

MEDICAMENTS RETIRES DU MARCHÉ EN RAISON D'EFFETS INDESIRABLES: QUELQUES REFLEXIONS

Ces dernières années, un certain nombre de médicaments ont été retirés du marché, également en Belgique. Le retrait s'explique parfois par des raisons commerciales, mais il est souvent dû à des effets indésirables. Le présent article propose quelques réflexions à ce sujet. Il est évident qu'il convient d'être attentif à l'apparition d'effets indésirables, surtout durant les premières années suivant leur commercialisation, mais aussi ultérieurement.

Il arrive qu'un médicament ne soit plus disponible à un certain moment. Cette indisponibilité peut avoir différentes raisons. Il s'agit parfois de problèmes de production, et l'indisponibilité n'est alors que temporaire. Parfois, la firme retire le médicament du marché pour des raisons commerciales; c'était le cas par ex. de l'hydrochlorothiazide et du triméthoprime en préparations monocomposées qui ont disparu du marché il y a quelques années (ils peuvent toutefois encore être prescrits en magistrale). Le présent article se penche sur des médicaments ayant été retirés du marché en raison de leurs effets indésirables, et ce à l'initiative de la firme, ou suite à une décision des autorités de santé. Le tableau à la page 92 reprend des médicaments ayant été retirés du marché belge depuis 2001 en raison d'effets indésirables.

Quelques réflexions

- Les effets indésirables ne se révèlent souvent qu'après la commercialisation. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là que le médicament est utilisé à grande échelle et à long terme, en dehors des conditions bien contrôlées des études cliniques qui ont été menées en vue de l'enregistrement (par ex. utilisation aussi chez des patients avec une affection sous-jacente ou un risque d'interactions qui avaient été exclus des études cliniques avant la commercialisation).

- Certains médicaments ont été retirés du marché en Belgique dès les premières années suivant

leur commercialisation; dans le cas du lumiracoxib et du rimonabant, le retrait a même eu lieu dans l'année. Les médicaments récemment commercialisés doivent donc faire l'objet d'une vigilance particulière en ce qui concerne les effets indésirables; c'est pourquoi, dans le Répertoire, un symbole ▼ est mentionné auprès des médicaments à base d'un nouveau principe actif pendant les trois premières années suivant leur commercialisation.

- Pour certains médicaments figurant dans le tableau, des signaux d'effets indésirables graves avaient déjà été détectés au cours des études cliniques réalisées avant la commercialisation, ou des contre-indications importantes étaient déjà signalées au moment de leur commercialisation; c'est le cas par ex. pour le rimonabant (contre-indication chez les patients atteints de dépression), pour la sibutramine (contre-indication chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaire), pour la rosiglitazone (contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque).

- Pour certains médicaments, des restrictions avaient été imposées durant les années précédant leur retrait. C'était le cas par ex. du cisapride (délivrance soumise à certaines conditions en 2003 et en 2005, voir Folia de février 2003 et février 2005), de la benzbromarone (l'indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) était limitée à un médicament de deuxième choix en 2002, voir Folia de décembre 2002), du

Médicaments retirés du marché belge depuis 2001 en raison d'effets indésirables

Année du retrait	Année de commercialisation	Médicament	Raison du retrait
2001	< 1987	Plusieurs dérivés de l'amphétamine*	Hypertension pulmonaire [Folia de novembre 1999, avril 2002 et septembre 2006]
2001	1999	Cérvastatine (Cholstat®, Lipobay®)	Rhabdomyolyse [Folia de septembre 2001]
2002	< 1987	Phénylpropanolamine (Nasapert®, Sinutab® ancienne composition)	Hémorragies cérébrales [Folia de décembre 2000 et avril 2004]
2003 (association en 2007)	< 1987	Benzbromarone (Desuric®; + allopurinol Comburic®)	Hépatotoxicité [Folia de décembre 2007]
2004	2000	Rofécoxib (Vioxx®, VioxxDolor®)	Accidents cardio-vasculaires [entre autres Folia de novembre 2004]
2005	< 1987	Thioridazine (Melleril®)	Allongement de l'intervalle QT et "torsades de pointes" [Bon à savoir du 27/01/05]
2005	2004	Valdécoxib (Bextra®)	Accidents cardio-vasculaires et réactions cutanées graves [Folia de mai 2005]
2006	< 1987	Ephédrine per os (plusieurs spécialités)	Effets indésirables cardio-vasculaires et centraux [Folia d'avril 2004 et avril 2006]
2007	< 1987	Clobutinol (Silomat®)	Allongement de l'intervalle QT et "torsades de pointes" [Folia d'octobre 2007]
2007	< 1987	Aprotinine (Trasylo®)	Mortalité accrue [Folia de décembre 2007]
2007	1993 ou 1994	Véralipride (Agregal®)	Effets indésirables centraux [Folia d'octobre 2007]
2007	1996	Nimésulide (Mesulid®)	Hépatotoxicité [Folia de novembre 2007 et février 2008]
2007	2007	Lumiracoxib (Prexigem®)	Hépatotoxicité [Folia de septembre 2007 et décembre 2007]
2008	2008	Rimonabant (Acomplia®)	Effets indésirables psychiatriques [Folia de novembre 2008 et décembre 2008]
2010	2001	Sibutramine (Reductil®)	Accidents cardio-vasculaires [Folia de février 2010]
2010	2001	Rosiglitazone (Avandia®; + metformine Avandamet®)	Accidents cardio-vasculaires [Folia d'octobre 2010]
2011	< 1987	Dextropropoxyphène (Depronal®; + paracétamol Algophene®)	Toxicité grave en cas de surdosage [Folia de novembre 2010 et février 2011]
2011	1989 ou 1990	Cisapride (Prepulsid®)	Allongement de l'intervalle QT et "torsades de pointes" [Folia de juillet 2011]
2011	< 1987	Buflo médil (Loftyl®)	Effets indésirables cardiaques et neurologiques [Folia de juillet 2011]

* Certains dérivés de l'amphétamine, à savoir la fenfluramine (Fentrate®, Ponderal®) et la dexfenfluramine (Isomeride®), ont été retirés du marché en 1997 en raison du risque d'hypertension pulmonaire et de valvulopathies cardiaques [voir Folia d'octobre 1997].

bufflomédil (retrait des formes à doses élevées en 2007, voir Folia de février 2007 et août 2007) et de la rosiglitazone (ajout dans le RCP, en 2008, de la contre-indication chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu et mise en garde contre l'usage chez des patients présentant une cardiopathie ischémique).

- Lors de la décision de retirer un médicament, le rapport bénéfices-risques est bien entendu essentiel: pour la sibutramine et le rimonabant p. ex., le bénéfice clinique limité, en plus des effets indésirables observés, a été un élément important dans la décision du retrait.

- Pour plusieurs de ces médicaments, on se demande pourquoi il a fallu attendre si longtemps avant qu'ils ne soient été retirés du marché.

- Les auteurs des commentaires et des éditoriaux parus dans la presse médicale suite au retrait de la rosiglitazone p. ex., plaident pour

une amélioration de la politique d'enregistrement et de la pharmacovigilance.

P.S. Ces réflexions font certainement penser au problème du benfluorex, un dérivé de l'amphétamine apparenté à la (dex)fenfluramine, qui a été retiré du marché français en 2009 en raison du risque d'hypertension pulmonaire (en France, le benfluorex était disponible entre autres sous le nom de spécialité Mediator®, mais il n'a jamais été commercialisé en Belgique). Des signaux persistants d'induction d'une hypertension pulmonaire existaient pourtant depuis la fin des années 90.

Note

Les références sont disponibles sur notre site Web www.cbip.be

[Suite de la page 99]

Comme mentionné dans les Folia de septembre 2009, il est important d'effectuer une surveillance renforcée des effets indésirables pouvant survenir dans le cadre d'une campagne de vaccination, spécialement lorsque le vaccin doit être rapidement mis à disposition, comme ce fut le cas pour le vaccin pandémique contre le virus de l'influenza H1N1. Lors du diagnostic d'un cas de narcolepsie, même d'apparition récente, il est conseillé d'examiner si le patient a été vacciné par le

Pandemrix® et quand les symptômes sont apparus pour la première fois; les symptômes sont cependant latents, et le diagnostic de narcolepsie n'est parfois posé que tardivement. En cas de vaccination préalable par le Pandemrix®, il est utile de le notifier au Centre belge de pharmacovigilance.

[plus d'info via www.ema.europa.eu ; mot-clé: Pandemrix]