

## **ENQUETE OFFICIELLE SUR LES EFFETS INDESIRABLES DU TETRAZEPAM**

Rapporteur : CRPV de Bordeaux

<b>Nom commercial</b>	Myolastan <sup>®</sup> et génériques
<b>DCI</b>	Tétrazépam
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé 50 mg
<b>Classe pharmacologique</b>	Benzodiazépine – Myorelaxants à action centrale
<b>Procédure d'enregistrement</b>	Nationale
<b>Date d'AMM</b>	03/05/1967
<b>Date de commercialisation</b>	19/01/1969
<b>Titulaires de l'AMM</b>	Sanofi, Daiichi Sankyo, Arrow, Biogaran, Cisters, EG Labo, Mylan, Qualimed, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva Santé, Zydus
<b>SMR</b>	Insuffisant (avis de décembre 2005)

### **1. Introduction**

Le tétrazépam est une benzodiazépine ayant une Autorisation de Mise sur le Marche (AMM) depuis 1967 dans le traitement des «contractures musculaires douloureuses en rhumatologie (en association aux traitements spécifiques)».

Lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 28 juin 2011, la présentation d'un cas marquant d'eczéma suite à une exposition professionnelle, lors du broyage de comprimés, a été l'occasion de signaler le nombre important d'effets indésirables cutanés enregistrés avec le tétrazépam dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et de proposer l'ouverture d'une enquête officielle portant sur les effets indésirables, en particulier cutanés.

Le rapport de l'enquête a été présenté au CTPV du 06 Novembre 2012 qui a demandé, au vu de ces résultats, un passage rapide en commission nationale de pharmacovigilance.

Le tétrazépam, dont le SMR a été jugé insuffisant dans l'indication de son AMM en décembre 2005, n'est plus remboursé par l'assurance maladie depuis décembre 2011.

### **2. Méthodologie :**

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas issus de la BNPV et enregistrés jusqu'au 30/06/2012, et sur les seuls cas graves des laboratoires considérés séparément et après identification des doublons.

L'analyse a été complétée, notamment pour les cas graves et les effets cutanés, par une recherche textuelle dans la BNPV.

Une analyse des données de la littérature a complété ces données.

### **3. Résultats :**

#### **Données de la BNPV**

Au total, 1616 cas, dont 648 graves (40%) ont été analysés. La moyenne d'âge des patients était de 50 ans avec une prédominance féminine (61,5 %).

Les affections cutanées (805 cas dont 305 graves) représentent la moitié des cas notifiés. Parmi eux, on retrouve 59 cas d'érythème polymorphe (dont 1 d'évolution fatale), 33 cas de syndrome de Stevens-Johnson (dont 1 d'évolution fatale), 33 cas de syndrome de Lyell (dont 9 d'évolution fatale), 15 cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et 3 autres cas possibles de DRESS, 5 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (un 6<sup>ème</sup> cas possible), 67 cas de toxidermies autres, 118 cas d'urticaire dont 21 d'urticaire sévère, et de nombreux cas d'hypersensibilité retardée de type IV. 6 cas étaient décrits dans le cadre d'une exposition professionnelle. Parmi ces observations, 37,7% des cas avaient une imputabilité au moins plausible et 14 % une imputabilité vraisemblable ou très vraisemblable.

Le délai moyen de survenue des syndromes de Lyell était de 12 jours (délai médian de 13 j), des syndromes de Stevens-Johnson de 11 jours (délai médian de 9 j) et celui des DRESS de 22 jours (délai médian de 12 j).

Le tétrazépam était le seul médicament suspect ou d'imputabilité supérieure à celle des traitements associés dans 5 cas de syndrome de Lyell, 4 cas de syndrome de Stevens-Johnson et 9 cas de DRESS.

Parmi les 115 cas comportant un bilan allergologique (tétrazépam testé 105 fois), il y avait 79 cas avec un patch test positif au tétrazépam, dont 67 cas où les patch-tests avec des médicaments associés étaient négatifs. La proportion de tests positifs au tétrazépam est donc élevée (75 %) et 64 % des cas sont exclusivement positifs avec le tétrazépam.

Des cas d'anaphylaxie ont également été notifiés (21 cas d'œdème de Quincke, 10 cas d'angioedème et 2 cas de choc anaphylactique).

Par comparaison à 5 autres benzodiazépines parmi les plus consommées (alprazolam, bromazépam, lorazépam, oxazépam, diazépam), le tétrazépam se distingue nettement par un nombre élevé d'effets indésirables (EI) cutanés.

L'estimation du taux de notification confirme que les effets cutanés graves sont très rares. En rapportant le nombre de cas d'EI cutanés graves au nombre de malades traités, on peut estimer un taux de notification de 1 cas pour 350 528 malades traités en 2009 et 1 cas pour 149 850 malades traités en 2010. En prenant seulement les nouveaux malades, on peut estimer le taux de notification à 1 cas pour 197 823 nouveaux malades en 2009 et 1 cas pour 74 384 en 2010. Pour les effets cutanés les plus graves (syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell et DRESS) l'estimation du taux de notification est de 1 cas pour 650 980 malades traités en 2009 et 1 cas pour 598 400 malades traités en 2010 ; en prenant seulement en compte les nouveaux malades traités, elle est de 1 pour 367 385 en 2009 et 1 pour 793 433 en 2010.

Parmi les autres effets indésirables graves, les effets neurologiques (133 cas graves, dont 11 cas de coma, 13 cas de somnolence, 7 cas de convulsions, 5 cas de troubles de la conscience, 2 cas de perte de conscience dont un ayant conduit à un accident de voiture), les effets psychiatriques (38 cas graves, dont 14 cas de confusion, 2 cas de désorientation, 2 cas de stupéfaction, 2 tentatives de suicide, 5 cas d'abus ou de dépendance) et les troubles généraux représentent une part importante. Dans la plupart des cas notifiés, une polymédication est présente (association à des antalgiques, à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à des myorelaxants, etc.).

#### Données des laboratoires

Parmi les 72 cas graves des laboratoires (doublons de la base exclus), on retrouve 7 cas de syndrome de Lyell dont 2 d'évolution mortelle, 4 cas de DRESS, 4 cas d'érythème polymorphe, 1 cas de syndrome de Stevens-Johnson, 1 cas de vascularite leucocytoclasique, 1 cas de dermatose bulleuse, 8 cas d'éruptions diverses. A noter également 5 suicides et 5 tentatives de suicide.

Ces données sont confortées par les données de la littérature, où les publications de cas isolés ou de séries de cas d'effets indésirables cutanés prédominent très largement parmi les articles sur les effets indésirables du produit.

#### Données d'exposition

Le tétrazépam fait partie des benzodiazépines les plus utilisées en France (1<sup>er</sup> rang en nombre de malades prévalents en 2009 et 2010 d'après les données de l'assurance maladie) avec des chiffres en augmentation sur la période 2005-2010. A la suite du déremboursement du produit en décembre 2011, le nombre de boîtes vendues en ville a diminué de 36% sur la période janvier 2012-mai 2012, par rapport à la même période de l'année précédente.

Sur une période de 5 ans (2006-2011), 36,2% des sujets traités par une benzodiazépine le sont par tétrazépam avec une prévalence d'exposition qui augmente jusqu'à 30-40 ans et diminue à partir de 50-60 ans. Dans 76% des cas la posologie est respectée.

Le tétrazépam est commercialisé dans au moins six pays de l'Union Européenne. Sur la base des données fournies par les laboratoires, l'exposition au tétrazépam est particulièrement importante en Espagne, puis dans une moindre mesure en France et en Allemagne.

La durée de traitement est renseignée comme devant être « aussi courte que possible » dans les RCP, des autres pays européens, disponibles lors de l'enquête (des recommandations de durée de traitement sont seulement présentes en Autriche (maximum de 3 mois de traitement) et en Belgique (avec un maximum de 3 semaines)) mais il s'agit de recommandations pour éviter la dépendance et non les effets cutanés graves. Aucune limitation précise de durée de traitement n'est recommandée en France.

En complément des données présentées au CTPV, une analyse des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB) a été réalisée par le département d'épidémiologie des produits de santé de l'ANSM.

Les données de remboursement de l'EGB ont été analysées jusqu'au 30 novembre 2011 (date de déremboursement).

Le nombre de sujets débutant un traitement est estimé en France à 3,2 millions en 2010 et 2,6 millions en 2011. Parmi les 43 607 sujets de l'EGB analysés (âge moyen 45,6 ans, 57,8% de femmes), 90,3% ne bénéficient que d'une seule délivrance sur l'ensemble de la période de l'étude et donc d'un temps de traitement de moins de 1 mois, dont la dose quotidienne ne peut être estimée. En revanche : 9,4% des sujets bénéficient de 2 à 5 délivrances, avec un temps médian de traitement d'un mois ; 0,3% de 6 à 12 délivrances avec un temps médian de traitement de cinq mois ; et 0,03% plus de 12 délivrances avec un temps médian de traitement de 14,4 mois.

Parmi les 4 241 sujets bénéficiant de plus de 2 délivrances, 67,9% ont reçu une posologie quotidienne moyenne inférieure à 150 mg/j, 22,9% une posologie de 150 à 300 mg/j, 4,8% une posologie de 300 à 450 mg/j et 4,5% ont reçu une posologie de plus de 450 mg/j. La posologie quotidienne dépend du nombre de délivrances : les sujets ayant plus de 300 mg appartiennent tous à la catégorie des sujets ayant de 2 à 5 délivrances. Les sujets ayant plus de 5 délivrances ont majoritairement des doses de moins de 150 mg/j.

#### **4. Discussion-conclusion du CRPV rapporteur**

Le rapporteur conclut que la prise de tétrazépam est associée à une proportion importante d'effets indésirables cutanés souvent graves avec une relation de causalité forte en raison de la positivité fréquente des tests allergologiques, ce qui est inhabituel pour une benzodiazépine. Il ne semble pas exister de réaction croisée avec les autres benzodiazépines.

Le rapporteur souligne par ailleurs la présence des effets habituels des benzodiazépines, la forte exposition en France (environ 3,5 millions de patients traités en 2009 et 2010) et la fréquente polymédication (AINS, antalgiques, thiocolchicoside, etc.) pour des douleurs le plus souvent bénignes. Il a été également rappelé que la sous-notification est probablement très importante, du fait de l'ancienneté du tétrazépam.

Le rapporteur souligne enfin qu'à ce jour, le tétrazépam est la seule benzodiazépine sur le marché français dont la durée de prescription n'est pas limitée, mais que le risque de dépendance n'est pas avéré avec ce produit. Le déremboursement a par ailleurs permis de réduire le niveau d'exposition, mais seulement partiellement, compte tenu du faible prix du tétrazépam.

Une parenté de structure chimique avec la chlormézanone (myorelaxant retiré du marché du fait d'atteintes cutanées graves) a été discutée. Selon l'avis d'un chimiste interrogé par le rapporteur, les structures moléculaires sont différentes et l'absence de métabolites communs ne permet pas de fournir d'explication mécanistique claire quant à la survenue de ces réactions cutanées avec le tétrazépam.

A l'issue de cette analyse le rapporteur conclut que le risque paraît inacceptable et propose une suspension d'AMM. A défaut, il propose de limiter la durée du traitement à 3 jours et de diminuer le nombre de comprimés par boîte, d'interdire le renouvellement et de réserver le tétrazépam à des malades confinés au lit.

#### **5. Discussion et conclusion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance**

Les laboratoires ont signalé que la posologie recommandée était respectée dans la plupart des cas et que selon les données EPPM (IMS), la durée du traitement était inférieure à 15 j dans 70 % des prescriptions (8% de prescriptions inférieures à 5 j, 20% inférieures à une semaine, 28% entre 8 et 10 j et 13% entre 11 et 15 j).

Ces mêmes laboratoires ont souligné que le risque cutané était identifié dans le RCP et qu'une demande de modification de l'information pour ajouter les syndromes DRESS avait été déposée par le laboratoire titulaire de l'AMM du princeps. Il a été néanmoins souligné que la notice était sûrement trop peu informative quant au risque cutané et à la nécessité d'arrêt du tétrazépam en cas de survenue de signes cutanés.

Enfin, il a été rappelé que l'AMM du tétrazépam est ancienne avec des données d'efficacité limitées.

Les membres de la Commission de Pharmacovigilance ont souligné l'existence d'effets indésirables cutanés graves qui sont spécifiques au tétrazépam et le risque dans le cadre de l'exposition

professionnelle (favorisé notamment par des pratiques de broyage). Ils ont également souligné que 92% des patients ont un traitement supérieur à 5 jours, d'où un risque possible de sensibilisation au tétrazépam.

Ils se sont interrogés sur le risque du report de prescription sur d'autres myorelaxants : soit sur les autres benzodiazépines, bien que le tétrazépam soit la seule benzodiazépine à avoir une AMM en tant que myorelaxant, soit sur les autres myorelaxants disponibles (thiocolchicoside, méthocarbamol, méphénésine) dont les profils de sécurité semblent néanmoins plus favorables quant au risque cutané. Cette question du report est majeure, compte tenu du nombre important des prescriptions du tétrazépam et serait à suivre par l'ANSM en cas de suspension de l'AMM du produit. Le risque de réaction croisée du tétrazépam avec d'autres benzodiazépines semble limité du fait d'une structure chimique tertiaire du tétrazépam différente des autres benzodiazépines.

A la suite des propositions du rapporteur, en raison d'effets indésirables cutanés très rares mais graves et pouvant engager le pronostic vital, la suspension de l'AMM du tétrazépam, avec déclenchement d'une procédure de réévaluation du bénéfice/risque au niveau européen, a été soumise au vote : 7 membres ont voté contre, 3 se sont abstenus et 15 ont voté en faveur de cette mesure.

**Note post-CN :**

***A l'issue de l'avis de la commission nationale de pharmacovigilance de suspendre les AMM des médicaments à base de tétrazépam, l'ANSM a initié le 20 décembre 2012 une procédure d'arbitrage auprès du nouveau comité européen de pharmacovigilance, le PRAC. Cette procédure d'urgence doit permettre de statuer sur l'ensemble des spécialités (formes orales) contenant du tétrazépam autorisées en Europe.***