patients avaient une insuffisance rénale sévère, dont 71,4% puis 35,7% avec une dose de buflomédil de 600 mg/jour
- l'artériopathie des membres inférieurs représentait 51,3% puis 62,5% du dosage 150mg et 70,9% puis 77,9% du 300mg, et pour le syndrome de Raynaud respectivement 6,3% puis 5,8% et 2,9% puis 1,0%
- le dosage de la créatinémie n'était pas renseigné pour environ 78% puis 80% des patients, de même que la clairance de la créatinine pour 81% puis 83% des patients

L'impact de la lettre aux prescripteurs apparaît donc faible avec notamment une surveillance très insuffisante de la fonction rénale et une proportion encore importante de doses très élevées, surtout chez les patients insuffisants rénaux dont ceux présentant une contre-indication.

4 - Discussion et conclusion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Les résultats des nouvelles enquêtes menées par le CRPV et le CAP de Lyon ainsi que les résultats de l'étude Thales, toutes destinées à évaluer l'impact des mesures de minimisation prises par l'Afssaps en 2006, ne montrent pas d'amélioration du profil de sécurité du buflomédil malgré la diminution des notifications spontanées évoquée précédemment.

Devant la persistance du mésusage, le non respect de la dose, l'absence de surveillance de la fonction rénale et une mortalité par intoxication médicamenteuse similaire pour l'année 2008 à celle observée lors de la précédente enquête, la commission nationale de pharmacovigilance a conclu que le profil de risque du buflomédil est inacceptable dans les conditions actuelles telles qu'elles sont définies dans l'AMM (28 voix pour, une abstention et 0 voix contre).

Devant ce profil de risque, la commission a demandé qu'une réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil soit effectuée dans un bref délai (28 voix pour, une abstention et 0 voix contre).

III- SUIVI NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE L'OXYBATE DE SODIUM (XYREM®) :

1. Introduction :

Nom commercial	Xyrem®
DCI	Oxybate de sodium (gammahydroxybutyrate ou GHB)
Forme pharmaceutique	Solution buvable 500 mg/ml.
Classe pharmacologique	Autres produits du système nerveux, code ATC: N07XX04 acide hydroxybutyrique
Procédure d'enregistrement	Procédure centralisé (Rapporteur/Co-rapporteur : Portugal/Danemark) en 2005.
Titulaire AMM	UCB Pharma S.A.

Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux, en charge du suivi national de pharmacovigilance de la spécialité a présenté un rapport actualisé des données de pharmacovigilance relative au Xyrem®.

Xyrem® (oxybate de sodium) est un médicament orphelin commercialisé en France depuis octobre 2006. Il est inscrit sur la liste des stupéfiants en raison de son potentiel d'abus et de pharmacodépendance.

L'AMM du Xyrem® s'est accompagnée d'un plan de gestion de risque européen qui comprend :

1) Une prescription initiale réservée aux spécialistes.

2) Une étude observationnelle chez 1 000 patients traités, suivis pendant un an. Elle est menée dans 9 pays et 26 centres. Au 30 octobre 2009, seulement 263 patients ont été inclus.

3) Une étude monocentrique menée en Belgique chez 25 sujets dont 13 hommes et 12 femmes, âgés de 17,9 à 69 ans, ayant une narcolepsie avec cataplexie. Des examens complémentaires ont été effectués à l'inclusion à 1 mois et à 3 mois après le début du traitement afin d'évaluer l'impact du traitement par l'oxybate de sodium sur le système endocrinien. Il n'est pas rapporté une modification importante et significative du bilan endocrinien, notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

En France, le PGR européen a été complété par des mesures nationales:

- des conditions de prescription et délivrance : prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes (neurologues, médecins travaillant dans des centres du sommeil) ; renouvellement par tout médecin; médicament en réserve hospitalière avec rétrocession,

- la désignation d'un centre coordinateur gérant les prescriptions et les approvisionnements des pharmacies, avec constitution d'un registre des malades traités, des médecins prescripteurs et des pharmacies délivrant le médicament,

- la mise en place d'un carnet de surveillance, rempli par le médecin, le pharmacien et le malade et des fiches mensuelles, remplies par le malade et envoyées au centre coordinateur par le pharmacien,

- un programme d'information des médecins et pharmaciens,

- un programme d'éducation des patients.

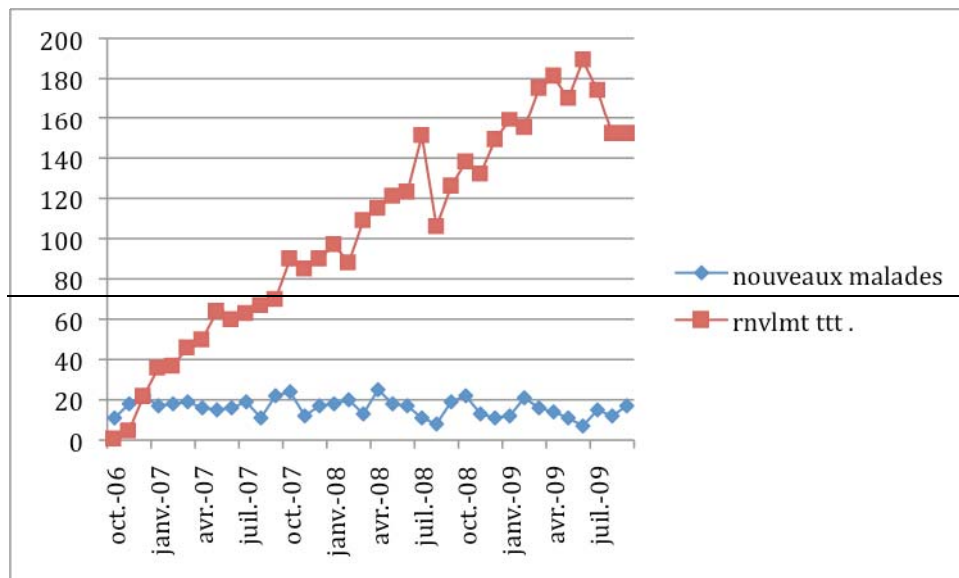
2. Résultats / Discussion :

Au 30 septembre 2009, 592 patients étaient enregistrés dans la base de données du fabricant (données cumulées). Il s'agit de 319 hommes (53,9%) et 273 femmes (46,1%), d'un âge moyen de 42,5 ans (extrêmes 11-88 ans) (données manquantes pour 33 cas). Dans 17 cas, les patients étaient âgés de moins de 18 ans.

La posologie moyenne prescrite est de 5,94g/24h, très proche de la posologie médiane, 6g/24h (extrêmes : 0-10,5g/24h) (données manquantes dans 12 cas). Dans 3 cas, la posologie prescrite est légèrement supérieure à la posologie maximale recommandée (9,5g/24h dans deux cas et 10,5g/24h dans un cas). Dans un cas, la posologie par prise est légèrement supérieure aux recommandations : 5 g (mais une seule prise / 24h)

Indications :

Dans 66% des cas, l'indication mentionnée sur la fiche de début de traitement est narcolepsie avec cataplexie (avec ou sans autres symptômes) ou cataplexie seule (avec ou sans autres symptômes). Dans 20,3% des cas, l'indication est narcolepsie sans cataplexie mentionnée avec ou sans autres symptômes et dans 5,1% des cas, l'indication ne comporte ni narcolepsie ni cataplexie (données manquantes dans 51 cas).



Conditions et caractéristiques de prescription :

Au total 169 prescripteurs initiaux ont été identifiés (données manquantes dans 9 cas) dont 5 enregistrés avec des adresses différentes et comptabilisés comme des médecins différents. 499 médecins ont renouvelé au moins un traitement : 14 d'entre eux étaient enregistrés avec des adresses différentes et comptabilisés comme des médecins différents. Les médecins ayant renouvelé le traitement pour un ou plusieurs patients sont des spécialistes ou des généralistes exerçant en centre du sommeil. L'oxybate de sodium a été délivré au moins une fois par 203 pharmacies hospitalières (données manquantes dans 5 cas). Le traitement a été arrêté chez au moins 67 patients (fiche d'arrêt de traitement reçue) : dans 51 cas en raison des effets indésirables, dans 5 cas en raison d'effets indésirables et d'absence d'efficacité, dans 6 cas en raison d'absence d'efficacité, dans un cas pour désir de grossesse et dans un cas pour raisons personnelles. Les données manquaient dans 3 cas.

D'après les données sur le renouvellement de prescription, le nombre de patients ayant arrêté le traitement représente plus de la moitié des malades inclus : 339 arrêts probables (302 prescriptions non renouvelées sont a priori des arrêts définitifs, 37 sont a priori des arrêts temporaires avec non renouvellement de plus de deux mois) et 77 prescriptions non renouvelées depuis 2 mois ou moins. Ainsi, fin septembre 2009, on estimait à environ 250 le nombre de patients traités en France.

Depuis la commercialisation du médicament, en France, 257 cas d'effets indésirables dont 57 graves (22% %) ont été notifiés. Dans 2 cas, l'évolution était fatale Un cas d'abus et un cas de tentative d'abus sont signalés.

Entre le 1er octobre 2008 et le 30 septembre 2009, 93 cas dont 18 graves ont été recensés. Parmi les cas graves notifiés sont retrouvés : 2 cas de troubles cardiaques, 3 cas de troubles respiratoires (apnée, dépression respiratoire), 6 cas de troubles psychiatriques (notamment hallucinations, cauchemars, trouble du comportement, insomnie), 3 cas de troubles du système nerveux (tremblements, malaise), un cas de troubles musculo-squelettiques (douleur intercostale), 1 cas de troubles digestifs (nausées, vomissements), 1 cas de troubles généraux et un cas de fausse-couche à 2 mois de grossesse (exposition paternelle). Deux de ces patients sont décédés. Le premier patient, un homme de 38 ans obèse et hypertendu, était également traité par modafinil. Il n'a pas été pratiqué d'autopsie. Le second patient est un homme de 81 ans décédé durant le suivi d'un probable arrêt cardiaque. Dans ces deux cas, l'imputabilité de Xyrem® est douteuse.

3. Conclusions et propositions du rapporteur:

Le laboratoire souhaite que le rythme trimestriel de transmission des données soit revu.

Actuellement en France, les effets indésirables rapportés avec l'oxybate de sodium dans l'indication narcolepsie avec ou sans cataplexie depuis sa commercialisation ne constituent pas un signal. Ainsi le rapporteur propose :

Pour les Effets indésirables :

- ❖ l'envoi des cas de pharmacovigilance graves hors France et des cas d'abus ou dépendance en temps réel
- ❖ l'envoi mensuel des fiches CIOMS pour les cas français
- ❖ la transmission d'une synthèse annuelle incluant les données cumulées depuis la mise sur le marché, le nombre de cas graves, le nombre de cas d'évolution fatale, le nombre de cas suspectés de pharmacodépendance ou abus et les chiffres de vente

Pour les données d'utilisation :

- ❖ l'envoi des rapports annuels pour les données d'utilisation

4. Discussion et conclusions de la Commission Nationale de pharmacovigilance :

Après discussion, les membres de la commission ont voté à l'unanimité en faveur des propositions du rapporteur.

IV- POINT SUR LES DONNEES DE SECURITE DES MEDICAMENTS INDIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA TOUX ET DES TROUBLES DE LA SECRETION BRONCHIQUE CHEZ LE NOURRISSON DANS LE CADRE DE LA REEVALUATION DU BENEFICE/RISQUE

Rapporteurs : CRPVs de Paris- Saint-Vincent de Paul, de Tours, de Marseille, et de Rennes

Nom commercial	DCI	Forme pharmaceutique	Classe pharmacologique	Procédure d'enregistrement	Titulaire de l'AMM Exploitant de l'AMM
Fluisédal®, sirop	Benzoate de méglumine, polysorbate 20, prométhazine	Sirop	Antitussifs Expectorants AntiH1	Nationale	Elerté
Rhinathiol® Prométhazine, sirop	Carbocistéine, prométhazine	Sirop	Antitussifs Mucolytiques AntiH1	Nationale	Sanofi-Aventis
Sirop Teyssède®, sirop	Alimémazine	Sirop	Antitussifs AntiH1 Hypnotiques	Nationale	Thérica Explt=Bailleul-Biorga
Théralène® 0.05 pour cent, sirop	Alimémazine	Sirop	Antitussifs AntiH1 Hypnotiques	Nationale	Erempharma
Théralène® 4 pour cent, sb en gouttes	Alimémazine	Solution	Antitussifs AntiH1 Hypnotiques	Nationale	Erempharma
Théralène Pectoral® nrs, sirop	Alimémazine, acétate d'ammonium	Sirop	Antitussifs AntiH1	Nationale	Erempharma
Toplexil® 0.33mg/ml sans sucre, sb édulcorée à l'acésulfame potassique	Oxomémazine	Sirop	Antitussifs AntiH1	Nationale	Sanofi-Aventis
Toplexil® 0.33mg/ml, sirop	Oxomémazine	Sirop	Antitussifs AntiH1	Nationale	Sanofi-Aventis
Toplexil®, sirop	Oxomémazine, guaïfénésine	Sirop	Antitussifs Expectorants AntiH1	Nationale	Sanofi-Aventis
Broncalène® nrs, sirop	Maléate de chlorphéniramine, benzoate de sodium	Sirop	Antitussifs AntiH1	Nationale	Tonipharm
Hexapneumine® nrs, sirop	Biclotymol, maléate de chlorphéniramine	Sirop	Antitussifs AntiH1 Antiseptiques résorbés	Nationale	Bouchara-Recordati
Calmixène®, sirop	Piméthixène	Sirop	Antitussifs AntiH1	Nationale	Novartis Pharma
Pneumorel® sirop	Fenspiride	Sirop	Autres bronchodilatateurs	Nationale	Servier
Coquelusédal® sup nrs	Grindélia, gelsémium (extraits mous HA)	Suppositoire	Phytothérapie	Nationale	Elerté (AMM ancienne formulation avec niaouli abrogée le 02/06/2006)
Coquelusédal Paracétamol® sup nrs	Paracétamol, grindélia, gelsémium (extraits mous HA)	Suppositoire	Analgésiques non morphiniques Antipyrétiques Phytothérapie	Nationale	Elerté (AMM ancienne formulation avec niaouli abrogée le 04/12/2006)
Neo-codion® nrs, sirop	Benzoate de sodium, grindélia (extrait mou HA), polygala	Sirop	Phytothérapie Expectorants	Nationale	Bouchara Recordati
Dinacode® nrs, sirop	Benzoate de sodium, grindélia (teinture), serpolet (teinture)	Sirop	Phytothérapie Expectorants	Nationale	Tradiphar
Myrtine® nrs, sirop	Benzoate de sodium, baume de tolu (sirop), alpha-terpinéol, myrte (HE déterpénée)	Sirop	Antitussifs Phytothérapie Expectorants Antiseptiques résorbés	Nationale	Aerocid (arrêt de ccl en 1997)
Passédyl® enf et nrs, sirop	Sodium benzoate, sulfogaïacol	Sirop	Expectorants	Nationale	Urgo Soins Santé
Thiopectol® nrs, sirop	Sulfogaïacol, sodium benzoate, drosera (teinture)	Sirop	Phytothérapie Expectorants	Nationale	Gifrer Barbezat (arrêt de ccl le 01/03/1999)
Pulmadol® nrs, sirop	Sulfogaïacol, benzoate de sodium, coquelicot (extrait sec)	Sirop	Phytothérapie Expectorants	Nationale	Amido (arrêt de ccl le 30/04/1999)
Pulmadol® nrs, sup	Sulfogaïacol, coquelicot (extrait sec)	Suppositoire	Phytothérapie Expectorants	Nationale	Amido (arrêt de ccl le 19/04/1997)
Prospan® sans sucre, sirop	Lierre grimpant	Sirop	Phytothérapie	Nationale	Médiflor

Sup : suppositoire ; nrs : nourrissons ; enf : enfants ; HE : huile essentielle reconstituée ; HA : hydroalcoolique ; ccl : commercialisation ; sb : suspension buvable ; explt : exploitant.

1 - Introduction

Dans le cadre de la réévaluation du rapport Bénéfice/Risque des spécialités possédant des propriétés antihistaminiques indiquées dans le traitement des toux bénignes et suite au dépôt de plusieurs demandes de modification d'information de type II visant à contre-indiquer l'utilisation de ces spécialités chez l'enfant de moins de 2 ans, une réévaluation du profil de sécurité de l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson a été initiée.

Un 1^{er} point a été réalisé lors du Comité technique du 2 février 2010. Des données complémentaires ont été évaluées au Comité technique du 3 mars 2010.

Les 23 spécialités concernées par cette réévaluation ont été divisées en 3 groupes :

- Groupe 1 : anti-H1 de première génération incluant 3 phénothiazines (alimémazine, prométhazine, oxomémazine), 1 dérivé thioxanthène (piméthixène) et 1 alkylamine substituée (chlorphénamine);
- Groupe 2 : fenspiride
- Groupe 3 : produits de phytothérapie essentiellement (dont grindélia, gelsémium, polygala, coquelicot, serpolet, drosera, myrte), associés à des principes actifs expectorants, des dérivés terpéniques, ou du paracétamol ; et du lierre grim pant seul dans une spécialité.

2 – Méthode

Les laboratoires concernés ont fourni à l'Afssaps une synthèse référencée des données disponibles d'efficacité et de sécurité de leurs spécialités accompagnée d'un rapport d'expert étayant les éventuelles propositions de modification du RCP.

Les observations de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) enregistrées depuis la commercialisation de ces médicaments jusqu'au 2 février 2010, pour lesquelles un lien avec les spécialités concernées était suspecté, ont été analysées dans la population pédiatrique, ainsi que les observations fournies par les laboratoires pharmaceutiques.

Pour les médicaments du groupe 3, n'ont été inclus dans l'étude que les spécialités toujours commercialisées en France. Les observations concernant les spécialités *Coquelusédal® nrs* qui contenaient jusqu'en avril 2001, en plus de l'association actuelle, de l'essence de Niaouli et du Phénobarbital, puis jusqu'en juillet 2006 de l'essence de Niaouli, n'ont pas été prises en compte dans cette synthèse.

3 – Résultats

3.1 – Groupe 1 : Fluisédal®, sirop - Rhinathiol Prométhazine®, sirop - Sirop Teyssède®, sirop - Théralène 0.05 pour cent®, sirop - Théralène® 4 pour cent, sb en gouttes - Théralène Pectoral® nrs, sirop - Toplexil® 0.33mg/ml sans sucre, sirop - Toplexil® 0.33mg/ml, sirop - Toplexil®, sirop - Calmixène®, sirop - Hexapneumine® nrs, sirop - Broncalène® nrs, sirop

3.1.1 – Effets indésirables marquants

Au total, 401 observations avec les antitussifs sédatifs concernaient des enfants dont 79% étaient en relation avec les phénothiazines. Cent quatre-vingt-un **cas d'EI neuropsychiatriques** ont été retenus dont 69% en relation avec les phénothiazines.

• Répartition des cas d'EI par substance

Groupe 1	Nombre total d'observations identifiées	Nombre de cas concernant la population pédiatrique	Nombre de cas retenus dans l'analyse des EI neuropsychiatriques
Phénothiazines	1306	317	125
- <i>prométhazine</i>	185	90	37
- <i>alimémazine</i>	774	64	28
- <i>oxomémazine</i>	347	163	60
Autres	194	84	56
- <i>piméthixène</i>	53	47	38
- <i>chlorphénamine</i>	141	37	18
Total (Phénothiazines + Autres)	1500	401	181

- Phénothiazines : prométhazine, alimémazine, oxoméazine

Trois cent dix-sept observations concernaient des enfants, dont **125** ont été retenues dans l'analyse des EI neuropsychiatriques.

Prométhazine dans Fluiséda®*, sirop - Rhinathiol Prométhazine®*, sirop**

Parmi les 185 observations identifiées avec la prométhazine, 90 cas concernaient la population pédiatrique, dont **37** ont été retenus dans l'analyse des EI neuropsychiatriques. Parmi les cas retenus, 15 correspondaient aux spécialités *Rhinathiol Prométhazine®* (4) et *Fluiséda®* (11). Cependant, il est apparu important d'analyser l'ensemble des spécialités contenant de la prométhazine dont Phénergan® et Algotropyl®.

Alimémazine dans Sirop Teyssèdre®*, sirop - Théralène 0.05 pour cent®*, sirop - Théralène® 4 pour cent, sb en gouttes - Théralène Pectoral® nrs, sirop**

Parmi les 774 observations identifiées avec l'alimémazine, 64 cas concernaient la population pédiatrique, dont **28** ont été retenus.

Oxoméazine dans Toplexil® 0.33mg/ml sans sucre*, sirop - Toplexil® 0.33mg/ml, sirop - Toplexil®, sirop*

Parmi les 347 observations identifiées avec l'oxoméazine, 163 cas concernaient la population pédiatrique, dont **60** ont été retenus dans l'analyse des EI neuropsychiatriques chez l'enfant.

- Autres : Piméthixène et chlorphénamine

Quatre-vingt-quatre observations concernaient des enfants, dont **56** ont été retenues dans l'analyse des EI neuropsychiatriques.

Piméthixène (Calmixène®*, sirop*)

Parmi les 53 observations identifiées avec le piméthixène, 47 concernaient des enfants, dont **38** ont été retenus.

Chlorphénamine dans Hexapneumine® nrs*, sirop*

Parmi les 131 observations identifiées avec *Hexapneumine® nrs, sirop*, 31 concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans dont **16** ont été retenues.

Chlorphénamine dans Broncalène® nrs*, sirop*

Parmi les 10 observations identifiées avec *Broncalène® nrs, sirop*, 6 concernaient des enfants, dont **2** ont été retenues.

• **Répartition des cas d'EI neuropsychiatriques selon les classes d'âge**

Classe d'âge	Observations d'EI neuropsychiatriques		
	Phénothiazines (prométhazine, alimémazine, oxoméazine)	Piméthixène Chlorphénamine	Total
<1 an	24	15	39
<2 ans	9	10	19
2-3 ans	25	13	38
3-6 ans	33	13	46
6-12 ans	25	5	30
Adolescent	9	0	9
Total	125	56	181

Au total, 46% (58/125) et 68% (38/56) des cas d'EI neuropsychiatriques rapportés avec les phénothiazines (prométhazine, alimémazine et oxoméazine) et piméthixène/ chlorphénamine, respectivement, touchaient des enfants de moins de 3 ans.

3.1.2 – Symptomatologie

Il s'agit essentiellement d'EI de type sédation/ somnolence (n=41) pouvant aller jusqu'au malaise ± perte de connaissance (n=6) et au coma (n=1), mais également d'EI liés à une stimulation du système nerveux central, allant des tremblements, agitation, troubles du sommeil (n=36), troubles de la marche (n=6), délire, hallucinations (n= 27) à des convulsions non hyperthermiques (n=26) ou de syndromes extra-pyramidaux (n=15). Sept cas d'hypothermie ont été rapportés. Tous ces EI peuvent s'expliquer par les propriétés sédatives, atropiniques et anti-dopaminergiques de ces molécules.

Par ailleurs un nouveau-né a présenté une hypertension artérielle avec tachycardie (erreur avec *Théralène® 4 pour cent gouttes*) dans un contexte de mésusage.

Quatre cas de dyspnée avec cyanose ont été rapportés.

Il est apparu important de signaler 1 cas de toxicité après application de *Phénergan® crème* chez un garçon de 5 ans, clinique très évocatrice avec agitation et délire (application large pour urticaire).

3.1.3 – Modalités d'administration

Dans 61/125 cas retenus dans l'analyse des EI neuropsychiatriques, les phénothiazines étaient utilisées en monothérapie : *prométhazine* dans 16 cas, *alimémazine* dans 20 et *oxomémazine* dans 25 cas.

Dans 31 cas, les phénothiazines étaient associées, soit à un autre neuroleptique (12 cas), à un dérivé terpénique (1 cas), à un expectorant (16 cas), ou à un macrolide (2 cas).

Hexapneumine® ou *Broncalène®* étaient souvent associés à d'autres médicaments de la toux ou à des antibiotiques.

Certaines de ces associations peuvent potentialiser l'effet des médicaments anti-H1 et d'autres sont considérées comme contradictoires (antitussif / expectorant).

3.1.4 – Gravité et évolution

Au total, dans ce groupe de 181 observations d'EI psychiatriques, **8 décès** ont été signalés parmi 91 cas graves avec une imputabilité douteuse. Pour les autres observations graves, l'évolution est favorable.

- Phénothiazines (*prométhazine, alimémazine, oxomémazine*)

Parmi les 125 cas d'EI neuropsychiatriques rapportés avec les phénothiazines chez l'enfant, 66 étaient des cas graves. Leur imputabilité était plausible ou vraisemblable.

✓ Six décès sont rapportés, dont 4 morts subites du nourrisson :

. En 1987, une mort subite inexplicable du nourrisson chez un garçon de 2 mois traité par *Rectoplexil® sup*, *Célestène®* et *Josacine®* pour une rhinopharyngite, a été rapportée. Il n'y a pas eu d'autopsie. Aucune information supplémentaire n'était disponible. L'imputabilité était douteuse (C1S1) pour les 3 médicaments.

. En 1990, une mort subite du nourrisson liée à un surdosage (erreur médicamenteuse) est évoquée chez un garçon de 4 mois ayant reçu *Rhinathiol Prométhazine®* (expectorant + phénothiazine) prescrit (avec du sérum physiologique) pour une rhinopharyngite. Au 5ème jour de traitement, l'enfant a été retrouvé décédé dans son lit. A l'hôpital, le bilan infectieux effectué était négatif, les radiographies du crâne, du rachis et du grill costal n'ont pas montré d'anomalie. La biopsie hépatique a révélé des altérations pouvant être liées à la biopsie post-mortem. Il n'y a pas eu d'autopsie.

. En 1993, une mort subite inexplicable du nourrisson a été signalée chez une petite fille de 9 mois ayant reçu *Toplexil®*, *prométhazine* et des dérivés terpéniques (*eucalyptus* dans *Trophirès®* + *eucalyptol* et huiles essentielles dans *Bronchodermine®*, doses non connues, aucune possibilité d'information sur le détail des prises). Il n'y a pas eu d'autopsie. L'imputabilité était douteuse (C2S1).

. En 1994, une mort subite du nourrisson a été rapportée chez un garçon de 2 ans ayant reçu *Théralène Pectoral® nrs* pour une rhinopharyngite (autres médicaments : *Doliprane®* et *Clamoxyl®*). Il n'y a pas eu d'autopsie. L'imputabilité était douteuse.

✓ Les 2 autres décès concernent :

. En 1998, une fillette de 5 ans (17 kg) ayant présenté un syndrome de Mendelson, est décédée à H24 après amygdalectomie. Elle avait reçu *alimémazine (Théralène® = 20 mg)*, *Fluothane®*, et *nalbuphine* (anesthésie générale). L'autopsie a révélé un œdème pulmonaire. L'imputabilité était douteuse (C2 S1) pour les 3 médicaments.

. En 1996, une petite fille de 12 mois (12 kg) traitée par *Rectoplexil®* et *Mucolator®* (acétylcystéine) pour une bronchite aiguë est décédée après inhalation de vomissements. L'autopsie a révélé un œdème pulmonaire massif (inhalation). L'imputabilité était douteuse (C2 S1) pour les 2 médicaments.

- Piméthixène et chlorphénamine

Parmi les 56 cas d'EI neuropsychiatriques concernant ces 2 spécialités, on note 25 cas graves (dont 5 convulsions, 4 hypothermies, 4 malaises et des effets sédatifs sévères en particulier chez des nourrissons).

Parmi les 38 cas d'EI neuropsychiatriques rapportés avec le piméthixène, plus d'un tiers des cas était graves (**16**). Il s'agit d'enfants de moins de 30 mois dans plus de la moitié des cas.

Parmi les 18 cas d'EI neuropsychiatriques rapportés avec la chlorphénamine, la moitié des cas était grave (**9**).

Deux décès ont été rapportés avec *Calmixène®*, dont 1 mort subite du nourrisson, cependant peu d'informations sont disponibles ne permettant pas de conclure sur le rôle du médicament (âge < 1 an).

3.1.5 – Surdosage en situation d'utilisation thérapeutique (erreur de prescription, de délivrance, ou d'administration)

Pour le groupe des phénothiazines, cela concerne essentiellement l'alimémazine.

Quatorze cas de surdosage avec EI ont été rapportés avec l'alimémazine dont 12 en situation d'utilisation thérapeutique et 2 accidentels. Les cas les plus fréquents de surdosage en situation thérapeutique sont dus à l'administration de la forme goutte *Théralène 4%* à la place de la forme sirop *Théralène 0.05%* (5 cas), et à des erreurs de dose avec la bonne forme thérapeutique (4 cas). Pour les cas restants, il s'agit d'une administration de la forme adulte de *Théralène Pectoral* à la place de la forme enfant (1 cas), ou de la forme goutte à la place de Célestène® ou d'une autre spécialité non précisée (2 cas).

Les cas de surdosage accidentels n'ont pas été comptabilisés en raison de leur caractère accidentel.

En revanche, la notion de surdosage est peu retrouvée pour la *chlorphénamine* sauf dans 2 cas (agitation alternant avec sédation dans un cas ; agitation avec confusion dans l'autre cas). Dans 1 cas il s'agissait du sirop pour enfant contenant de la pholcodine.

Pour le *piméthixène*, la plupart (6/8) des erreurs de délivrance (*Calmixène®* au lieu de *Calmosine®*) concernaient un enfant de moins de 1 an, et étaient à l'origine de troubles neurologiques.

3.2 – **Groupe 2 : Pneumorel® sirop**

Au total, 17 observations ont été retenues, dont 3 graves, représentées par :

- Deux cas de troubles neurologiques, dont l'un en association avec un mucofluidifiant, le benzoate de méglumine (hypotonie et somnolence) et l'autre en association avec un antibiotique. Dans ce dernier cas, l'enfant a présenté à la fois une somnolence et des vomissements.
- Un cas d'aggravation d'un syndrome d'apnée du nourrisson, apparue deux jours après l'arrêt de *Pneumorel® sirop*.

Parmi les cas non graves, étaient en particulier signalés :

- Cinq cas de troubles neurologiques, essentiellement somnolence, dont 3 avec un antihistaminique associé : 2 cas de somnolence et agitation dont l'un où la chlorphénamine, notamment, était associée en surdosage et l'autre où les effets ne sont pas liés à un surdosage en antitussif ou à l'administration d'un principe actif d'action centrale ; un cas de somnolence et trouble du comportement (kétotifène associé) ; un cas de vertiges, somnolence et troubles du comportement (lévocétirizine associée) ; un cas de somnolence.
- Un cas de caries dentaires chez un enfant qui a reçu successivement des sirops de diverses spécialités pendant plusieurs années.

De plus, il est à noter un cas grave et un cas non grave de surdosage accidentel chez deux nourrissons de 2 ans et 23 mois, le 1^{er} avec somnolence, l'autre sans EI. Ces cas n'ont pas été comptabilisés dans cette synthèse en raison de leur caractère accidentel.

3.3 – **Groupe 3 : Coquelusédal® sup nrs - Coquelusédal Paracétamol® sup nrs - Néo-Codion® nrs, sirop - Dinacode® nrs, sirop - Passédyl® enf et nrs, sirop - Prospan® sans sucre, sirop**

Au total, 9 observations ont été retenues, dont 4 graves. Tous les cas graves décrivaient des troubles neurologiques.

3.3.1 – **Grindélia + gelsémium** dans *Coquelusédal® sup nrs* et associé au paracétamol dans *Coquelusédal Paracétamol® sup nrs* :

Parmi les cas graves, 3 observations de troubles neurologiques ont été notifiées, sans autre principe actif associé notamment terpénique: il s'agissait de convulsion, pâleur, hypotonie; spasmes infantiles. Dans 1 seul cas (convulsion) le nourrisson était traité pour une fièvre.

De plus, 1 autre cas de convulsion chez un nourrisson de 45 jours ayant reçu en association un dérivé terpénique (*Bronchorectine®* au citral comportant citral, pin sylvestre, serpolet, terpinol). Cette notification a été analysée dans le rapport « complément d'enquête sur les EI des dérivés terpéniques suppositoires utilisés en pédiatrie ».

Parmi les cas non graves, il est à noter 2 cas de lésions cutanées à type de brûlure avec *Coquelusédal® sup nrs*, (le suppositoire étant resté dans la couche, au contact de la peau, pendant la nuit) ; et 1 observation d'irritation vaginale locale et douleur abdominale.

Par ailleurs, 24 cas non graves de mésusage entre la forme nourrisson et la forme enfant avec erreur d'administration, ont été signalés avec l'association *grindélia-gelsémium*, dont 20 impliquant uniquement une différence de dosage. Il est à rappeler, qu'une mesure a déjà été prise afin d'éviter le risque d'erreur entre les deux formes, en introduisant un changement de couleur des boîtes, effectif depuis 2009.

Parmi ces observations seuls 3 cas d'erreurs d'administration de *Coquelusédal® sup enfant* à des nourrissons de 5 mois à 2 ans, pour lesquels aucun EI n'a été rapporté, ont été enregistrées entre octobre 2009 et janvier 2010.

3.3.2 – **Grindélia + benzoate de sodium + polygala** dans *Néo-Codion® nrs, sirop*

Seul 1 cas non grave d'érythème pigmenté fixe chez un enfant de 2 ans a été enregistré avec la forme nourrisson. Cependant une observation de détresse respiratoire avec mort subite chez un nourrisson de 5 mois ayant reçu la forme *Néo-Codion® enfant, sirop* (contenant de la codéine) pendant trois jours a été rapportée. Cette observation n'a pas été comptabilisée dans la synthèse puisqu'il ne s'agit pas de la forme nourrisson.

3.3.3 – **Grindélia +benzoate de sodium + serpolet** dans *Dinacode® sirop Nourrisson*

Aucune observation n'est signalée.

3.3.4 – **Benzoate de sodium+ sulfogaïacol** dans *Passédyl® nrs, sirop*

Aucune observation n'a été signalée.

3.3.5 – **Lierre grim pant** dans *Prospan® sans sucre, sirop*

C'est la seule spécialité à base de lierre grim pant pour laquelle il existe une indication chez le nourrisson. La présence de sorbitol en excipient peut entraîner des troubles digestifs. Une seule observation a été signalée sur la période. Il s'agit d'1 cas non grave de **trouble digestif** à type de diarrhée.

3.4 – **Discussion**

3.4.1 – **Groupe 1**

Au total 1500 observations ont été rapportées dont 401 dans la population pédiatrique. Parmi les EI rapportés dans cette population, 45% étaient d'origine neuropsychiatrique et graves dans la moitié des cas.

En Amérique du Nord (Etats-Unis, Canada), l'alimémazine n'est plus commercialisée depuis 1999 et l'oxomémazine n'est pas commercialisée. Seule la *prométhazine*, utilisée depuis 1951 comme antihistaminique antiémétique et sédatif, est commercialisée et disponible en vente libre.

Les données de la littérature indiquent qu'en Amérique du Nord, des EI graves et des décès dans la population pédiatrique ont été imputés à la prométhazine et à la chlorphéniramine, surtout en situation de surdosage.

Il a été souligné le manque d'évaluation des antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération en pédiatrie (1). Malgré une large utilisation chez les enfants, les posologies pédiatriques des antihistaminiques H1 sont extrapolées à partir des données chez l'adulte, ne sont pas standardisées, avec des systèmes doseurs variables d'un produit à l'autre (2).

Les Etats-Unis, le Canada et le Royaume-Uni ont réévalué l'intérêt des antitussifs en automédication chez l'enfant. Il a été conclu que certains antitussifs, dont la prométhazine et des antihistaminiques H1 de première génération (bromphéniramine, chlorphénamine et diphenhydramine), ne devaient plus être utilisés chez l'enfant de moins de 2 ans en raison de leur absence d'intérêt et de l'existence d'EI potentiellement graves, en particulier lors de surdosage.

Au Canada, les mesures de restriction d'utilisation des médicaments de la toux et du rhume ont été élargies aux enfants de moins de 6 ans. Ces mesures ont été confortées par les résultats de l'étude de *Schaefer et al.* aux Etats-Unis, qui ont estimé à environ 6 % le nombre de consultations aux urgences motivées par un EI induit par les médicaments de la toux et du rhume chez les enfants d'âge < 12 ans. Les enfants les plus nombreux étaient ceux âgés de 2 à 5 ans, et les EI résultant souvent d'une prise du médicament sans surveillance. Les EI les plus fréquents étaient des EI neurologiques et allergiques.

La littérature signale également les risques de surdosage liés à l'utilisation chez nourrissons des spécialités réservées aux enfants, voire aux adultes.

Il est à noter que les spécialités à base de morphiniques et de vasoconstricteurs ont déjà fait l'objet de contre-indications en France.

Par ailleurs, une discordance de posologie a été relevée pour *Calmixène® sirop*. La firme n'a pas justifié les raisons d'une posologie préconisée pour la spécialité autorisée en France (*Calmixène®*) supérieure à celle préconisée pour la spécialité distribuée dans les autres pays (*Muricalm®*). Cette différence est surtout marquée pour les enfants de moins de 30 mois et chez l'enfant de 5 ans (4.55 mg en France versus 2.25 mg hors France).

3.4.2 – Groupe 2

Sur les 17 observations rapportées avec le fenspiride, 7 étaient dues à un effet neuropsychiatrique dont 2 cas graves incluant un cas de surdosage.

Le laboratoire revendique le *fenspiride* comme ayant une faible activité antihistaminique, d'où l'importance de resituer celui-ci par rapport aux propriétés antihistaminiques et aux propriétés sédatives.

3.4.3 – Groupe 3

Peu d'observations ont été rapportées avec *Coquelusédal® nrs sup*, mais il convient de noter deux messages importants :

- Les accidents signalés ont mis en évidence les risques de confusion et d'administration de formes pharmaceutiques adultes ou pédiatriques à des nourrissons;
- le risque de lésions locales, bien que seulement deux observations ont été rapportées.

Concernant *Néo-Codion®*, il est important de souligner que les formes enfant et adulte contiennent une association contradictoire de deux expectorants et d'un antitussif morphinique.

4 – Conclusions et propositions des rapporteurs

4.1 – Groupe 1 : Fluisédal®, sirop - Rhinathiol Prométhazine®, sirop - Sirop Teyssède®, sirop - Théralène 0.05 pour cent®, sirop - Théralène® 4 pour cent, sb en gouttes - Théralène Pectoral® nrs, sirop - Toplexil® 0.33mg/ml sans sucre, sirop - Toplexil® 0.33mg/ml, sirop - Toplexil®, sirop - Calmixène®, sirop - Hexapneumine® nrs, sirop - Broncalène® nrs, sirop

Concernant les spécialités du groupe 1 contenant des phénothiazines (prométhazine, alimémazine, oxoméazine), piméthixène et chlorphénamine, les notifications spontanées sont peu nombreuses, rapportées à une consommation importante sur plusieurs décades.

Un total de 181 cas d'EI neuropsychiatriques a été rapporté avec les antitussifs sédatifs dont 69% avec les phénothiazines, 21% avec la chlorphénamine et 10% avec le piméthixène. Seul 1/3 des cas sont survenus chez les nourrissons de moins de 2 ans.

Dans au moins la moitié des cas, il y a une erreur de dose et/ou une association d'un ou plusieurs principes actifs à risque.

Huit décès ont été signalés dont 5 morts subites du nourrisson. Les informations disponibles ne permettent pas d'évaluer la relation causale entre le décès et la prise du médicament.

Les observations graves représentent plus de la moitié des cas. La gravité de l'effet sédatif n'est pas toujours prévisible puisque non liée à la posologie ou à un surdosage.

Les données récentes de la littérature ont identifié la prométhazine et la chlorphéniramine (seuls principes actifs présents en Amérique du Nord) dans l'indication « toux », comme étant à l'origine d'EI graves, en particulier chez les nourrissons de moins de 2 ans. Ainsi, la réévaluation des antitussifs sédatifs antiH1 a abouti à leur contre-indication chez le nourrisson de moins de 2 ans aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Au Canada, cette contre-indication a été élargie aux enfants moins de 6 ans.

Des associations fixes pouvant se potentialiser ou contradictoire sont à noter. Pour *Rhinathiol® Prométhazine* et *Fluisédal®*, l'association d'un expectorant et de *prométhazine* apparaît difficilement acceptable d'autant plus que le RCP mentionne que : « l'association d'un expectorant et d'un antitussif n'est pas justifiée ».

Le rapporteur souligne l'incohérence de l'indication de la prométhazine (associée au paracétamol dans *Algotropyl®* suppositoire) dans l'hypersécrétion nasale au cours des affections aiguës rhinopharyngées avec maux de tête et ou fièvre, considérée comme inacceptable, ainsi que celle du *Phénergan®* sirop 0.1% dans les manifestations allergiques diverses.

Pour l'*alimémazine*, des cas de surdosage avec des conséquences graves ont été rapportés. Elles sont dues à des confusions entre la forme goutte *Théralène® 4 pour cent* et la forme sirop *Théralène® 0.05 pour cent*. Il existe une seule monographie pour toutes les formes pharmaceutiques et donc un risque de confusion à la lecture des différentes rubriques de ces 2 formes, notamment de la rubrique « Posologie et mode d'administration ». Il est à noter par ailleurs, que la forme sirop est en vente libre alors que la forme goutte est inscrite sur liste II

Les erreurs signalées sont survenues à tous les niveaux : la prescription, la délivrance, et la compréhension des parents qui en avaient parfois à domicile. De plus, il faut rappeler que ces spécialités sont utilisées à la fois chez l'adulte, en pédiatrie et dans plusieurs indications différentes.

4.2 – Groupe 2 : **Pneumorel® sirop**

Il est important de resituer le produit par rapport aux propriétés antihistaminiques et aux propriétés sédatives.

4.3 – Groupe 3 : Coquelusédal® sup nrs - Coquelusédal Paracétamol® sup nrs - Dinacode® nrs, sirop - Passédyl® enf et nrs, sirop - Thiopectol® nrs, sirop - Prospan® sans sucre, sirop

L'attention a été surtout attirée par les erreurs liées aux confusions avec les formes enfant.

Pour *Coquelusédal®*, la forme pédiatrique contient en plus de l'eucalyptol (niaouli). La couleur des boîtes a été modifiée en 2009. Il est important de revoir si les modifications de conditionnement sont suffisantes pour éviter les erreurs de délivrance.

Pour *Néo-Codion®* la forme pédiatrique sirop contient en plus de la codéine. Une observation de décès chez un nourrisson de 5 mois, liée à l'administration de la forme pédiatrique enfant pendant 3 jours illustre le risque de telles erreurs.

Il convient de rappeler que ces produits sont utilisés dans des pathologies bénignes avec le risque de survenue d'accidents thérapeutiques potentiellement graves.

4.4 – Propositions des rapporteurs :

Pour le groupe 1 :

- Une réévaluation de l'intérêt des antitussifs contenant un antihistaminique H1 chez l'enfant de moins de 2 ans s'avère nécessaire

- La contre-indication des anti-H1 chez le nourrisson de moins de 2 ans est une première étape.

- L'harmonisation des RCP et de la présentation de ces produits seront d'une importance majeure pour ces médicaments en vente libre depuis plus de 30 ans.

Cette contre indication doit s'accompagner d'une amélioration et d'une normalisation de l'information. Ces modifications devraient concerner l'ensemble des rubriques du RCP, notamment « mises en garde et précautions d'emploi », « effets indésirables », « interactions » (en particulier association à risque de potentialisation) et « surdosage ».

Pour les groupes 2 et 3 :

Une réflexion globale sur l'information et la prévention (mise en garde, notice et conditionnement), destinée au public pour les spécialités en vente libre, est nécessaire. Les termes « nourrisson » et « enfant » ne sont pas toujours clairement compris. Par ailleurs, les formes liquides exposent plus particulièrement au risque de surdosage.

5 – Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance du 02 février 2010 et du 02 mars 2010

Compte-tenu des effets indésirables graves notifiés avec les antihistaminiques H1 indiqués dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson, du risque de troubles neurologiques et en particulier du risque sédatif et de mort subite, le Comité technique s'est prononcé en faveur d'une contre-indication de ces spécialités chez l'enfant de moins de 2 ans.

6 – Discussion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance

La question du bénéfice de ces médicaments dans le traitement de la « toux » considéré comme un symptôme et non une maladie a été soulevée.

Pour ces médicaments utilisés en automédication, la nécessité d'une information claire et compréhensible des parents concernant la terminologie « enfant », « nouveau-né », « nourrisson » a également été soulevée.

Par ailleurs, la présence d'alcool et/ou de saccharose en quantité importante dans certaines spécialités utilisées chez l'enfant a été discutée. Les représentants des laboratoires ont précisé que l'alcool permet la dissolution de principes actifs peu ou non solubles dans l'eau, et que sa présence dépend de la forme du médicament (suspension, solution). Il a été précisé que la quantité en saccharose est dans la limite supérieure de la teneur acceptable.

Concernant la proposition d'harmonisation des RCP des phénothiazines les points suivants ont été précisés:

- l'introduction de mises en garde relatives aux interactions possibles lors de l'association avec des spécialités contenant des principes actifs sédatifs ;

- le renforcement de l'information concernant le risque de sédation ;

- pour l'ensemble des spécialités, la rubrique « posologie » ne devrait pas être proposée par tranche d'âge mais par mg/kg/24h. En effet, les nouveau-nés et nourrissons se retrouvent souvent en situation de surdosage.

- l'élaboration de monographies distinctes pour les différentes formes orales de Théralène®, actuellement présentées dans une seule monographie.

Sur les boîtes de conditionnement :

- la contre indication chez le nourrisson des formes enfant de ces spécialités doit être visible
- la nécessité de préciser la mention « adulte » ou « enfant »
- l'expression du dosage en pourcentage est une source d'erreur et doit être retirée
- la taille des caractères doit être adéquate

Les notices doivent également faire figurer les mises en gardes concernant les risques liés à l'association avec des spécialités contenant des principes actifs sédatifs.

La non-pertinence de l'utilisation de médicaments contenant à la fois un antitussif et un mucolytique ou expectorant a été évoquée.

Cas particulier du fenspiride (Pneumorel®):

La rubrique 5.1 « Pharmacodynamie » du RCP du fenspiride mentionne des propriétés anti-inflammatoires faisant intervenir plusieurs mécanismes dont une activité antagoniste au niveau des récepteurs histaminiques H1.

Le laboratoire Servier précise que les données bibliographiques indiquent une affinité faible du fenspiride pour les récepteurs histaminiques H1 et H2 mesurée in vitro sur les membranes de cerveaux de cobaye et de rat. La composante antihistaminique contribue vraisemblablement de façon négligeable à l'activité anti-inflammatoire du fenspiride. Le mécanisme d'action du fenspiride serait donc anti-inflammatoire.

Toujours d'après la firme, la somnolence n'a pas été rapportée chez le nourrisson dans les études cliniques mais chez l'adulte; le laboratoire a émis l'hypothèse que le rhume pouvait entraîner une sédation

Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance :

Devant la survenue d'effets neuropsychiatriques certes rares mais pouvant être graves chez les nourrissons de moins de 2 ans et compte-tenu des mesures prises dans les autres pays (Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni) à la suite de la réévaluation du bénéfice-risque dans cette population, la Commission Nationale s'est prononcée, à l'unanimité, en faveur de la contre-indication des antihistaminiques H1 dans le traitement de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson de moins de 2 ans (spécialités du groupe 1).

L'étiquetage de ces médicaments doit être revu afin d'éviter les erreurs d'administration éventuelles et les surdosages relatifs à l'âge. Au vu des données présentées, la Commission s'interroge sur la perspective d'un élargissement de la contre-indication des antitussifs anti-H1 chez les enfants de plus de 2 ans. Cette évaluation devrait alors être élargie aux données des Centres Anti-Poison (CAP).

La commission a été informée que le groupe de travail « Prescriptions Médicales Facultatifs » (PMF) du 4 mars 2010 et le groupe de travail « Pneumologie/ORL/Ophthalmologie » (POO) du 25 avril 2010, ont examiné l'ensemble des données d'efficacité soumises par les laboratoires et ont conclu à l'absence de démonstration probante d'efficacité de ces spécialités chez l'enfant de moins de 2 ans.

L'avis du Comité d'Orientation Pédiatrique (COP) a également été sollicité et sera transmis à la Commission d'AMM qui se prononcera sur le rapport bénéfice/ risque de ces spécialités.

La CNPV souhaite que la Commission d'AMM statue sur le mécanisme d'action du fenspiride.

Note post-CN :

Dans le cadre de la Mise au Point sur la prise en charge de la toux aiguë chez le nourrisson de moins de deux ans élaborée par l'Afssaps, et compte-tenu des données d'efficacité et de pharmacovigilance évaluées, la Commission d'AMM a estimé que le rapport bénéfice/risque des antihistaminiques H1 de première génération utilisées dans le traitement de la toux et regroupant des phénothiazines (prométhazine, alimémazine et oxomémazine), était défavorable chez le nourrisson. En conséquence, les antihistaminiques H1 de première génération, seront prochainement contre-indiqués chez le nourrisson. Il est également envisagé de contre-indiquer le fenspiride chez le nourrisson.

Bibliographie :

1. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, Dávila I, Bartra J, Mullol J, Valero A. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17 Suppl 2:28-40.
2. Vernacchio L, MD, MSc, Kelly JP. Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the slone survey. *Pediatrics* 2008; 122:323-29.