

# **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

## **Rimonabant - Plan de gestion des risques suivi renforcé – volet Toxicovigilance**

### **Bilan à 1 an de commercialisation**

**Rapport 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 : l'ensemble du groupe de travail Médicaments, 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

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1. CONTEXTE</b> .....	<b>5</b>
<b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>5</b>
<b>3. RÉSULTATS</b> .....	<b>6</b>
3.1. FICHES DU RECUEIL PROSPECTIF.....	6
3.2. INTERROGATION DES BASES DU RESEAU DE TOXICOVIGILANCE .....	6
<b>4. DISCUSSION</b> .....	<b>8</b>
4.1. DISCUSSION DES RESULTATS .....	8
4.2. ANALYSE DES INFORMATIONS CONTENUES DANS LES PSURS .....	8
4.3. EVOLUTION DE LA REFLEXION SUR LES POINTS LAISSES EN SUSPENS.....	9
<b>5. CONCLUSION</b> .....	<b>9</b>
<b>6. ANNEXES</b> .....	<b>10</b>
6.1. ANNEXE 1 : ENQUETE PROSPECTIVE .....	10
6.2. ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE .....	12
6.3. ANNEXE 3 : TABLEAU DES CAS.....	13
6.4. ANNEXE 4 : CAS DE SURDOSAGE REPORTES DANS LES PSURS.....	14

## PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
BNCI	: Base nationale des cas d'intoxication
BNPC	: Base nationale des produits et compositions
CAPTIV	: Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: Comité de coordination de la toxicovigilance
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
GT	: Groupe de travail
PGR	: Plan de gestion de risque
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit

## Résumé

**Objectifs.** Le rimonabant appartient à une nouvelle classe pharmacologique, les inhibiteurs sélectifs des récepteurs des cannabinoïdes. Il est commercialisé depuis le 29 mars 2007, dans le traitement de l'obésité. Les effets secondaires semblent être dominés par des troubles neuropsychiques, en particulier dépression et passage à l'acte suicidaire. C'est dans ce contexte qu'un plan de gestion des risques a été mis en place. Le suivi de toxicovigilance a été confié au Comité de coordination de Toxicovigilance.

L'objectif de cette étude est d'analyser les intoxications par rimonabant un an après le début de sa commercialisation.

**Matériel et méthodes.** Étude rétrospective conduite entre le 1<sup>er</sup> avril 2007 et le 15 avril 2008. L'interrogation des systèmes d'information des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) a permis de recenser les dossiers dans lesquels le rimonabant 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.** Trente six dossiers (médiane 2/mois) mentionnaient la présence de rimonabant, parmi lesquels 29 correspondaient à une exposition et 20 rapportaient des symptômes. Les expositions sans symptômes n'ont pas permis d'approcher la plus grande dose sans effet, la plupart des doses étant comprises entre 20 et 40 mg. Parmi les expositions symptomatiques :

- aucune tentative de suicide impliquant une DSI dépassant 100 mg (5 comprimés) n'a été recensée. La seule tentative de suicide avec le rimonabant pris seul est restée asymptomatique ;

- 4 intoxications accidentelles intéressaient un enfant ; chez l'un d'entre eux, les symptômes pouvaient être expliqués par la prise concomitante d'un autre médicament ; parmi les 3 autres, l'un avait des vomissements (10 mg), un autre présentait vomissements, somnolence et obnubilation (80 mg), et le dernier âgé de 10 mois a présenté, entre la 4<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> heure après l'ingestion de 10 mg, plusieurs épisodes brefs mêlant pâleur, tremblements des lèvres et clonies du menton ;

- 3 erreurs thérapeutiques concernaient des sujets âgés de 50 à 70 ans ayant pris 40 à 60 mg de rimonabant ; ils présentaient nausées, céphalées, vertiges, trouble de la mémoire, tremblements, acouphènes, confusion et asthénie ;

- 8 effets indésirables sont survenus à la suite de la prise de 20 mg de rimonabant par des sujets âgés de 30 à 69 ans qui présentaient vomissements, douleurs abdominales, malaises, vertiges, céphalées, angoisse, tremblements, troubles du sommeil, perte de connaissance et myalgies.

**Discussion.** Du fait du faible nombre de cas et des doses ingérées faibles, il n'a pas été possible de préciser la toxicité aiguë du rimonabant. La seule observation remarquable est celle du garçon de 10 mois qui a présenté un possible équivalent convulsif.

Aucune intoxication aiguë humaine par rimonabant n'a été publiée. Les 3 Periodic Safety Update Reports (PSUR) concernant la période de juin 2006 à décembre 2007 n'ont pas permis de retrouver d'intoxication volontaire par rimonabant ; un total de 15 expositions a été recensé.

Dans un cas, un enfant de 23 mois, épileptique traité, a présenté une crise convulsive et un coma après l'absorption de 160 mg de rimonabant. Ce cas et le possible équivalent convulsif identifié dans cette étude sont à rapprocher des quelques cas de convulsion observés au cours des essais cliniques et des études chez l'animal.

Les autres cas avaient absorbé 40 à 60 mg de rimonabant par jour, pendant un jour à plusieurs semaines, avec le plus souvent des effets proches des effets indésirables.

**Conclusion.** Le faible nombre d'exposition et les doses faibles n'ont pas permis de préciser la toxicité aiguë du rimonabant. L'attention a cependant été attirée par la survenue d'un possible équivalent convulsif chez un nourrisson ; ce cas recoupe certaines informations des études précliniques et expérimentales. Pour ces raisons, il est recommandé de poursuivre la surveillance renforcée.

# 1. Contexte

Le rimonabant appartient à une nouvelle classe pharmacologique, les inhibiteurs sélectifs des récepteurs des cannabinoïdes. Il est commercialisé sous le nom de spécialité Acomplia® depuis le 29 mars 2007, dans les indications suivantes :

« Traitement des patients obèses (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>) ou en surpoids (IMC supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup>) avec facteurs de risque associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique. »

Les effets secondaires apparus lors des études humaines sont banals (nausées, vomissements, diarrhées, augmentation du nombre de selles, anxiété, sensations vertigineuses, insomnie, troubles de l'humeur, dépression) et pour la plupart dose-dépendants. Le risque principal semble dominé par les troubles neuropsychiques, en particulier de dépression et de passage à l'acte suicidaire ; quelques cas de convulsions et de manifestations psychiatriques aiguës ont été notifiés lors des études cliniques [données du laboratoire].

Les études de toxicité aiguë chez l'animal ont attiré l'attention sur les risques de convulsions, d'augmentation très modérée de l'activité des transaminases et de malformation congénitale (observée sur une seule espèce, le lapin, à des doses toxiques pour la mère).

C'est dans ce contexte de nouvelle spécialité :

- appartenant à une nouvelle classe pharmacologique, pour laquelle le risque toxique aigu comme le risque d'effet indésirable ne sont pas bien appréhendés (risque neuropsychiatrique mal défini),
- proposée dans des indications dans lesquelles des dérives sont possibles,

qu'un plan de gestion des risques (PGR) a été mis en place. Son volet « suivi renforcé de toxicovigilance » a été confié au Comité de coordination de Toxicovigilance (CCTV), précisément à son groupe de travail « Médicaments », le centre de toxicovigilance (CTV) de Grenoble en assurant le pilotage. De la même façon, le pilotage du « suivi renforcé de pharmacovigilance » a été confié au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble.

Un document destiné aux centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) a fait le point des connaissances sur la toxicité du rimonabant. Ce document comportait une aide à la prise en charge des intoxications par le rimonabant et un protocole d'enquête accompagné d'une feuille de recueil (protocole et questionnaire sont joints en annexe 1). Les critères d'inclusion de l'enquête étaient les suivants :

Suspicion d'intoxication aiguë par rimonabant seul ou associé à un autre toxique, quel que soit le contexte de survenue (tentative de suicide, erreur thérapeutique, prise accidentelle par l'enfant, accident indéterminé), déclarée à l'un des centres antipoison :

- à partir de 100 mg (5 comprimés) chez l'adulte ;
- quelle que soit la quantité déglutie chez l'enfant.

Le protocole d'enquête prévoyait un bilan à un an. L'objectif de ce rapport est de présenter ce bilan.

## 2. Matériel et méthodes

Les fiches de recueil retournées par les CAPTV ont été analysées. Du fait de leur nombre peu élevé, et pour en contrôler l'exhaustivité, une interrogation du système d'information commun des CAPTV (Sicap) et de Ciguë (Lille) a été réalisée sur la période 1<sup>er</sup> avril 2007 – 16 avril 2008 pour 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 le rimonabant ;
- circonstances de l'exposition :
  - o accidentelle (Acc.) ;

- accident thérapeutique (AT, = effet indésirable médicamenteux, les conditions d'utilisation respectant le cadre défini par l'AMM) ;
- erreur thérapeutique (ET, = erreur d'utilisation (répétition de prise...) hors du cadre défini par l'AMM) ;
- tentative de suicide (TS) ;
- âge et classes d'âge : 1-4 ans, 5-9 ans, puis par tranches de 10 ans (10-19 ans, 20-29 ans...) ;
- dose supposée ingérée ;
- symptômes.

### 3. Résultats

#### 3.1. Fiches du recueil prospectif

Sept fiches sont parvenues, dont 2 faisaient partie de la définition de cas, et concernaient des enfants ; les autres concernaient des « accidents thérapeutiques » et des « erreurs thérapeutiques ». Elles sont signalées par un astérisque dans le tableau des cas, annexe 3.

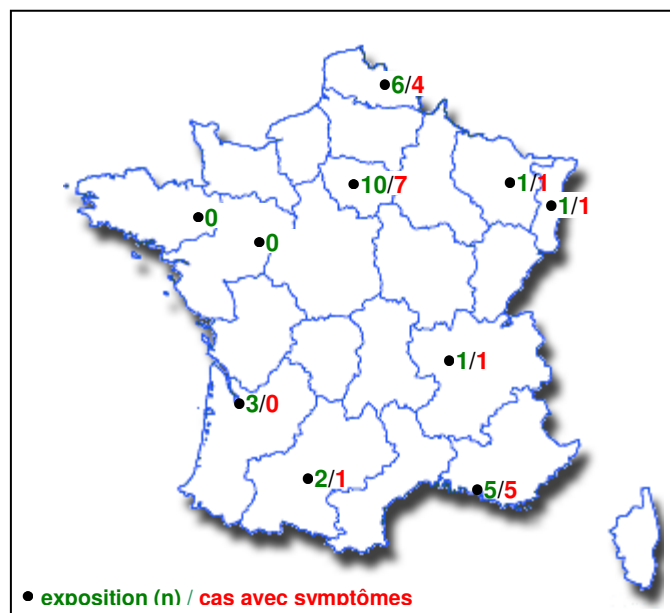
#### 3.2. Interrogation des bases du réseau de toxicovigilance

Dix CAPTV ont participé à l'étude. Trente six dossiers mentionnaient la présence de rimonabant comme agent impliqué, parmi lesquels :

- 29 correspondaient à une exposition ;
- 20 étaient symptomatiques.

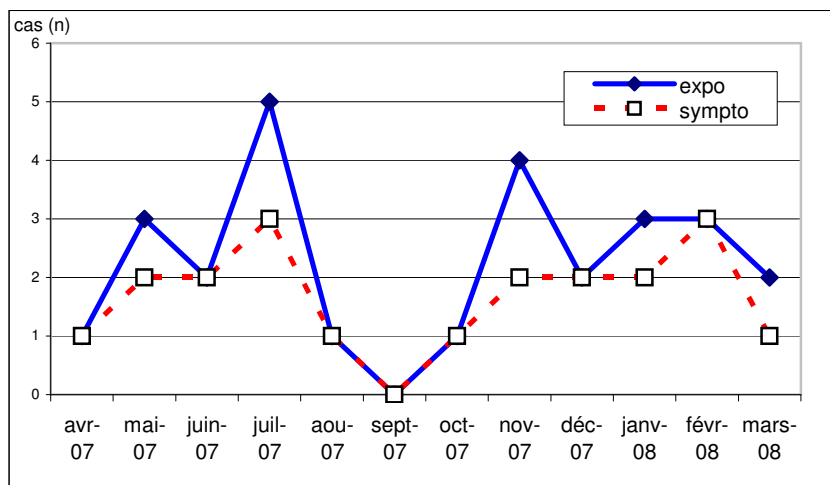
Ils sont répartis par centres Figure 1 et par mois Figure 2.

Figure 1. Répartition des cas d'exposition par centres selon le type de demande.



Les cas d'exposition symptomatiques ou non sont principalement recensés par les centres de Lille, Marseille et Paris (21/29 expositions ; 16/20 expositions symptomatiques).

Figure 2. Répartition des cas d'exposition par mois et selon le type de demande



La répartition mensuelle des cas d'exposition symptomatiques ou non ne paraît pas montrer de particularités, la valeur du mois de septembre pouvant correspondre aux fluctuations aléatoires. Les résumés de dossiers sont reportés sous forme d'un tableau en Annexe 3. La synthèse des cas symptomatiques est présentée dans le tableau 1, stratifiée selon la présence ou non d'autres agents associés et les circonstances.

Le cas d'une femme de 23 ans présentant une asthénie, des vertiges et une augmentation des transaminases (ASAT à 130 UI/L) apparus 6 jours après la prise de 1 comprimé par jour pendant 2 semaines, et ayant fait discuter un syndrome de sevrage, n'est pas mentionné dans ce tableau.

Tableau 1. Résumés des observations de cas d'exposition symptomatique au rimonabant

Acomplia®	Circ.	Age	Dose (cp.)	Symptômes	
<b>seul</b>					
	Acc.	10 mois	1	pâleur importante, tremblements des lèvres, clonies du menton quelques secondes, de H4 à H7 post prise	
		1-4 ans	2	vomissement	
			8	somnolence / obnubilation, vomissements, asthénie	
	20-29 ans	inc.		asthénie, vomissements	
	30-39 ans	1		douleur abdominale	
	40-49 ans	1		douleur abdominale	
		1		perte de connaissance	
	AT	50-59 ans	1		tremblements, troubles du sommeil
			2		céphalées, nausées, tremblement, vertiges
		60-69 ans	1		myalgies
1			vomissements, douleur abdominale, somnolence, vertiges		
inc.	1			angoisse, malaise	
				malaise, vertiges, courbatures, pollakiurie (grippe)	
ET	60-69 ans	2		acouphène, confusion, troubles de la mémoire	
		3		céphalées, asthénie	
<b>associé</b>					
Xanax®, 0,75 mg	Acc.	4 ans	?	céphalées, somnolence, ataxie, troubles de l'équilibre	
Glucovance®, Tahor®, Cotareg®			inc.	céphalées, paresthésies	
Glucovance®	AT	50-59 ans	inc.	nausées, vertiges	
metformine			inc.	acidose métabolique, IRA, rhabdomyolyse	
Lexomil®	TS	60-69 ans	inc.	coma	

acc. : accidentelle ; AT : accident thérapeutique ; circ. : circonstances ; cp. : comprimé ; ET : erreur thérapeutique ; inc. :

inconnue ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; TS : tentative de suicide  
De ces résultats, on peut retenir :

1. Aucune tentative de suicide impliquant avec certitude une dose supposée ingérée (DSI) d'Acomplia dépassant les 5 comprimés (100 mg) correspondant aux critères d'inclusion de l'étude prospective n'a été recensée. Une tentative de suicide médicamenteuse a été rapportée dans laquelle la DSI des différentes spécialités dont Acomplia était inconnue ; l'intoxiquée est restée asymptomatique. Dans une autre tentative de suicide, la DSI d'Acomplia est elle aussi inconnue ; le coma présenté pouvait être expliqué par la prise de bromazépam par une personne âgée de 69 ans.

2. Quatre cas d'intoxication intéressaient un enfant :

- chez un enfant de 4 ans, la symptomatologie (céphalées, somnolence, ataxie, troubles de l'équilibre) pouvait être expliquée par la prise concomitante d'alprazolam (0,75 mg).

Parmi les 3 enfants qui avaient accidentellement ingéré du rimonabant seul :

- dans un cas, la prise de 1 comprimé a été suivie de vomissements ;

- dans un cas, la DSI était de 8 comprimés et la symptomatologie comprenait vomissements, somnolence et obnubilation ;

- un petit garçon, âgé de 10 mois, avait ingéré 1 comprimé ; il a ensuite présenté, entre la 4<sup>e</sup> heure et la 7<sup>e</sup> heure après la prise, des épisodes de quelques secondes mêlant pâleur, tremblements des lèvres et clonies du menton.

3. Trois cas concernaient une erreur thérapeutique (prise répétée de comprimé, lors d'un oubli de la prise précédente, prise de comprimés hors du cadre de l'AMM...), correspondant à l'ingestion de 2 à 3 comprimés d'Acomplia par des sujets âgés de 50 à 70 ans avec comme symptômes : nausées, céphalées (2), vertiges, trouble de la mémoire, tremblements, acouphènes, confusion et asthénie.

4. Dans 8 cas, il s'agissait d'un effet indésirable (« accident thérapeutique », survenant lors de la prescription dans le cadre de l'AMM) à la suite de la prise d'un seul comprimé d'Acomplia, par des personnes âgées de 30 à 69 ans avec comme symptômes : vomissements, douleurs abdominales (3), malaises (2), vertiges (2), céphalées, angoisse, tremblements, troubles du sommeil, perte de connaissance, myalgies.

5. Dans un cas, l'hypoglycémiant associé (metformine) pouvait expliquer la totalité de la symptomatologie présentée (acidose lactique sévère).

Les cas d'exposition non symptomatiques ont été analysés pour tenter d'approcher le niveau de la plus grande dose supposée ingérée qui ne s'est pas accompagnée d'effet, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte. Comme la plupart des expositions sont comprises entre 1 et 2 comprimés, aucune conclusion ne peut en être tirée.

## 4. Discussion

### 4.1. Discussion des résultats

A partir de ce recueil, il n'est pas possible à ce jour, du fait du faible nombre de cas, de préciser la toxicité aiguë du rimonabant. La seule observation notable est celle du petit garçon de 10 mois qui a présenté un possible équivalent convulsif, mal documenté, après l'absorption de 20 mg de rimonabant.

Aucune publication relatant une intoxication aiguë humaine par rimonabant n'a été identifiée dans PubMed (mots clés : rimonabant, Acomplia<sup>®</sup>, Zimulti<sup>®</sup>, poisoning).

### 4.2. Analyse des informations contenues dans les PSURs

Les 3 PSURs (Periodic Safety Update Reports) concernant la période de juin 2006 à décembre 2007 ne permettent pas de retrouver d'intoxication médicamenteuse volontaire par rimonabant. Un total de 15 cas est recensé (Annexe 4).

Dans un cas, un enfant de 23 mois a absorbé 8 comprimés (160 mg) et a présenté une crise convulsive et un coma (alors qu'il était traité par anticonvulsivant). Il n'a pas présenté de séquelle.

Les autres cas concernant la prise de 2 à 3 comprimés par jour, pendant une durée de 1 jour à plusieurs semaines avec comme conséquences cliniques (non systématiques) des effets le plus



souvent proches des effets indésirables survenant à dose thérapeutique.

Ce cas de convulsions, recensé dans l'un des PSUR et le possible équivalent convulsif rapporté au réseau de toxicovigilance ne sont pas les premières notifications de ce type : quelques cas de convulsion ont été observés au cours des essais cliniques : la survenue de convulsions toniques avait été notée lors des études expérimentales chez la souris (per os, à partir 10 de mg/kg/j, 5j), chez le rat (à partir de 6 mg/kg/j chez la femelle) et le singe (à partir de 12 mg/kg/j), mais pas chez le chien ou le lapin [données du laboratoire].

#### **4.3. Evolution de la réflexion sur les points laissés en suspens**

##### *Grossesse*

Le cas du rimonabant n'a pas été envisagé par le groupe de travail grossesse de l'Afssaps. D'après les avis pris (notamment Thierry Vial, CRPV Lyon), la survenue d'une tentative de suicide par rimonabant pendant la grossesse ne semble pas justifier de mesures particulières :

- chez l'animal, les malformations ne sont survenues que pour une seule espèce (le lapin), à des doses qui étaient toxiques pour la mère ;
- la circonstance elle-même (caractère ponctuel d'une tentative de suicide) rend peu probable la coïncidence avec la fenêtre de vulnérabilité de l'effet, si ce dernier existe ;
- il n'y a donc pas beaucoup de raisons de rajouter une échographie supplémentaire, mais cet événement est une justification supplémentaire de la réalisation de l'échographie morphologique de la 22<sup>e</sup> semaine (elle est systématique) ; en cas d'exposition à un stade précoce de la grossesse, une échographie morphologique pourrait être couplée à l'échographie de datation de la 12<sup>e</sup> semaine pour peu que les compétences locales le permettent.

##### *Dosage*

La réflexion autour du dosage du rimonabant dans le sang des intoxiqués et de ses aspects logistiques a été interrompue du fait :

- de la faible occurrence du nombre d'intoxications répondant aux critères d'inclusion ;
- des changements répétés des personnes en charge du projet à Sanofi, ce qui semble avoir stoppé les avancées (externalisation par Sanofi du dosage, aspects financiers de la collecte des échantillons) ;
- des aspects juridiques de cette investigation, non résolus actuellement (étude observationnelle ou interventionnelle) dans le cas du rimonabant, ni dans le cadre plus général d'un plan de gestion de risque, notamment à la suite de la parution des décrets d'application en août 2007 de la loi bio éthique.

## **5. Conclusion**

La surveillance renforcée des intoxications par rimonabant par le dispositif de toxicovigilance a montré un faible nombre de cas d'exposition. Aucune intoxication à dose élevée ou massive n'a été rapportée. L'attention est cependant attirée par la survenue d'un équivalent convulsif peu documenté après l'ingestion accidentelle de 20 mg de rimonabant par un enfant de 10 mois, qui recoupe un autre cas (enfant de 23 mois, absorption de 160 mg) relevé dans l'un des rapports périodique de surveillance produit par le laboratoire.

Compte tenu du faible nombre de cas d'intoxication par rimonabant et du manque d'information conséquent, il est recommandé de poursuivre le volet toxicovigilance de cette surveillance renforcée et d'élargir les critères d'inclusion de l'étude prospective à l'ensemble des dossiers dans lesquels le rimonabant est impliqué.

## 6. Annexes

### 6.1. Annexe 1 : enquête prospective

#### Objectifs

Evaluer la toxicité aiguë du rimonabant, les conditions d'apparition de cette toxicité (et éventuellement les écarts à l'AMM) par un suivi prospectif des cas d'intoxication volontaire ou accidentelle, à l'exclusion des effets indésirables entrant dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance confié au CRPV de Grenoble.

L'éventuelle majoration du risque de passage à l'acte, favorisée par ce médicament, ne pourra pas être prise spécifiquement en compte dans cette étude.

#### Matériel et méthode

##### - Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective multicentrique des cas d'intoxication accidentelle et volontaire par Acomplia®, survenus depuis la mise sur le marché (29 mars 2007).

##### - Définition de cas

Suspicion d'intoxication aiguë par rimonabant seul ou associé à un autre toxique, quel que soit le contexte de survenue (tentative de suicide, erreur thérapeutique, prise accidentelle par l'enfant, accident indéterminé), déclarée à l'un des centres antipoison :

- à partir de 100 mg (5 comprimés) chez l'adulte ;
- quelle que soit la quantité déglutée chez l'enfant.

Les dossiers sans exposition (demande de renseignement, simple contact buccal) sont exclus.

##### - Plan d'analyse

###### Toxicité aiguë

L'objectif est de pouvoir réaliser une analyse :

- des dossiers d'intoxications « pures » par rimonabant avec une identification des symptômes de l'intoxication, de la plus grande dose sans effet toxique, de la plus petite dose produisant un effet toxique, d'éventuelles populations sensibles (épilepsie...) ;
- des dossiers d'intoxications dans lesquels plusieurs substances sont impliquées dans le but de rechercher d'éventuelles interactions liées à une prise concomitante.

Compte tenu du potentiel d'accumulation (demi-vie longue), analyse séparée de l'intoxication chez un sujet « naïf » et chez un sujet traité au long court.

###### Risque de passage à l'acte

Comme indicateur indirect, la mesure du délai entre le début du traitement et la date du passage à l'acte a été proposée. La mesure de l'incidence des intoxications volontaires par Acomplia® rapportée au volume de vente (boîte/mois de traitement) pourra être réalisée.

##### - Données recueillies

Elles comprennent les informations d'identification du centre antipoison et de l'intoxiqué, les caractéristiques de l'intoxiqué (âge, sexe, antécédents, traitements en cours), l'exposition et les circonstances de l'exposition, et les données cliniques et paracliniques (symptômes, biologie, traitement et évolution).

Pour mesurer l'adéquation à l'indication figurant dans l'AMM, le poids et la taille de l'intoxiqué sont renseignés (calcul de l'IMC), tout comme l'existence d'antécédents de diabète de type II, d'une dyslipidémie et d'hypertension artérielle.

Sont particulièrement renseignés la recherche d'antécédents de dépression, d'un traitement antidépresseurs en cours, de tentatives de suicide, d'une prise associée de toxiques (traitement au long court, prise aiguë concomitante d'alcool, de médicaments voire de cannabis), la recherche d'équivalents convulsifs chez l'enfant ou de stigmates de convulsions chez l'adulte, le dosage de l'activité des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT à l'admission et à la sortie).

Les caractéristiques sont résumées dans le tableau suivant.

Items	Commentaires
Centre, numéro de dossier, date appel	
Nom de l'enquêteur	éventuel besoin d'informations complémentaires
Date et heure de l'intoxication	
Nom (3 premières lettres), prénom (initiale) de l'intoxiqué	détection de doublon
Age, sexe	
Poids, taille	calcul IMC ; respect indication
Antécédents :	
- diabète, HTA, dyslipidémie	respect indication
- dépression, tentatives de suicide	respect indication, rôle potentiel,
- épilepsie	rôle potentiel
Traitement en cours :	
- antidépresseurs	respect indication
- alcools, médicaments abaissant le seuil épileptogène	rôle potentiel
- inhibiteur du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, téliithromycine, néfazodone...)	respect indication, rôle potentiel
- Acomplia® (prescription à l'intoxiqué ? depuis quand)	
Circonstances	en particulier intoxication aiguë d'un sujet traité
- Acomplia®, DSI	
- autres toxiques, DSI (en particulier ceux abaissant le seuil épileptogène, autres anorexigènes, cannabis)	rôle potentiel, interaction
Signes cliniques (critères objectifs, délai ingestion signes, évolution), en particulier troubles psychiatriques aigus (agitation, confusion), convulsions / équivalent convulsif chez l'enfant	
Signes biologiques (critères objectifs, délai ingestion signes, évolution), en particulier ASAT/ALAT, mais aussi créatininémie, NFS	
Traitement, lieu de traitement	
Evolution	
Imputabilité du rimonabant	exclue, douteuse, possible, probable, certaine

## Déroulement de l'enquête

Le protocole et le questionnaire d'enquête sont diffusés à l'ensemble des contacts.

### - *Contacts et fonctions*

- CCTV – GT médicament : coordination + validation de l'étude, transmission des données à l'Afssaps (remontée des cas d'intoxication graves)
- CTV de Grenoble : recueil, saisie des données, rédaction du rapport
- CAPTV : fournisseurs de données
- CRPV : fournisseurs de données / échanges de données
- Afssaps : réception des cas d'intoxication graves
- Laboratoire Sanofi : fournisseurs de données / échanges de données et dosage analytique.

### - *Recueil des données*

Les données sont recueillies par l'intermédiaire d'un questionnaire d'enquête :

- format papier, transmis par courrier au CTV de Grenoble (Centre de toxicovigilance, CHU, BP217, 38043 Grenoble cedex 9) ou fax 04 76 76 56 70 ;
- format papier, puis après numérisation transmis par e-mail PSaviuc@chu-grenoble.fr ;
- format numérique, par renseignement de la feuille Word (Annexe 2 + fichier joint, version V2.1) ;
- renseigné directement dans ToxAlert (dans un 2e temps).

La transmission des données est assurée dans un délai bref. Le délai de 15 jours pour transmettre à l'Afssaps toute intoxication grave (à définir, cf. Annexe 8) s'étant déroulée sur le territoire français est rappelé.

Recherche rétrospective d'autres cas. La survenue de cas qui aurait échappé à ce protocole est vérifiée par l'interrogation périodique de la BNCl, de la base nationale de pharmacovigilance, et du laboratoire.

Cette interrogation doit permettre de ventiler les dossiers selon les différents motifs : demande d'information, effet secondaire, mésusage, intoxication...

### - *Analyse des données*

### - *Rédaction du rapport*

### - *Diffusion du rapport*

## 6.2. Annexe 2 : questionnaire

### Intoxications aiguës par rimonabant

Informations générales	
Centre	Numéro dossier
Nom du déclarant	Date appel
Date d'intoxication	Heure d'intoxication h

Patient		
Nom (3 lettres)	Initiale prénom	Age (préciser <b>mois</b> ou <b>années</b> )
Sexe :	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Non précisé
Taille (m)	Poids (kg)	
<u>Antécédents</u>		
<input type="checkbox"/> Diabète traité	<input type="checkbox"/> HTA traité	<input type="checkbox"/> Dyslipidémie
<input type="checkbox"/> Dépression	<input type="checkbox"/> Tentative suicide	<input type="checkbox"/> Epilepsie/convulsions
<u>En cours au moment de l'appel</u>		
<input type="checkbox"/> Grossesse	Age (SA)	Nom du gynécologue traitant
<input type="checkbox"/> Acomplia®	Depuis quand ? (préciser durée en jours)	
<input type="checkbox"/> Antidépresseurs	Le(s)quel(s)	
<input type="checkbox"/> Médicaments abaissant le seuil épileptogène	Le(s)quel(s)	
<input type="checkbox"/> Médicaments inhibiteurs du CYP3A4	Le(s)quel(s)	
Commentaires « Patient »		

Exposition				
Circonstances	<input type="checkbox"/> Volontaire	<input type="checkbox"/> Accidentelle	<input type="checkbox"/> Erreur thérapeut	<input type="checkbox"/> Autre
Qui est traité ?	<input type="checkbox"/> Intoxiqué	<input type="checkbox"/> Famille	<input type="checkbox"/> Autre	
<u>Toxiques</u>	<u>DSI (en masse, préciser mg ou g ou inc.)</u>			
Tox1	Acomplia®	mg	Estimation : <input type="checkbox"/> précise <input type="checkbox"/> maximaliste	
Tox2	Ethanol	g	Commentaires / Autres toxiques	
Tox3				
Tox4				
Tox5				
Tox6				
Tox7				
Tox8				
<input type="checkbox"/> Dosage d'Acomplia® réalisé <input type="checkbox"/> Prélèvement à titre conservatoire				
Le cas échéant, préciser pour chaque prélèvement l'heure et le résultat				
Autres résultats analytiques :				

### 6.3. Annexe 3 : tableau des cas

Nom centre	Date	Num. dossier	Exposé	Age (ans)	Circ.	Dose (cp)	Asso- ciation	Symptômes	Hospita- lisation	Commentaires
Bordeaux	?	704539	1	40	ET	2	0	-		1 cp pris par erreur
	?	71272	1	27	TS	?	1	-	1	Aprovel, Burinex, Glucophage, Haldol, Lipanthyl, Rivotril, Séglor
	10/01/2008	304134	1	2	Acc.	1	0	-	1	
	15/05/2007	717609	1	60	AT	?	1	nausées, vertiges		Glucovance®
	29/05/2007	721221	1*	1,4	Acc.	2	0	-	1	
Lille	14/06/2007	726032	1*	60	AT	1	0	vomissements, douleur abdominale, somnolence, vertiges		
	13/12/2007	778131	1	2	Acc.	2	0	-	1	
	04/02/2008	792668	1	4	Acc.	?	1	céphalée, somnolence, ataxie, troubles de l'équilibre	1	Xanax®
	07/03/2008	801860	1	52	Acc.	2	0	céphalée, nausées, tremblements, vertiges		
Lyon	29/07/2007	305321	1	66	ET	2	0	acouphènes, confusion, trouble de mémoire		
	21/07/2007	318071	1	38	AT	1	0	douleur abdominale basse	1	
	02/08/2007	319145	1	45	AT	1	0	douleur abdominale basse		
	22/10/2007	324853	1	55	AT	?	1	céphalée, paresthésies, myalgie, asthénie		Tahor®, Glucovance®, Cotareg®
Marseille	04/11/2007	325680	1	44	AT	1	0	perte de connaissance brève	1	
	23/11/2007	326879	1	64	AT	1	0	myalgie		traitée depuis 6 mois, myalgie depuis 5 mois
	10/02/2008	331817	info							
	17/07/2007	100131607	1	2	Acc.	8	0	somnolence / obnubilation, vomissements, asthénie	1	
Nancy	23/11/2007	100138482	info							
	09/04/2007	409576	1*	60	ET	2	0	-		
	29/05/2007	413461	1*	2	Acc.	1	0	vomissements	1	
	25/07/2007	418311	1*	61	ET	3	0	céphalée, asthénie		2 cp pris par erreur
Paris	27/07/2007	418531	1*	?	AT	1	0	malaise, vertiges, courbatures, pollakiurie (+48h post prise)		syndrome grippal
	01/11/2007	425994	1	56	AT	1/j	0	tremblement, trouble du sommeil	1	traité depuis 3 sem, 1 cp/j
	12/11/2007	426704	1	23	ET	2	0	-		1 cp pris par erreur
	13/12/2007	429155	1	2	Acc.	1-2	0	-	1	
	08/01/2008	431145	1	23	AT	0	0	asthénie, vertiges, ASAT 130 UI/L	1	syndrome de sevrage ?
	11/01/2008	431472	1	53	TS	0	1	acidose métabolique, insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse	1	TS Acompla ? Metformine ; Acompla arrêté depuis 2 semaines
Strasbourg	22/02/2008	434714	1	61	TS	?	1	coma	1	Lexomil® 30 cp
	11/02/2008	8507	1*	0,9	Acc.	1	0	épisode de pâleur, tremblements lèvres, clonies menton, H <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	1	
	03/04/2007	318078	info							
	11/04/2007	318205	info							
Toulouse	11/06/2007	321057	1	?	AT	1	0	angoisse, malaise, autres		
	20/07/2007	322898	info							
	27/03/2008	331912	1					-	1	demande CI

## **6.4. Annexe 4 : cas de surdosage reportés dans les PSURs**

(Periodic Safety Update Reports ; source : Laboratoire Sanofi)

### **1<sup>e</sup> PSUR – 19 juin au 18 décembre 2006**

Deux cas de surdosage ont été rapportés :

- dans 1 cas, un homme âgé de 70 ans a absorbé accidentellement 2 fois la dose journalière recommandée, sans conséquence clinique ;
- dans 1 cas, une femme âgée de 64 ans a absorbé accidentellement 2 fois la dose journalière recommandée pendant 2 (ou 5) semaines : elle a présenté des tremblements qui ont cessé lors de la réduction de la dose journalière.

### **2<sup>e</sup> PSUR – 19 décembre 2006 au 18 juin 2007**

Huit cas confirmés médicalement ont été rapportés.

Dans 2 cas, une erreur thérapeutique a conduit à la prise de 2 comprimés de rimonabant :

- une femme âgée de 60 ans n'a eu aucune conséquence clinique ;
- un homme a présenté un comportement agressif pendant 1 jour.

Dans 4 cas, il s'agissait d'un surdosage chronique :

- deux femmes qui ont pris 2 comprimés par jour pendant une durée inconnue ont présenté :
  - des tremblements et une dyskinésie,
  - un œdème des jambes, des myalgies et une asthénie ;
- un homme âgé de 41 ans, qui a pris 60 mg de rimonabant pendant 4 semaines, a présenté une douleur tendineuse résolutive en 4 semaines, après l'arrêt du rimonabant ;
- une femme de 41 ans prenant 40 mg de rimonabant pendant 8 jours a présenté une augmentation de l'appétit avec une prise de poids de 5 kg en 3 semaines, résolutifs à l'arrêt.

Deux patients ayant pris par erreur une dose supplémentaire de rimonabant n'ont pas présenté d'effet.

### **3<sup>e</sup> PSUR – 19 juin 2007 au 18 décembre 2007**

Cinq cas confirmés médicalement ont été rapportés :

Dans un cas, un enfant de 23 mois ayant pris 160 mg de rimonabant (8 comprimés) a présenté une crise convulsive, avec une désorientation et un coma. L'examen clinique à un mois n'a pas montré de séquelle.

Dans 4 cas, il s'agissait d'un surdosage chronique :

- une femme âgée de 54 ans a pris 70 mg de rimonabant, puis a présenté hallucinations, somnolence, diarrhée et vomissements. Le rimonabant a été stoppé et le patient a guéri ;
- une femme qui a pris 40 mg de rimonabant pendant une durée non précisée a présenté un tremblement transitoire et une dyskinésie ;
- une femme âgée de 50 ans qui a pris 40 mg de rimonabant pendant 2 semaines a présenté une dépression, des troubles de l'humeur et une altération du sommeil ;
- un homme âgé de 54 ans, traité par rimonabant 20 mg pendant 3 mois, a pris 40 mg de rimonabant pendant 3 jours, sans conséquence clinique.