

Brèves de pharmacovigilance

Michel Gerson
Endocrinologue

Le Havre
michelgerson@gmail.com

La grande misère de la matériovigilance

• **Mots clés** : surveillance post-commercialisation des produits de santé [product surveillance; postmarketing]

Le British Medical Journal (BMJ) a collaboré aux investigations de l'International Consortium of Investigative Journalists (ICIJ) qui ont donné à de nombreux articles sous le titre « Implant Files ».

Dans sa mise au point [1], le *BMJ* insiste sur les points suivants :

– le secret règne dans la plupart des pays européens en matière d'effets indésirables des dispositifs médicaux ; ainsi, dans 16 pays, les investigateurs de l'ICIJ se sont heurtés à des refus ou à des réponses très incomplètes.

– en neuf ans, le nombre de notifications d'effets indésirables a plus que doublé en France et au Royaume-Uni et triplé en Allemagne.

Le *BMJ* rappelle les résultats d'une étude parue en 2016 dans ses colonnes qui concernait les dispositifs médicaux de cardiologie, orthopédie et neurologie ayant bénéficié d'un marquage CE entre 2005 et 2010¹. Cette étude avait montré que le taux de rappels et d'alertes était presque doublé (27 % versus 14 %), lorsque le dispositif est mis d'abord sur le marché en Europe, avant les États-Unis [2].

Dans son audit de l'ANSM publié en 2015 [3], l'IGAS avait déjà noté la faiblesse de la matériovigilance européenne et résumé ainsi la situation : « Le cadre juridique applicable aux dispositifs médicaux fait courir un risque que la surveillance de l'ANSM ne peut maîtriser ». L'IGAS remarquait qu'« aux États-Unis, les nouveaux dispositifs médicaux (DM) et les DM les plus risqués sont soumis à une procédure « PMA » (premarket approval) plus exigeante que la réglementation européenne ». Cette différence explique sans doute les résultats de l'étude de 2016 mentionnée ci-dessus.

¹Dans l'Union européenne, le marquage CE est un préalable à la mise sur le marché. Ce marquage CE doit être effectué par un organisme notifié. Dans l'affaire des prothèses mammaires PIP, l'organisme notifié allemand impliqué a été mis en cause. De nombreux commentateurs se sont interrogés sur l'indépendance et la compétence de ces organismes.

Le *Monde* daté des 2 et 3 décembre fait état d'un autre rapport de l'IGAS, récent et confidentiel. L'IGAS y critique le fonctionnement inefficace du dispositif des correspondants dans les établissements de santé notant par exemple que la liste de ces 3193 correspondants locaux n'est pas tenue à jour avec environ 80 % des contacts erronés. Elle relève aussi que le délai moyen de traitement des signalements par l'ANSM est de 95 jours (21 à 215 jours).

Contrairement à la pharmacovigilance avec son réseau de Centres Régionaux, les professionnels de santé ne disposent pas en pratique d'interlocuteurs identifiés... en dehors des fabricants.

De nombreux professionnels sont conscients de la grande misère de la matériovigilance mais ne sont pas entendus par les pouvoirs publics. Par exemple, le président du syndicat national des chirurgiens orthopédistes déclarait sur *Le Quotidien Du medecin.fr* du 6 décembre « les orthopédistes demandent qu'un registre de prothèses soit créé, mais nous avons toujours eu une fin de non-recevoir des autorités de tutelle. Nous avons mis en place un registre au sein de la profession, mais il est non exhaustif. Il faudrait qu'un tel registre devienne obligatoire ».

Les exemples récents d'Essure®, dispositif médical implanté par voie hystérocopique afin d'induire une stérilisation tubaire permanente (*Médecine*, mai 2017), et des lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (*Médecine*, avril 2015)² illustrent la gravité potentielle des effets indésirables liés aux dispositifs médicaux.

1. Bowers S, Cohen D. How lobbying blocked European safety checks for dangerous medical

²L'ANSM a publié le compte-rendu du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Lymphome à grandes cellules (LAGC) et port d'implant mammaire » du 2 février 2018 qui estime que « texture constitue un facteur de risque accru de développer un LAGC ; l'ANSM a fait état le 21/11/2018 de 53 cas de LAGC confirmés en France et recommande aux professionnels de santé d'utiliser de préférence des implants mammaires à enveloppe lisse.

implants. *BMJ* 2018 ; 363 : k4999. doi : 10.1136/bmj.k4999.

2. Hwang TJ, Sokolov E, Franklin JM, Kesselheim AS. Comparison of rates of safety issues and reporting of trial outcomes for medical devices approved in the European Union and United States : cohort study. *BMJ* 2016 ; 353 : i3323. doi : 10.1136/bmj.i3323 27352914.

3. IGAS. *Audit d'organisation de l'ANSM*. Rapport définitif. 2015.

En pratique

- Contrairement à la pharmacovigilance, la matériovigilance en France, et plus généralement en Europe, souffre de nombreuses faiblesses avec notamment une absence de réseaux régionaux et des correspondants locaux mal identifiés par les professionnels. Avec des délais moyens de traitement des alertes supérieurs à trois mois, voire jusqu'à 6 mois, le cadre juridique fait courir des risques en l'état actuel difficilement maîtrisables.
- Cette matériovigilance indigente s'applique à des produits qui, en Europe, n'ont pas fait l'objet, avant leur mise sur le marché, d'une évaluation par une agence indépendante des fabricants, mais d'un simple marquage CE après validation par un organisme notifié, choisi et rémunéré par le fabricant.
- Nous saluons donc l'appel « pour une véritable autorisation de mise sur le marché des dispositifs médicaux les plus à risques » publié par plusieurs associations de patients, d'usagers ou de professionnels³.

³Sept associations sont signataires (à la date du 27 décembre) ; on pourra trouver l'appel sur leurs sites, la première association par ordre alphabétique étant AIDES.

Tolérance des gliptines

• **Mots clés** : inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase IV [dipeptidyl-peptidase iv inhibitors]

Quels sont les « nouveaux » effets indésirables des gliptines après une dizaine d'années de présence sur le marché français ?

Les gliptines, alias inhibiteurs de la DPP-4 (par ordre de mise sur le marché la sitagliptine (Januvia®, Xelevia®, Velmetia® en association avec la metformine), la vildagliptine (Galvus® et Eucreas® 50 mg/850 mg et 50 mg/1000 mg en association avec la metformine), la saxagliptine (Onglyza® 5 mg et Komboglyze® 2,5 mg/850 mg et 2,5 mg/1000 mg en association avec la metformine) exposent à des effets indésirables très variés. Nombre d'entre eux comme les troubles digestifs (nausées, vomissements) et le risque accru de rhinopharyngite étaient connus dès la mise sur le marché français⁴. Une méta-analyse d'essais cliniques [1] confirmait en 2007 pour la sitagliptine le risque significativement accru de rhinopharyngite (RR 1,38 ; 1,06-1,81). De plus, en ajoutant à 4 essais sitagliptine un essai vildagliptine, l'accroissement du risque d'infection urinaire devenait également significatif (RR 1,52 ; 1,04-2,21).

L'analyse de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS, Vigibase, montrait un risque relatif (notification d'infections sous gliptines *versus* notification sous metformine) de 2,3 pour les infections en général et de 12,3 pour les infections des voies aériennes supérieures [2]

Depuis la commercialisation en France

– Des cas graves de réactions d'hyper-sensibilité : anaphylaxie, angioedème,

⁴Dans son avis du 6 juin 2007 sur JANUVIA 100 mg, la HAS notait : « Les événements indésirables observés avec une fréquence plus élevée dans le groupe exposé à la sitagliptine 100 mg ont été : douleurs abdominales hautes, dyspepsies, frissons, bronchites, rhinopharyngites, abcès dentaires, lésions du ménisque, ostéoarthrites, congestions nasales, dermatites de contact ».

toxidermies exfoliatives ont été observés.

– Nous avons signalé le risque d'arthralgies définitives [3].

– De nombreuses études ont été consacrées aux risques de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas sans que l'on puisse tirer de conclusions définitives.

– Une étude de cohorte, à partir de la base de données CPRD⁵ du Royaume-Uni, suggère un risque augmenté de 75 % de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : HR 1,75 (1,22-1,49). Ce risque s'accroît pendant les quatre premières années de traitement (au pic HR 2,90 ; 1,31-6,41).

– Une autre étude de cohorte, à partir de la même base de données suggère un risque augmenté de 77 % de cholangiocarcinome par rapport aux utilisateurs d'un autre antidiabétique de deuxième ou troisième intention (HR 1,77 ; 1,04-3,01).

Enfin, plus anecdotique, le CRPV du Nord-Pas de Calais rapporte dans le numéro 60 (Juillet-Octobre 2018) de son *Bulletin* l'histoire d'un patient âgé de 64 ans, gêné par une toux chronique depuis deux ans, et dont la toux a progressivement régressé au cours des trois mois suivant l'arrêt du traitement par sitagliptine. Les auteurs rappellent à cette occasion que l'association d'un IEC avec un inhibiteur de la DPP-IV augmente le risque d'angioedème. Une analyse à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS suggère que le risque d'angioedème sous IEC est multiplié par plus de 4 en cas d'association d'une gliptine : ROR 27,64 (23,7-32,16) *versus* 6,67 (6,58- 6,77).

⁵United Kingdom Clinical Practice Research Data-link issue de plus de 700 cabinets de médecine générale.

1. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 ; 298 : 194-206.
2. Gerson M. Gliptines et infections des voies aériennes supérieures. Brèves de pharmacovigilance. *Médecine* 2012 ; 8 (4) : 212
3. Gerson M. Gliptines et atteintes articulaires. Brèves de pharmacovigilance. *Médecine* 2015 ; 11 (8) : 350.
4. Abrahams D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes : population based cohort study. *BMJ* 2018 ; 360 : k872.
5. Abrahams D, Douros A, Yin H, et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes : population based cohort study. *BMJ* 2018 ; 363 : k4880
- Lepelley M, Khouri C, Geneletti, et al. Bradykinin-mediated angioedema associated with combination of angiotensin-converting enzyme and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a disproportionality analysis from the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol* 2018 ; 32 (Suppl. 1) : CO-016.

En pratique

- L'effet des gliptines sur l'immunité doit être connu des prescripteurs. En effet, il peut être responsable de divers effets indésirables. Il en est de même pour le risque accru de cholangiocarcinome. L'absence de risque d'hypoglycémie mis en avant par les fabricants et les sociétés savantes n'est pas synonyme d'absence d'effet indésirable.

~ **Liens d'intérêts** : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.