

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)

Secrétariat scientifique : Amandine COCHET (InVS)

CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

Exposition à la varénicline (Champix®) dans les centres antipoison et de toxicovigilance

rapport à 1 an de commercialisation

fait à la demande de l'Afssaps

Octobre 2008

Rapporteur

Philippe Saviuc, CTV de Grenoble

tél. 04 76 76 59 46 ; mél : PSaviuc@chu-grenoble.fr

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)

Coordination technique : Sylvie Lerebours (Afssaps)

Experts : Irène Bidault (Afssaps), Claudine Cabot (CAP Toulouse), Luc De Haro (CAP Marseille),
Luc Ferrari (CAP Nancy), Vincent Gazin (Afssaps), Laurence Lagarce (CRPV Angers),
Hervé Lelouet (CRPV Créteil), Michel Mallaret (CEIP Grenoble),
Corine Pulce (CAP Lyon), Antoine Villa (CAP Paris).

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : GT médicament, Robert Garnier, Amandine Cochet
- validé par le GT médicament le 15 septembre 2008
- validé par la cellule opérationnelle le : 21 octobre 2008

Diffusion

- DGS, CAPTV Angers, CAPTV Bordeaux, CTV Grenoble, CAPTV Lille, CAPTV Lyon, CAPTV Marseille, CAPTV Nancy, CAPTV Paris, CTV Reims, CAPTV Rennes, CTV Rouen, CAPTV Strasbourg, CAPTV Toulouse, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, MSA.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| RÉSUMÉ | 4 |
| 1. CONTEXTE | 5 |
| 2. MATERIEL ET METHODES | 5 |
| 3. RESULTATS | 5 |
| 3.1. REPARTITIONS GEOGRAPHIQUE ET MENSUELLE DES DOSSIERS SELON LE TYPE DE DEMANDE..... | 6 |
| 3.2. REPARTITION SELON LES CIRCONSTANCES | 7 |
| 3.2.1. INTOXICATIONS ACCIDENTELLES (N = 32)..... | 7 |
| 3.2.2. TENTATIVES DE SUICIDE (N = 9)..... | 7 |
| 3.2.3. ERREURS THERAPEUTIQUES (N = 18)..... | 8 |
| 3.2.4. ACCIDENTS THERAPEUTIQUES (N = 24)..... | 8 |
| 4. DISCUSSION | 10 |
| 5. CONCLUSION | 10 |
| 6. ANNEXES | 11 |
| 6.1. ANNEXE 1. SAISINE..... | 11 |
| 6.2. ANNEXE 2. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DE LA VARENICLINE..... | 12 |
| 6.3. ANNEXE 3. TABLEAU DES CAS | 14 |

RÉSUMÉ

La varénicline (Champix®) est une nouvelle molécule utilisée dans le sevrage tabagique. Elle est suspectée de majorer les troubles de l'humeur, la survenue d'idées noires et de passages à l'acte suicidaire. Elle fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen. Dans ce contexte, l'Afssaps a sollicité le réseau des CAPTV.

Objectifs. Faire l'état des lieux des cas d'intoxication par Champix® depuis sa commercialisation.

Matériel et méthode. Étude rétrospective conduite entre le 1^{er} février 2007 et le 15 avril 2008. L'interrogation des systèmes d'information des CAPTV a permis de rechercher le nombre de dossiers dans lesquels le Champix® est impliqué. La présence d'autres médicaments, les circonstances de l'exposition, l'âge, la dose supposée ingérée (DSI) et les symptômes ont été relevés.

Résultats. 97 dossiers ont été classés en demande d'information / bibliographie (n = 13) et en dossier avec exposition (n = 83, dont 47 avec symptômes) ; dans un cas, le classement n'a pas été possible.

- Parmi les 32 expositions accidentelles (38% des expositions), 20 étaient asymptomatiques (17 enfants : âge 15 mois - 5 ans ; DSI 0,25 - 3 mg). 12 cas étaient symptomatiques :
 - 10 enfants (âge 1,5 - 7 ans ; DSI 0,5 - 3 mg) ont présenté : pâleur, nausées, vomissements, somnolence et obnubilation, cauchemars, agitation ou excitation
 - 2 adultes (40 et 44 ans ; DSI 1 mg) ont présenté : malaise et tremblements, d'imputabilité douteuse.
- Parmi les 9 tentatives de suicide (11%) :
 - 3 étaient asymptomatiques (DSI 15 - 20 comprimés)
 - 3 cas avait ingéré seulement du Champix® (DSI 6 - 40 mg) et ont présenté : hypotension artérielle, angoisse / anxiété, nausées, vomissements
 - dans les autres cas, d'autres médicaments pouvaient expliquer les symptômes.
- Parmi les 18 erreurs thérapeutiques (22%) :
 - 12 étaient asymptomatiques (DSI maximale 3 mg)
 - 6 étaient symptomatiques ; 4 adultes (DSI 1 mg) ont présenté : nausées, céphalée, vertiges, troubles du sommeil ou palpitations ; 1 sujet (37 ans ; DSI inconnue) avait des précordialgies, mais d'autres médicaments pouvaient expliquer les symptômes.
- Parmi les 24 accidents thérapeutiques (29%), les effets indésirables sont ceux déjà connus. Quelques particularités :
 - 4 sujets ont eu des idées suicidaires (1) ou ont fait une tentative de suicide (3) ; le rôle favorisant du Champix® a été évoqué
 - chez une femme âgée de 23 ans traitée par bêta-bloquant pour arythmie ventriculaire et présentant un épisode d'arythmie ventriculaire, le rôle favorisant du Champix® a été discuté
 - 3 sujets ont présenté des signes cliniques après l'arrêt de Champix® ; dans 2 cas, un syndrome de sevrage au Champix® est suspecté (nausées, vomissements, épigastralgie, vertiges).

Discussion. Les cas d'intoxication aiguë par Champix® ont été peu nombreux ; de ce fait, peu d'informations sur la toxicité aiguë du Champix® peuvent en être déduites, d'autant que les quantités ingérées étaient modérées. Les plus grandes doses sans effet relevées étaient de 15 à 20 mg chez 3 adultes et de 3 mg chez les enfants.

Le risque de majoration d'idées noires et de passages à l'acte suicidaire trouve une traduction dans cette série. Toutes les tentatives de suicide alors ont impliqué un agent autre que le Champix®. La possibilité d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du Champix® a été soulevée à 3 reprises.

Conclusion. L'analyse des dossiers durant les 15 premiers mois de commercialisation du Champix® n'a pas permis de produire d'information supplémentaire sur sa toxicité aiguë. Des cas de tentatives de suicide de patients traités par Champix® ont été relevés. Dans ces conditions, la surveillance est à poursuivre.

1. Contexte

La varénicline est utilisée dans le traitement du sevrage tabagique. Elle se lie à certains récepteurs nicotiques du système nerveux central impliqué dans le circuit de la récompense (*nucleus accumbens* ; libération de dopamine). Cette molécule originale appartient à une classe thérapeutique nouvelle. Elle fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen, renforcé en France par un suivi national de pharmacovigilance.

Dans ce contexte, l'Afssaps a sollicité le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), pour connaître l'état des lieux des cas d'intoxication par Champix[®] enregistrés depuis le début de sa commercialisation en France, le 12 février 2007 (cf. Annexe 1).

La varénicline est suspectée de majorer les troubles de l'humeur pouvant déjà être présents lors d'un sevrage tabagique, ainsi que la survenue d'idées noires et de passages à l'acte suicidaire. Aucune information sur la toxicité aiguë humaine de la varénicline n'est disponible à ce jour. Les effets secondaires de la varénicline sont principalement digestifs et neuropsychiatriques. Ils sont détaillés en Annexe 2.

L'objectif de ce rapport est de présenter cet état des lieux.

2. Matériel et méthodes

Une étude rétrospective a été conduite entre le 1^{er} février 2007 et le 15 avril 2008. L'interrogation du système d'information commun des CAPTV (Sicap) et de la base de données lilloise a été réalisée à partir des agents varénicline, Champix[®] 1 mg et Champix[®] 0,5 mg pour rechercher les informations suivantes :

- nombre total de dossiers ;
- nombre de dossiers avec exposition ;
- nombre de dossiers avec symptômes.

Les dossiers impliquant des cas d'exposition avec présence de symptômes ont fait l'objet d'une analyse individuelle à partir du résumé du dossier informatique. Ont été considérées les variables permettant de recueillir les informations suivantes :

- présence d'agents autres que la varénicline ;
- circonstances de l'exposition :
 - o accidentelle (Acc.) ;
 - o accident thérapeutique (AT, = effet indésirable médicamenteux, les conditions d'utilisation respectant le cadre défini par l'AMM) ;
 - o erreur thérapeutique (ET, = erreur d'utilisation (répétition de prise...) hors du cadre défini par l'AMM) ;
 - o tentative de suicide (TS) ;
- âge ;
- dose supposée ingérée ;
- symptômes.

3. Résultats

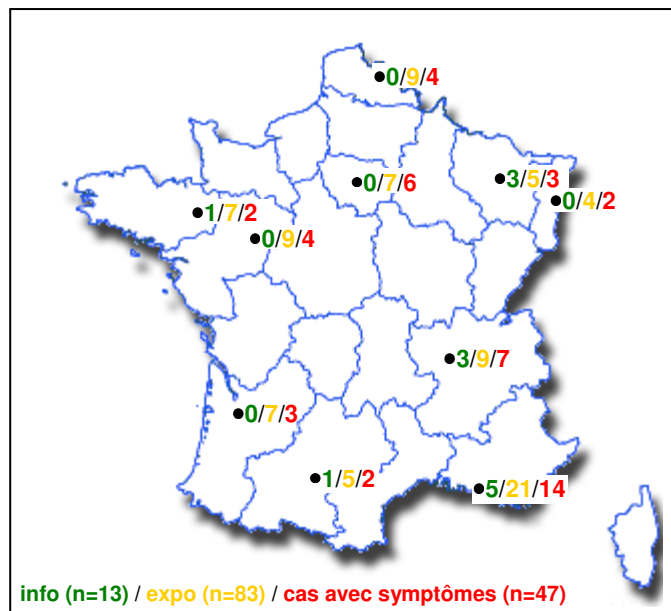
Parmi les 10 CAPTV qui ont participé, le recueil a permis de sélectionner 97 dossiers dans lesquels la présence de varénicline était mentionnée. Les dossiers ont été classés :

- en demande d'information, bibliographie (n = 13) ;
- selon la présence d'un cas d'exposition humaine (n = 83), et parmi eux selon la présence de symptômes (n = 47) ;
- dans un cas, ce classement n'a pas été possible.

3.1. Répartitions géographique et mensuelle des dossiers selon le type de demande

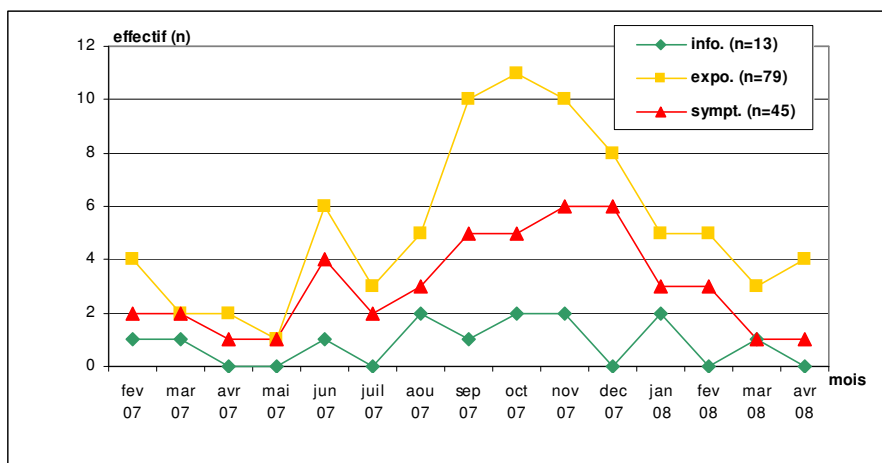
Les dossiers classés en « information », « exposition » et « symptôme » sont répartis par centres Figure 1 et selon le mois Figure 2.

Figure 1. Répartition des dossiers par centres selon le type de demande.



Une sur-représentation des cas recensés au CAPTV de Marseille peut être relevée. Ce seul centre rassemble 38% des demandes d'information, 25% des expositions et 30% des cas symptomatiques.

Figure 2. Répartition des dossiers par mois et selon le type de demande.



La répartition des dossiers selon 15 mois de la durée de cette étude montre un nombre élevé de dossiers durant le dernier quadrimestre 2007 (septembre à décembre). Ces 4 mois représentent 26% de la durée d'étude, mais 49% des dossiers avec une exposition au Champix® et des dossiers avec des cas symptomatiques, et 38% des demandes d'information.

3.2. Répartition selon les circonstances

Les dossiers avec « exposition » et avec « symptômes » sont répartis selon les circonstances dans le Tableau 1.

Tableau 1. Répartition des dossiers avec expositions et avec symptômes selon les circonstances d'exposition.

| Circonstances | Exposition | | Cas symptomatiques | |
|------------------------|------------|----------------|--------------------|----------------|
| | n | (%) | n | (%) |
| Accidentelle | 32 | (38,6) | 12 | (25,5) |
| Tentative de suicide | 9 | (10,8) | 5 | (10,6) |
| Erreur thérapeutique | 18 | (21,7) | 6 | (12,8) |
| Accident thérapeutique | 24 | (28,9) | 24 | (51,1) |
| Total | 83 | (100,0) | 47 | (100,0) |

Les intoxications accidentelles représentent 38% des expositions, et les accidents thérapeutiques 28%. L'ensemble des dossiers est résumé en Annexe 3.

3.2.1. Intoxications accidentelles (n = 32)

Parmi les 20 intoxications accidentelles asymptomatiques, 17 concernaient des enfants âgés de 15 mois à 5 ans (médiane 2,1 ans), ayant absorbé une dose supposée ingérée (DSI, connue dans 15 cas) comprise entre 0,25 et 3 mg (médiane 1 mg).

Les 12 cas symptomatiques sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Cas symptomatiques lors d'une exposition accidentelle (n = 12).

| | Age | Dose Champix | Symptômes | Commentaires |
|----|---------|---------------|--|--|
| 1 | 3 ans | 1 mg : 1 cp | cauchemars | |
| 2 | 2 ans | 1 mg : 1 cp | somnolence / obnubilation | |
| 3 | 1,5 an | 1 mg : ? | tachycardie | ? doute |
| 4 | 3 ans | 1 mg : 1 cp | vomissements | |
| 5 | 2 ans | 1 mg : 1 cp | vomissements | |
| 6 | 2,3 ans | 1 mg : 3 cp | vomissements provoqués | ? vomissement provoqué |
| 7 | 5 ans | 1 mg : 1 cp | vomissements, somnolence | |
| 8 | 2 ans | 0,5 mg : 1 cp | vomissements, agitation, excitation | |
| 9 | 7 ans | 1 mg : 2 cp ? | vomissements, nausées, somnolence puis énérvée, pâleur | |
| 10 | 3 ans | 1 mg : 3 cp | vomissements | |
| 11 | 40 ans | 1 mg / j | malaise | ? fuite de gaz |
| 12 | 44 ans | 1 mg : 1cp | tremblements | ? 4 ^e jour après exposition |

cp : comprimé ; j : jour

Il s'agissait :

- de 10 enfants (cas 1 à 10 du tableau 2). L'imputabilité était douteuse dans 2 cas (cas 3 : doute sur la prise ; cas 6 : vomissement provoqué). Les 8 autres enfants étaient âgés de 2 à 7 ans (médiane 3 ans) ; la DSI précisée dans 7 cas était comprise entre 0,5 et 3 mg (médiane 1 mg). Les enfants ont présenté : pâleur (1), nausée (1), vomissements (6), somnolence (3) et obnubilation (1), cauchemars (1), agitation (1), excitation (1) et énérvement (1) ;

- de 2 adultes âgés de 40 et 44 ans (cas 11 et 12). Les deux cas étaient douteux. Après l'absorption de 1 mg de Champix[®], les adultes ont présenté un malaise dans un cas, des tremblements dans l'autre, survenus alors qu'une fuite de gaz était présente dans le premier cas, et 4 jours après l'exposition dans le deuxième.

3.2.2. Tentatives de suicide (n = 9)

Les tentatives de suicide comptabilisées ici concernent les ingestions volontaires de Champix[®]. Les tentatives de suicide impliquant l'ingestion d'autres spécialités que le Champix[®], alors que le patient était traité par Champix[®] sont comptabilisées au paragraphe « Accident thérapeutique » (§ 3.2.4.).

Parmi les 3 cas asymptomatiques de tentative de suicide, la DSI était connue chez 3 sujets (15 comprimés pour l'un, 20 comprimés pour les 2 autres).

Les cas symptomatiques sont rapportés dans le Tableau 3 :

- dans les cas 1 à 3, le Champix® était le seul toxique ingéré. La dose supposée ingérée (DSI) était inconnue (1), de 6 mg et 40 mg. L'absorption a induit des nausées et des vomissements, une hypotension artérielle et une angoisse / anxiété ;
- dans les cas 4 et 5, le Champix® (DSI de 7 et 20 mg) était associé à de l'aspirine dans 1 cas et à du Spifen® (ibuprofène) dans l'autre. Les symptômes pouvaient, sauf pour les tremblements, être expliqués par la prise d'aspirine ou d'AINS.

Tableau 3. Cas symptomatiques de tentative de suicide (n = 5).

| | Age | Dose Champix | Association | Symptômes | Commentaires |
|---|--------|--------------|-----------------|---|--------------|
| 1 | 15 ans | 1 mg : 40 cp | - | angoisse/anxiété, vomissements | |
| 2 | 14 ans | 1 mg : 6 cp | - | nausées, hypotension | |
| 3 | 24 ans | 1 mg : ? | - | vomissements | |
| 4 | 14 ans | 1 mg : 20 cp | aspirine, 12,5g | flou visuel, vertiges, polypnée | lié aspirine |
| 5 | 16 ans | 1 mg : 7 cp | Spifen® 6,8 g | tremblements, vomissements, douleur digestive | |

cp : comprimé ; j : jour

3.2.3. Erreurs thérapeutiques (n = 18)

Parmi les 18 cas d'erreur thérapeutique, 12 étaient asymptomatiques. Douze adultes âgés de 30 à 57 ans (médiane 39 ans) avaient par erreur :

- pris ponctuellement 1 à 5 comprimés supplémentaires (n = 8) ; la quantité absorbée durant la journée ne dépassait pas 3 mg ;
- débuté leur traitement à la posologie maximale (n = 2 ; cf. en annexe l'augmentation progressive de posologie recommandée la première semaine de traitement).

Le détail des circonstances n'était pas connu dans 2 cas.

Les 6 cas symptomatiques sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Cas symptomatiques lors d'une erreur thérapeutique (n = 6).

| | Age | Dose Champix | Association | Symptômes |
|---|--------|---|-----------------------|-----------------------------|
| 1 | 37 ans | ? | | précordialgies |
| 2 | 35 ans | 1 mg : 2 cp/prise | | céphalée |
| 3 | 51 ans | 1 mg : 2 cp/prise (9 ^e j ttt) | | nausées, trouble du sommeil |
| 4 | 31 ans | 1 mg : 2 cp/prise (15 ^e j ttt) | | nausées |
| 5 | 32 ans | 1 mg : 2 cp/prise | | vertiges, palpitations |
| 6 | 37 ans | 1 mg : 2 cp (1 ^{er} j) | Risperdal®, Dépamide® | paresthésies, éruption |

cp : comprimé ; j : jour ; ttt : traitement

Un comprimé supplémentaire de Champix®, seul médicament en cause, avait été absorbé par 4 sujets âgés de 31 à 51 ans (médiane 35 ans) ayant présenté nausées (2), céphalée, vertiges, troubles du sommeil et palpitations ; un sujet âgé de 37 ans ayant absorbé une quantité non précisée de Champix® a présenté une précordialgie.

Le dernier cas est celui d'un patient traité par Risperdal® et Dépamide®, et qui a présenté après la prise de 2 comprimés de Champix® le premier jour de son traitement une éruption cutanée et des paresthésies.

3.2.4. Accidents thérapeutiques (n = 24)

Les accidents thérapeutiques (effets indésirables médicamenteux) sont apparus dans les conditions d'utilisation régies par l'AMM. Ces 24 cas résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Résumés des cas d'accident thérapeutique (n = 24).

| | Age | Dose Champix | Association | Symptômes | Circonstances |
|----|--------|------------------------------|---|--|---|
| 1 | 38 ans | 1 : 1/j | | angoisse, anxiété | |
| 2 | 33 ans | 1 : 1 | | bradycardie, céphalée | |
| 3 | 34 ans | 1 : ? | | céphalée | |
| 4 | 30 ans | 1 : ? | | dyspnée, cyanose, érythème | |
| 5 | 29 ans | ? : 10 ^e j de ttt | | agitation, excitation, angoisse | sevrage tabac ? |
| 6 | ? | 1 : ? | | malaise, troubles du comportement, précordialgie | |
| 7 | 65 ans | 1 : 2/j 11 j | | troubles de mémoire, insomnie, céphalée, malaise | début signes cliniques j2 |
| 8 | 40 ans | 1 : 1/j 12 j | | troubles menstruels | |
| 9 | 51 ans | 1 : 1/j, 13j | | céphalée, asthénie, palpitations, troubles de l'humeur, logorrhée, paresthésie | |
| 10 | 47 ans | 1 : 1 | | tremblements | amélioration par Lexomil |
| 11 | 65 ans | 0,5 : 1/j 3j ; 2/j ce j | | tachycardie, douleur rétro sternale | imputabilité ? |
| 12 | ? | 1 : 3 mois | | asthénie, rire aux larmes, tristesse, idée suicidaire | antécédent dépression |
| 13 | 31 ans | 1 | | dépression, tentative de suicide, décès | |
| 14 | 58 ans | 1 : 1/j, 15 j | Séroplex [®] , Téralithe [®] , Nozinan [®] | confusion | rôle du Champix [®] dans le passage à l'acte |
| 15 | 37 ans | 1 : ? | Deroxat [®] | dépression, somnolence | TS : bromazépam, Stresam [®] |
| 16 | 23 ans | 1 : 1/j, 11 j | | arythmie ventriculaire (5 chocs électriques) | déjà connue, sous β-bloquant, persiste après |
| 17 | 57 ans | 1 : 1/j 2,5 m | | amnésie, céphalée, vomissement | étiologie virale à l'IRM ? |
| 18 | 48 ans | 1 : 1/j 3 sem | | syndrome grippal avec hyperthermie | imputabilité ? |
| 19 | 46 ans | 1 : ttt 3 m, stop 2 m | | rectorragie | absence de relation |
| 20 | 61 ans | 1 : 1 m, stop 12 j | | nausées, vertige, épigastralgie | sevrage ? |
| 21 | 30 ans | 1 : ? stop ? | | nausées, vomissements, épigastralgie | sevrage ? |
| 22 | 48 ans | 1 : 2/j 2 m ; stop 4 j | | blocage respiratoire, apnée | sevrage ? bilan N, douteux |
| 23 | ? | 1 : 1/j 35 j | Trileptal [®] | vertiges, hyponatrémie | douteux |
| 24 | 40 ans | ? : oubli | Lamisil [®] | tremblements | oubli |

cp : comprimé ; j : jour ; sem. : semaine ; m : mois ; ttt : traitement ; N : normal ; TS : tentative de suicide

Ces 24 cas regroupent des situations bien différentes :

- 11 sujets âgés de 29 à 65 ans (médiane 39 ans), traités par 1 à 2 mg de Champix[®] (médiane 1 mg) ont présenté comme effets indésirables (cas 1 à 11) : agitation (1), angoisse (2), anxiété (1), asthénie (1), bradycardie (1), céphalée (4), dyspnée / cyanose (1), douleur rétrosternale (1), dyspnée (1), érythème (1), excitation (1), insomnie (1), logorrhée (1), malaise (2=), palpitations (1), paresthésie (1), précordialgie (1), tachycardie (1), tremblements (1), trouble du comportement (1), trouble de mémoire (1), troubles de l'humeur (1) et troubles menstruels (1) ; dans l'un des cas avec agitation, excitation et angoisse apparues après 10 jours de traitement, les effets d'un sevrage tabagique sont évoqués (cas 5) ;

- 4 sujets ont présenté des idées suicidaires (1) ou ont fait une tentative de suicide (3), pendant un traitement par Champix[®] (cas 12 à 15) :

- dépression, somnolence et tentative de suicide (bromazépam, Stresam[®]) chez un patient âgé de 37 ans traité par Deroxat[®] et Champix[®] ;
- tristesse, idées suicidaires chez un patient d'âge non précisé, aux antécédents de dépression ;
- tentative de suicide et décès d'un sujet de 31 ans ;
- confusion chez une patiente âgée de 58 ans traitée depuis 15 jours par 1 mg/j de Champix[®] et qui a absorbé volontairement Séroplex[®], Nozinan[®] et Téralithe[®].

Le rôle favorisant du Champix[®] dans ces passages à l'acte était évoqué ;

- chez 3 patients âgés de 46, 48 et 57 ans, ayant présenté amnésie, céphalée, rectorragie, syndrome

grippal et vomissement, l'imputabilité a été discutée et le rôle du Champix[®] éliminé (cas 17 à 19). La survenue d'un épisode d'arythmie ventriculaire ayant nécessité 5 chocs électriques chez une patiente âgée de 23 ans, aux antécédents d'arythmie ventriculaire traitée par bêta-bloquant, au 11^e jour du traitement par Champix[®], a fait discuter l'éventuel rôle favorisant de ce dernier (cas 16) ;

- 3 sujets ont présenté des signes cliniques *après* l'arrêt de Champix[®] (4 jours et 12 jours après, délai inconnu dans un cas ; cas 20 à 22). Dans 2 cas (cas 20 et 21), un syndrome de sevrage au Champix[®] est suspecté. Les sujets ont présenté : nausée (2), vomissement (1), épigastralgie (2) et vertiges (1). Chez un autre sujet ayant présenté un blocage respiratoire et une apnée (cas 22), la suspicion de syndrome de sevrage est plus douteuse ;

- les 2 derniers sujets étaient traités par plusieurs spécialités. Ils ont présenté tremblement, vertiges et hyponatrémie alors qu'ils étaient traités par Trileptal[®] ou Lamisil[®] (cas 23 et 24).

4. Discussion

Quatre vingt dix sept (97) dossiers ont été recensés par les CAPTV durant une période de recueil de 15 mois. Le plus grand nombre correspond à l'exposition de patients (88,8%), alors symptomatiques dans 56,6% des cas. La sur-représentation de dossiers marseillais traduit probablement un impact particulier du marketing. Une confrontation de cette hypothèse à la répartition régionale des chiffres de ventes permettrait de la vérifier. La sur-représentation des mois de septembre à décembre 2007 n'a pas d'explication apparente. Là aussi, une confrontation du volume mensuel de ventes pourrait éclairer l'interprétation.

Les cas d'intoxication aiguë par Champix[®] ont été peu nombreux. De ce fait, peu d'informations sur la toxicité aiguë du Champix[®] peuvent être déduites à partir de ce recueil (5 tentatives de suicide, 10 intoxications accidentelles, 6 erreurs thérapeutiques symptomatiques), d'autant plus que les quantités ingérées étaient modérées (ingestion volontaire de 20 et 40 mg, ingestion accidentelle de 1 à 3 mg par des enfants). Les symptômes étaient essentiellement digestifs (nausées, vomissements) et neurologiques (angoisse / anxiété, somnolence / obnubilation, tremblements, troubles du sommeil). Un retentissement cardiocirculatoire est plus rare (palpitations, tachycardies, précordialgies).

Les plus grandes doses sans effet relevées étaient de 15, 20 et 20 mg chez les 3 adultes et de 3 mg chez les enfants.

Pour ce qui concerne les « accidents thérapeutiques », les effets indésirables médicamenteux relevés sont ceux qui figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP, cf. annexe 2).

Le risque redouté de majoration d'idées noires et de passages à l'acte trouve sa traduction dans cette série (4 cas dont 3 avec tentative de suicide dont un décès). Toutes les intoxications ont impliqué un agent autre que le Champix[®]. Si le risque de passage à l'acte est majoré, alors l'agent utilisé dans le geste suicidaire n'est pas le Champix[®].

La possibilité d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du Champix[®] a été soulevée à 3 reprises.

5. Conclusion

Une analyse des dossiers impliquant le Champix[®] durant les 15 premiers mois de sa commercialisation a été conduite rétrospectivement à partir de l'activité des CAPTV. Compte tenu du nombre très réduit d'ingestions de quantités importantes voire massives, aucune information supplémentaire sur la toxicité aiguë du Champix[®] n'a pu être produite. Les effets indésirables médicamenteux recueillis sont ceux déjà connus. Des cas de tentatives de suicide de patients traités par Champix[®], et d'éventuels syndromes de sevrage ont été relevés.

Dans ces conditions, cette surveillance est à poursuivre. Ses modalités sont à définir (mode passif ? étude prospective avec feuille de recueil de cas ?).

6. Annexes

6.1. Annexe 1. Saisine



Direction de l'Evaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques

Dr Anne CASTOT

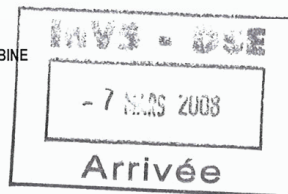
Tél. +33 (0)1 55 87 35 23

Dr Carmen KREFT-JAIS

Tél. +33 (0)1 55 87 35 33

Dossier suivi par Jean Paul FAGOT/Isabelle ROBINE

N/Réf. :



Saint-Denis, le 6 MAR. 2008

Institut de Veille Sanitaire
Département Santé Environnement
A l'attention du Secrétariat du Comité de
Coordination de toxicovigilance
12, rue du Val d'Osne
94415 St Maurice Cedex France

Monsieur le Président du Comité de
Coordination de Toxicovigilance

Objet : Tartrate de varénicline (CHAMPIX®)/ Saisine des centres antipoison

Le tartrate de varénicline est une nouvelle substance active, agoniste partiel des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine de type $\alpha 4\beta 2$, indiquée dans le sevrage tabagique chez l'adulte. Champix® doit être administré à des fumeurs motivés à l'arrêt dans le cadre d'une prise en charge globale (conseils + suivi). Administrée par voie orale, la dose recommandée est de 1 mg deux fois/jour, après une semaine d'augmentation posologique (0,5 mg une fois/jour durant les 3 premiers jours de traitement, puis 0,5 mg deux fois/jour les 4 jours suivants).

Au cours de la phase de développement clinique, le profil de sécurité d'emploi de Champix® a été évalué sur environ 4 000 sujets exposés jusqu'à 1 an. Les effets indésirables sont essentiellement des nausées (30%) apparaissant plutôt en début de traitement et n'entraînant que rarement l'arrêt du traitement. Des céphalées, des rêves anormaux, une insomnie, moins fréquents, ont également été rapportés.

En complément du PGR européen, l'Afssaps a mis en place une surveillance de pharmacovigilance renforcée avec un suivi national de pharmacovigilance

Le bilan des 6 premiers mois (330.000 traitements prescrits) a mis en évidence des risques de troubles de l'humeur, dont des comportements suicidaires, qui représentent un tiers des évènements indésirables rapportés. Une mise en garde a été ajoutée dans le RCP

C'est pourquoi, nous sollicitons le réseau des CAP-TV afin d'avoir un état des lieux des cas d'intoxications enregistrés dans la BNCI par le Champix® depuis le début de sa commercialisation en France (12 février 2007). Ces données sur un an de commercialisation viendront ainsi compléter les données de pharmacovigilance.

Le Chef de Département de la Surveillance du Pharm.
du Docteur de l'Information sur les Médicaments (INVS)

Le Dr. Anne CASTOT

6.2. Annexe 2. Principales caractéristiques de la varénicline

(Source : RCP)

La varénicline est un principe actif utilisé dans la dépendance à la nicotine.

Le plaisir tabagique se produit lors de la stimulation par la nicotine de récepteurs du système nerveux central, et plus spécialement du sous-type de récepteur nicotinique $\alpha 4\beta 2$. Cette stimulation permet la libération de dopamine dans le noyau *accumbens*.

La varénicline se lie avec une affinité et une sélectivité élevées aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, c'est-à-dire comme un composé ayant à la fois :

- une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine ;
- une activité antagoniste en présence de nicotine.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans un délai de 3-4 heures après l'administration orale. Lors de l'administration répétée, l'état d'équilibre est atteint en 4 jours. La biodisponibilité orale est très élevée. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. La varénicline se distribue dans tous les tissus en particulier le cerveau, avec un volume de distribution apparent de 415 litres. Chez les rongeurs, la varénicline passe la barrière placentaire et est excrétée dans le lait.

La varénicline est peu métabolisée, 92% du produit étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et moins de 10% étant excrétés sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures.

La dose recommandée est de 1 mg de varénicline deux fois par jour après une semaine d'augmentation de la posologie :

- de J1 à J3 : 0,5 mg une fois par jour ;
- de J4 à J7 : 0,5 mg deux fois par jour ;
- de J8 à la fin du traitement : 1 mg deux fois par jour.

La durée de traitement préconisée est de 12 semaines.

Effets indésirables

Il est rappelé que le sevrage tabagique avec ou sans traitement est associé à divers symptômes : humeur dysphorique ou dépressive, insomnie, irritabilité, frustration ou colère, anxiété, difficultés de concentration, agitation, diminution de la fréquence cardiaque, augmentation de l'appétit ou prise de poids ont été rapportés chez des patients essayant d'arrêter de fumer.

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables listés sont survenus avec une incidence supérieure à celle observée avec le placebo. Ils sont répertoriés par classe de système d'organe et par fréquence :

- très fréquent : $\geq 1/10$;
- fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$;
- peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$;
- rare : $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$.

Tableau des effets indésirables par systèmes d'organe et par fréquence décroissante

Infections et infestations

Peu fréquent Bronchite, rhinopharyngite, sinusite, infection fongique, infection virale

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent Augmentation de l'appétit

Peu fréquent Anorexie, diminution de l'appétit, polydipsie

Affections psychiatriques

Très fréquent Rêves anormaux, insomnie

Peu fréquent Panique, bradypsychie, pensées anormales, sautes d'humeur

Affections du système nerveux

Très fréquent Céphalées

Fréquent Somnolence, sensations vertigineuses, dysgueusie

Peu fréquent Tremblements, anomalie de la coordination, dysarthrie, hypertonie, agitation, dysphorie, hypoesthésie, hypogueusie, léthargie, augmentation de la libido, diminution de la libido

Affections cardiaques

Peu fréquent Fibrillation auriculaire, palpitations

Affections oculaires

Peu fréquent Scotome, décoloration sclérale, douleur oculaire, mydriase, photophobie, myopie, augmentation des larmes

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent Acouphènes

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent Dyspnée, toux, enrouement, douleurs pharyngo-laryngiennes, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires, congestion des sinus, écoulement dans l'arrière-nez, rhinorrhée, ronflement

Affections gastro-intestinales

Très fréquent Nausées

Fréquent Vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, gêne gastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale

Peu fréquent Hématémèse, émission de selles sanglantes, gastrite, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, modification du transit intestinal, fèces anormales, éructation, stomatite aphteuse, douleur gingivale, langue chargée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent Eruption généralisée, érythème, prurit, acné, hyperhydrose, sueurs nocturnes

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent Raideur articulaire, spasmes musculaires, douleur de la paroi thoracique, syndrome de Tietze

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent Glycosurie, nycturie, polyurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent Ménorragie, leucorrhée, dysfonction sexuelle

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent Fatigue

Peu fréquent Gêne thoracique, douleur thoracique, pyrexie, sensation de froid, asthénie, trouble du rythme circadien du sommeil, malaise, kyste

Investigations

Peu fréquent Augmentation de la pression artérielle, sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme, augmentation de la fréquence cardiaque, perturbation du bilan hépatique, diminution du nombre de plaquettes, prise de poids, anomalie du sperme, augmentation

6.3. Annexe 3. Tableau des cas

| centre | date | circ | age | dose | autres spécialités | symptômes | commentaires |
|----------|----------|------|------------------|------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| Angers | 15/07/07 | Acc | 4,5 | 1 : 2 | Doliprane [®] , Voltarène [®] | | doute + |
| | 21/09/07 | Acc | 2,5 | 1 : 2 | | | doute ++ |
| | 27/10/07 | Acc | 5 | 0,5 : 1 | | | |
| | 17/11/07 | Acc | 7 | 1 : 2 : ? | | vomissements, nausées, somnolence puis énérvée, pâleur | |
| | 17/11/07 | AT | 23 | 1 : 1/j, 11 j | | arythmie ventriculaire (5 chocs électriques) | arythmie connue, sous B-bloq. |
| | 10/02/08 | TS | 35 | 1 : 20 | | | |
| | 29/02/08 | AT | 51 | 1 : 1/j, 13 j | | céphalée, asthénie, palpitations, troubles humeur, logorrhée, paresthésie | tabac 1p/j |
| | 04/03/08 | TS | 58 | 1 : 1/j, 15 j | Seroplex [®] , Nozinan [®] , Téralithe [®] | confusion | facteurs favorisants ? |
| | 07/04/08 | ET | 45 | 1 : 2 | | | |
| Bordeaux | ? | AT | 48 | 1 : 1/j 3 sem | | syndrome grippal, hyperthermie | |
| | ? | Acc | 1,5 | 1 : 1 | | | |
| | ? | ? | 39 | 1 : 1/j 6 sem | | | |
| | ? | ET | 37 | ? | | angine de poitrine | |
| | ? | Acc | 61 | 1 : 2 au lieu d'1 | Cystine B6 [®] | | |
| | 08/11/07 | Acc | 2 | 0,5 : 1 | Vagostabyl [®] (1) | | |
| Lille | 29/01/08 | AT | 33 | 1 : 1 | | bradycardie, céphalée | |
| | 01/04/08 | ET | 38 | 0,5 : 6 | | | |
| | 18/02/07 | Acc | 2,2 | 3 : 3 cp | | | |
| | 01/04/07 | Acc | 3 | 1 : 1 | | | |
| | 01/04/07 | TS | 24 | ? : 1 | | vomissements | |
| | 02/09/07 | Acc | 3 | 1 : 2 | | | |
| Lyon | 17/09/07 | Acc | 39 | 1 : 2 | | | |
| | 23/09/07 | ET | 38 | 0,5 : 2 | | | |
| | 24/12/07 | AT | 40 | ? oubli | Lamisil [®] | tremblements | oubli |
| | 12/02/08 | TS | 16 | 1 : 7 | Spifen [®] 6,8 g | tremblements, vomissements, douleur digestive | |
| | 03/04/08 | Acc | 5 | 1 : 1 | | vomissement somnolence | |
| | 27/07/07 | AT | ? | 1 : 1/j 35 j | Trileptal [®] | vertiges, hyponatrémie | douteux |
| Lyon | 04/08/07 | ET | 45 | 1 : 2, 1 ^{er} jour de ttt | | | |
| | 09/08/07 | ET | 37 | 1 : 2, 1 ^{er} jour de ttt | Risperdal [®] , Dépamide [®] | paresthésies, éruption | |
| | 24/08/07 | info | - | - | | | |
| | 10/09/07 | Acc | 3 | 1 : 3 | | vomissements | |
| | 06/11/07 | info | - | - | | | |
| | 24/11/07 | info | - | - | | | |
| | 27/11/07 | TS | 14 | 1 : 20 | aspirine 12,5 g | flou visuel, vertiges, polypnée | lié à aspirine |
| | 22/12/07 | AT | ? | 1 : 3 mois | | asthénie, passage du rire aux larmes, tristesse, idée suicidaire | antécédent dépression |
| 19/01/08 | AT | 40 | 1 : 1/j 12 j | | troubles menstruels | | |
| 11/02/08 | ET | 31 | 1 : 2 ; 2/j 15 j | | nausées | | |
| 28/03/08 | ET | 38 | 0,5 : 2 cp | | | | |

Tableau des cas (suite)

| centre | date | circ | age | dose | autres spécialités | symptômes | commentaires |
|-----------|----------|------|-----------------------|-------------------------|---|---|----------------------------|
| Marseille | 01/02/07 | info | - | - | | | |
| | 25/03/07 | AT | 38 | 1 : 1/j | | angoisse, anxiété | |
| | 07/06/07 | AT | 30 | 1 : ? | | dyspnée, cyanose, érythème | |
| | 26/03/08 | Acc | 2 | 1 : ¼ cp | | | |
| | 12/06/07 | ET | 30 | 1 : 2 cp (ttt 2 mois) | | | |
| | 23/06/07 | Acc | 1,5 | 1 : ? | | tachycardie | doute |
| | 31/08/07 | AT | 65 | 0,5 : 1/j 3j ; 2/j ce j | | tachycardie, douleur rétro sternale | imputabilité ? |
| | 24/08/07 | ET | ? | 1 : 2 à la fois | | | |
| | 04/09/07 | AT | 47 | 1 : 1 | | tremblements | amélioration avec Lexomil |
| | 05/09/07 | info | - | - | | | |
| | 26/09/07 | ET | 35 | 1 : 2 | | céphalée | |
| | 04/10/07 | AT | ? | 1 : ? | | malaise, trouble du comportement, précordialgie | |
| | 08/10/07 | AT | 61 | 1 : 1 m, stop 12 j | | nausées, vertiges, épigastralgie | sevrage ? |
| | 11/10/07 | info | - | - | | | |
| | 14/10/07 | ET | 57 | 1 : 2 cp | | | |
| | 15/10/07 | info | - | - | | | |
| | 20/10/07 | AT | 46 | 1 : ttt 3 m, stop 2 m | | rectorragie | sans relation |
| | 30/10/07 | ET | 51 | 1 : 2 cp ; 2/j 9 j | | nausées, trouble du sommeil | |
| | 30/10/07 | Acc | 2,4 | 1 : 2 cp | | | |
| | 03/12/07 | TS | 14 | 1 : 6 cp | | nausées, hypotension artérielle | |
| 05/12/07 | Acc | 2 | 1 : 1 | | | | |
| 18/12/07 | Acc | 2 | 0,5 : 1 | | vomissements, agitation, excitation | | |
| 20/12/07 | AT | 31 | 1 : ? | | dépression, tentative de suicide, décès | | |
| 28/12/07 | AT | 34 | 1 : ? | | céphalée | | |
| 12/01/08 | ET | 40 | 1 : 2 cp | | | | |
| 15/01/08 | info | - | - | | | | |
| Nancy | 18/02/07 | Acc | 2,3 | 1 : 3 cp | | vomissements provoqués | |
| | 05/06/07 | info | - | - | | | |
| | 14/08/07 | AT | 57 | 1 : 1/j 2,5 m | | amnésie, céphalée, vomissements | étiologie virale à l'IRM ? |
| | 30/08/07 | info | ? | 0,5 : oubli | | | |
| | 24/10/07 | ET | 47 | 1 : 3 cp | | | |
| | 13/11/07 | AT | 29 | ttt 10 j | | agitation, excitation, angoisse | sevrage tabac ? |
| | 02/02/08 | Acc | 1,25 | 0,5 : sucé | | | |
| 15/03/08 | info | - | - | | | | |
| Paris | 10/05/07 | Acc | 3 | 1 : 1 | | vomissements | |
| | 15/06/07 | Acc | 2 | 1 : 1 | | somnolence, obnubilation | |
| | 19/09/07 | ET | 32 | 1 : 3 cp ce jour | | vertiges, palpitations | |
| | 21/09/07 | AT | 65 | 1 : 2/j 11 j | | trouble de mémoire, insomnie, céphalée, malaise | début des signes à j2 |
| | 23/11/07 | Acc | 2 | 0,5 : 1 | | | |
| | 29/11/07 | Acc | 40 | 1 : ttt | | malaise | fuite gaz |
| 12/01/08 | AT | 48 | 1 : 2/j 2 m, stop 4 j | | blocage respiratoire, apnée | sevrage ? bilan N, douteux | |

Tableau des cas (suite)

| centre | date | circ | age | dose | autres spécialités | symptômes | commentaires |
|---------------|-------------|-------------|------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| | 10/02/07 | TS | 35 | 1 : 20 cp | | | créatinine, enzymes N |
| | 21/03/07 | AT | 30 | 1 : ? stop ? | | | sevrage ? |
| | 16/09/07 | Acc | 28 | 1 : 2 cp | | nausées, vomissements, épigastralgie | |
| Rennes | 09/10/07 | TS | 44 | 1 : 2 ou 14 cp | | | |
| | 06/10/07 | Acc | 2,5 | 1 : 3 cp | | | |
| | 03/11/07 | Acc | 3 | 1 : 1 cp | | cauchemar | |
| | 15/12/07 | Acc | 1,8 | 1 : 1 cp | | | |
| | 09/01/08 | info | - | - | | | |
| | 01/02/07 | AT | 37 | 1 : ? | Deroxat® | dépression, somnolence | TS : bromazépam, Stiresam® |
| | 12/06/07 | ET | ? | 1 : 2 cp /j, 4 j | | | |
| Strasbourg | 05/10/07 | Acc | 2 | 1 : 1 | | vomissements | |
| | 15/04/08 | TS | ? | 1 : 15 cp | | | canular |
| | 14/03/07 | info | - | - | | | |
| | 11/06/07 | TS | 15 | 1 : 40 cp | | angoisse / anxiété, vomissements | |
| | 19/07/07 | Acc | 44 | 1 : 1cp/4 post expo | | tremblements | |
| Toulouse | 08/11/07 | Acc | 2 | 0,5 : 1 | Vagostabyl® 1 | | |
| | 08/11/07 | ET | 37 | 1 : 0 | Xyzall® 1 | | comprimé retrouvé |
| | 29/01/08 | Acc | 4 | 1 : 0 | | | |