Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité… notre priorité. *Your health and safety…our priority.*

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 20 • numéro 2 • avril 2010

www.santecanada.gc.ca/bcei

Dans ce numéro

Léflunomide et neuropathie périphérique 1

Déclarations d'effets indésirables et d'incidents — 2009 2

Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour stimuler la déclaration d'effets indésirables, ainsi que pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain concernant certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Saviez-vous?

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet**MC à **www.santecanada.gc.ca/medeffet**

Léflunomide et neuropathie périphérique

Points clés

- La neuropathie a été signalée comme étant associée à plusieurs médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie.
- Au cours des 7 dernières années, d'autres données sur le lien soupçonné entre la neuropathie périphérique et le léflunomide ont fait leur apparition dans les publications médicales.
- Au Canada, des professionnels de la santé ont signalé des cas de neuropathie périphérique soupçonnée d'être associée au léflunomide.

Le léflunomide est un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) indiqué chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active[1]. Il a été mis en marché au Canada en 2000 sous le nom de marque Arava et il est maintenant disponible en divers produits génériques.

La neuropathie périphérique est une affection du système nerveux périphérique moteur, sensoriel ou autonome[2]. Les signes et symptômes comprennent la faiblesse musculaire ou la paralysie flasque et des troubles sensoriels, y compris la douleur[2]. La neuropathie a été signalée comme étant associée à plusieurs ARMM, y compris la sulfasalazine, la chloroquine et la pénicillamine[3,4].

Au cours des 7 dernières années, des publications ont décrit plusieurs cas de neuropathie périphérique soupçonnée d'être associée au léflunomide[5–15]. Les patients présentaient une paresthésie ou de la faiblesse, ou les deux, des membres supérieurs ou inférieurs, ou des deux. Dans quelques cas, les symptômes ont été graves ou invalidants[12,13,15]. L'incidence de la neuropathie périphérique a varié de 1,4 % à 10 % au cours d'études ouvertes visant à évaluer la neurotoxicité du léflunomide[5–8]. Au cours de ces études, le pourcentage des patients chez lesquels cet effet indésirable (EI) s'est atténué après l'interruption du médicament, ou une réduction de la dose, a varié de 37 % à 100 %.

Entre la date de la mise en marché et le 31 octobre 2009, Santé Canada a reçu 26 déclarations d'EI portant sur des symptômes de neuropathie périphérique que l'on soupçonnait d'être associée à l'usage du léflunomide. La neuropathie périphérique a été mentionnée dans 9 des déclarations et les 17 autres ont décrit des signes et symptômes de neuropathie périphérique comme la paresthésie, l'hypoesthésie ou une sensation de brûlure de la peau. Des 26 cas, 23 ont été signalés par des professionnels de la santé et 22 ont été signalés comme étant graves*. Il y avait 17 femmes et 7 hommes (le sexe n'a pas été mentionné dans 2 cas). Le nombre plus élevé de femmes pourrait s'expliquer par le fait que la polyarthrite rhumatoïde est 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes[16]. Des maladies concomitantes (p. ex., polyarthrite rhumatoïde, diabète) et la prise simultanée d'autres médicaments (p. ex., méthotrexate, hydroxychloroquine) sont au nombre des facteurs confusionnels mentionnés dans les déclarations de cas.

*La *Loi et le Règlement sur les aliments et drogues* définissent un EI grave comme : « une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ».

Direction générale des produits de santé et des aliments, Direction des produits de santé commercialisés
Une publication de **MedEffet**MC **Canada**

Canada

Des observations électrophysiologiques ont été effectuées dans 4 des 9 cas déclarés comme neuropathie périphérique et les résultats ont été positifs dans 3 cas. La durée de la thérapie au léflunomide dans ces 9 cas a varié de 2 mois à 2 ans. Dans 9 des 26 cas, l'effet indésirable s'est atténué après l'interruption du médicament.

Des données concernant le lien soupçonné entre la neuropathie périphérique et le léflunomide ont émergé au cours des 7 dernières années. La déclaration volontaire à Santé Canada constitue un important outil de surveillance postcommercialisation qui permet de réunir de l'information précieuse sur les EI des produits de santé. Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler à Santé Canada tout cas de neuropathie périphérique soupçonnée d'être associée au léflunomide.

Patrice Tremblay, MD, Santé Canada

Références

1. *Arava* (*léflunomide*) [monographie du produit]. Laval (Qc) : sanofi-aventis Canada Inc.; 2006.
2. Conseil des organisations internationales des sciences médicales. *Reporting adverse drug reactions: definitions of terms, and criteria for their use.* Genève : Le Conseil; 1999. Disponible : www.cioms.ch/publications/reporting_adverse_drug.pdf (consulté le 4 décembre 2009).
3. Parker D Jr. Peripheral neuropathy. Dans : Tisdale JE, Miller DA, éditeurs. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management.* Bethesda (MD) : American Society of Health-System Pharmacists; 2005.
4. Argov Z, Mastaglia FL. Drug-induced peripheral neuropathies. *BMJ* 1979;1:663-6.
5. Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43: 934.
6. Richards BL, Spies J, McGill N, et al. Effect of leflunomide on the peripheral nerves in rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2007; 37:101-7.
7. Metzler C, Arlt AC, Gross WL, et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1798-800.
8. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Peripheral neuropathy associated with leflunomide: Is there a risk patient profile? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:74-8.
9. Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:580-5.
10. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Leflunomide and peripheral neuropathy. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2006;25:18-9.
11. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Neuropathy associated with leflunomide: a case series. *Ann Rheum Dis* 2005;64:649-50.
12. Gabelle A, Antoine JC, Hillaire-Buys D, et al. Neuropathie axonale sévère et léflunomide. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:1106-9.
13. Carulli MT, Davies UM. Peripheral neuropathy: An unwanted effect of leflunomide? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:952-3.
14. Hill CL. Leflunomide-induced peripheral neuropathy: rapid resolution with cholestyramine wash-out. *Rheumatology* 2004;43:809.
15. Lormeau C, Vandecandelaere M, Gasseu N, et al. Neuropathies périphériques au cours d'un traitement par léflunomide : deux nouvelles observations. *Revue Rhu* 2003;70:1001.
16. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. Dans : Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, et al, éditeurs. *Harrison's principles of internal medicine*. 17e éd. New York (NY) : McGraw-Hill; 2008. p. e2083-e2091.

Déclarations d'effets indésirables et d'incidents — 2009

Programme Canada Vigilance

Le Programme Canada Vigilance recueille les déclarations d'effets indésirables (EI) soupçonnés d'être associés à des produits de santé (produits pharmaceutiques et biologiques, produits de santé naturels, radiopharmaceutiques, biotechnologiques et cellules, tissus et organes). Des renseignements détaillés au sujet du programme et de sa base de données peuvent être retrouvés à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

En 2009, Santé Canada a reçu 27 496 déclarations d'EI provenant du Canada* dont 74,9 % ont été considérés graves†. Le tableau 1 présente les déclarations canadiennes d'EI reçues selon le type de produit.

Au Canada, les détenteurs d'une autorisation de mise en marché (DAMM) sont tenus de soumettre les déclarations d'EI reçues conformément aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et son règlement d'application. Les DAMM sont tenus de faire parvenir au Programme Canada Vigilance, dans un délai de 15 jours, toutes les déclarations d'EI graves survenus au Canada et toutes les déclarations d'EI graves et imprévus survenus à l'étranger. En 2009, les DAMM ont soumis 69,4 % du total des déclarations canadiennes reçues. Les autres déclarations ont été reçues directement de la communauté et des hôpitaux (tableau 2).

Le nombre des déclarations d'EI d'origine canadienne a augmenté de 35,0 % en 2009 par rapport à 2008 (Fig. 1). La majorité des cas canadiens signalés à la fois aux DAMM et à Santé Canada provenaient de professionnels de la santé (tableau 3).

Tableau 1 : Nombre de déclarations canadiennes d'effets indésirables selon le type de produit en 2009*

Produits	N^bre^ (%) de déclarations	
Pharmaceutiques	18 301	(70,2)
Biotechnologiques	5 998	(23,0)
Biologiques	833	(3,2)
Produits de santé naturels	516	(2,0)
Radiopharmaceutiques	379	(1,5)
Cellules, tissus et organes	34	(0,1)
Total	26 061	(100,0)

*Canada Vigilance reçoit des déclarations à la fois pour des renseignements initiaux et des renseignements de suivi au sujet d'EI soupçonnés d'être associés à des produits de santé. Les déclarations d'EI réacheminées à d'autres programmes ne sont pas incluses.

*Inclut les déclarations d'EI reçues au sujet de types de produits qui ne relèvent pas du Programme Canada Vigilance. Ces déclarations ont été réacheminées au programme approprié de déclaration des EI.

†La *Loi et le Règlement sur les aliments et drogues* définissent un EI grave comme : « une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort ». Un EI grave et imprévu se définit comme une : « réaction indésirable grave à une drogue dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette de la drogue ».

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Le nombre de déclarations d'EI de l'étranger reçues des DAMM a été de 305 847 (Fig. 2). La base de données de Canada Vigilance n'inclut pas pour le moment les déclarations d'origine étrangère.

Santé Canada remercie tous ceux qui ont contribué au Programme Canada Vigilance et encourage l'appui continu de la surveillance post-commercialisation par la déclaration des EI. Tout EI soupçonné d'être associé à l'usage de produits de santé peut être signalé au Programme Canada Vigilance par un des moyens suivants :

- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Déclarer en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Remplir un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
  - le télécopier sans frais (1-866-678-6789) ou
  - l'envoyer par la poste à :
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des EI (« Lignes directrices — Déclaration volontaire des effets indésirables présumés des produits de santé par les professionnels de la santé et par les consommateurs ») sont disponibles sur le site Web MedEffet[MC] Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet. Le formulaire de déclaration se trouve aussi à la fin du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS).

Tableau 2 : Nombre de déclarations canadiennes d'effets indésirables, selon la source, en 2009*

Source	N^bre (%) de déclarations
DAMM	20 054 (77,0)
Communauté†	4 794 (18,4)
Hôpital	1 120 (4,3)
Autre	93 (0,3)
Total	26 061 (100,0)

Note : DAMM = détenteur d'une autorisation de mise en marché.
*Canada Vigilance reçoit des déclarations à la fois pour des renseignements initiaux et des renseignements de suivi au sujet d'EI soupçonnés d'être associés à des produits de santé. Les déclarations d'EI réacheminées à d'autres programmes ne sont pas incluses.
†Consommateurs, patients et professionnels de la santé hors hôpital.

Tableau 3 : Nombre de déclarations canadiennes d'effets indésirables selon le type de déclarant en 2009*

Déclarant	N^bre (%) de déclarations
Consommateur ou patient	8 428 (32,3)
Médecin	6 064 (23,3)
Professionnel de la santé†	4 364 (16,7)
Pharmacien	3 853 (14,8)
Personnel infirmier	2 906 (11,2)
Dentiste	6 (0,02)
Naturopathe	3 (0,01)
Autre	437 (1,7)
Total	26 061 (100,0)

*Canada Vigilance reçoit des déclarations à la fois pour des renseignements initiaux et des renseignements de suivi au sujet d'EI soupçonnés d'être associés à des produits de santé. Les déclarations d'EI réacheminées à d'autres programmes ne sont pas incluses.
†Type non précisé dans la déclaration.

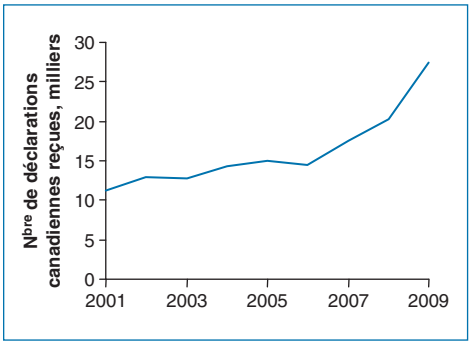

Fig. 1 : Nombre de déclarations canadiennes d'effets indésirables reçues par Santé Canada de 2001 à 2009.

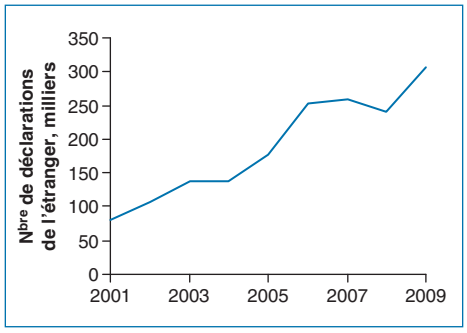

Fig. 2 : Nombre de déclarations d'effets indésirables de l'étranger reçues par Santé Canada de détenteurs d'une autorisation de mise en marché de 2001 à 2009.

Incidents relatifs aux instruments médicaux

L'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments recueille les incidents relatifs aux instruments médicaux et saisit les données dans le système des instruments médicaux. L'Inspectorat est responsable de la vérification de la conformité d'un vaste éventail de produits de santé réglementés, incluant les instruments médicaux qui s'étendent des pansements adhésifs aux stimulateurs cardiaques. Il est aussi chargé de la prestation d'un programme national de conformité et d'application qui vise à minimiser les risques pour la santé des Canadiens, en maximisant la sécurité des produits de santé. Un volet important de ce programme comprend la collecte, l'étude et le suivi des incidents relatifs aux instruments médicaux signalés à l'Inspectorat par la présentation de rapports obligatoires et volontaires portant sur un problème. Les fabricants et les importateurs doivent soumettre des rapports obligatoires conformément aux articles 59 à 61 du Règlement sur les instruments médicaux. Les rapports volontaires sont soumis principalement par des professionnels de la santé, et des patients et utilisateurs. En 2009, 5269 incidents au total ont été entrés dans le système des instruments médicaux. Parmi ces rapports, 4839 (91,8 %) étaient obligatoires et 430 (8,2 %) étaient volontaires.

L'information sur le rapport obligatoire et volontaire des incidents relatifs aux instruments médicaux peut être trouvée sur le site Web de Santé Canada (www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/info-prod/md-im/index-fra.php).

Les formulaires de rapport de problème relatif à un instrument médical peuvent être soumis par courriel sous forme de pièce jointe à : mdpr@hc-sc.gc.ca. Veuillez inclure l'acronyme « MDPR » dans la ligne d'objet du message électronique afin de générer une confirmation automatisée de réception par l'Inspectorat.

Jennifer Lo, BSc, BA; Fannie St-Gelais, PhD, Santé Canada

Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés sur le site Web de Santé Canada du 11 novembre 2009 au 19 février 2010)

Date*	Produit	Sujet
11 & 16 fév	Accutane	Réactions cutanées graves
9 fév	Complete 7-day Cleanse	Rappel – risque grave pour la santé
4 fév	Treillis chirurgical	Complications associées à l'implantation transvaginale
2 fév	Déambulateurs à roulettes neXus I, II et III	Association avec des chutes et des préjudices sérieux
29 jan	Seringues à insuline Nipro GlucoPro	Retrait du marché – les aiguilles pourraient se détacher pendant l'utilisation
29 jan	Produits contenant du glucomannane	Risque de suffocation si ingérés sans boire suffisamment de liquide
29 jan	Produits Natural Choice	Produits de santé non homologués
27 jan	Médicaments pour la maladie de Parkinson	Mise à jour – disponibilité de certains médicaments
16 jan	Pastilles Rolaids	Rappel – risque pour la santé
14 jan	The Slimming Coffee	Produit amaigrissant non homologué
8 & 12 jan	Optimark	Association avec la fibrose systémique néphrogénique
8 jan	Stiff Nights	Produit de santé non homologué
6 jan	Produits de l'étranger	Alertes – Ku Xiu Ba Xiang Jian Fei Wan, Super Slim (Yani), SHoufsy, MIGAC (sic) FAT BURMING (sic) FACTOR, RockHard Weekend, Pai You Guo, M-Action et Full Contact Max Potency
31 déc	Produit de l'étranger	Alerte – Tylenol Arthritis Pain Caplet : rappel aux États-Unis
29 déc	BiCNU	Rappel de type I – risque d'infection
24 déc	RevolutionDS Weight Loss	Produit amaigrissant non homologué
22 déc	Produits de l'étranger	Alertes – Power-Plus P, Show Party et Zeng Da Yan Shi Wan
21 & 23 déc	Myfortic	Cas signalés d'érythroblastopénie chronique acquise
21 déc	Cerezyme	Approvisionnement et recommandations concernant la reprise de Cerezyme
10 déc	Produits de l'étranger	Alertes – S-DROL et produits de musculation
8 déc	Produits Acai Berry	Mise à jour – produits falsifiés
8 déc	Analgésiques opioïdes	Votre santé et vous : Analgésiques opioïdes
4 déc	Comprimés Zaditen	Rappel du lot #440494 – efficacité réduite
30 nov & 3 déc	Exjade	Changements proposés à la monographie canadienne
26 nov	Rapamune	Changements relatifs à la mesure des taux sanguins
26 nov	Vaccins	Votre santé et vous : Fausses conceptions au sujet de l'innocuité des vaccins
25 & 26 nov	Héparine	Information concernant des modifications à la puissance
25 nov	Once More	Produit de santé non homologué
24 nov	Médicaments sur l'Internet	Votre santé et vous : Achat de médicaments par l'entremise d'Internet
19–25 nov	Thyrogen et certains produits Genzyme	Particules étrangères trouvées dans certains produits
12 nov	Vaccin Arepanrix H1N1	Autorisation de la vente et des activités post-commercialisation

Les avis sont disponibles à www.santecanada.gc.ca/medeffet.
*Date de diffusion. Cette date peut différer de la date d'affichage sur le site Web de Santé Canada.

Bulletin canadien des effets indésirables

Santé Canada
Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Équipe de rédaction

Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Jared Cousins, BSP
Mary Joy, RPh, BScPhm
Hoa Ly, BSc
Patricia Carruthers-Czyzewski, BScPhm, MSc
Gilbert Roy, BPharm
Christianne Scott, BPharm, MBA

Remerciements

Nous remercions les membres suivants du comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé pour la révision du matériel de ce numéro : Colleen J. Metge, BSc(Pharm), PhD; Dugald Seely, ND, MSc; et Sylvia Hyland, RPh, BScPhm, MHSc. Nous remercions aussi Kaitlyn Proulx et Darija Muharemagic, étudiantes en science biopharmaceutique, pour leur participation dans la production de ce numéro.

Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Droit d'auteur

© 2010 Sa Majesté la Reine du Chef du Canada. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

En raison des contraintes de temps concernant la production de cette publication, les informations publiées peuvent ne pas refléter les informations les plus récentes.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-20-2F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.