



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 décembre 2013
EMA/27446/2014

Restrictions d'utilisation des médicaments contenant des dérivés de l'ergot

Le 27 juin 2013, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a recommandé de restreindre l'utilisation des médicaments contenant des dérivés de l'ergot. Ces médicaments ne doivent plus être utilisés dans le traitement de plusieurs affections impliquant des problèmes de circulation sanguine ou des problèmes de mémoire et de sensation, ou dans la prévention de la céphalée migraineuse, car les risques sont supérieurs aux bénéfices dans ces indications. Cette recommandation est basée sur un examen des données montrant que ces médicaments sont associés à un risque accru de fibrose (formation excessive de tissu conjonctif qui peut endommager les organes et les structures du corps) et d'ergotisme (symptômes d'intoxication par l'ergot, tels que des spasmes et une obstruction de la circulation sanguine).

Les autorisations de mise sur le marché des dérivés de l'ergot qui sont indiqués uniquement pour ces affections seront suspendues dans l'ensemble de l'UE. Dans certains États membres, les dérivés de l'ergot sont également autorisés pour d'autres indications telles que le traitement de la démence, notamment la maladie d'Alzheimer, et le traitement (par opposition à la prévention) de la céphalée migraineuse aiguë. Ils resteront autorisés pour une utilisation dans ces indications.

Dans cet examen, le CHMP a pris en compte toutes les données disponibles sur les bénéfices et les risques des dérivés de l'ergot, notamment des données issues d'études cliniques, des rapports de sécurité établis après commercialisation et des publications de la littérature. L'examen a été initié en raison de préoccupations identifiées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans un examen de la pharmacovigilance nationale réalisé en 2011.

La fibrose peut être une maladie grave, dans certains cas fatale, qui est souvent difficile à diagnostiquer en raison de symptômes retardés et elle peut être irréversible. Le CHMP a noté qu'il existe un mécanisme plausible par lequel les dérivés de l'ergot provoqueraient la fibrose et l'ergotisme. Étant donné que les éléments de preuve indiquant des bénéfices de ces médicaments dans les indications visées sont très limités, le CHMP a estimé que leurs bénéfices dans ces indications n'étaient pas supérieurs aux risques de fibrose et d'ergotisme.

Les recommandations du CHMP ont été transmises à la Commission européenne, qui les a approuvées et a émis des décisions finales juridiquement contraignantes valables dans toute l'UE.



Informations destinées aux patients

- Les médicaments contenant des substances connues comme étant des dérivés de l'ergot peuvent avoir des effets indésirables graves (fibrose et ergotisme). En conséquence, ils ne doivent plus être utilisés au sein de l'UE dans le traitement d'un certain nombre d'affections impliquant des problèmes de circulation sanguine (qui affectent généralement les patients âgés) ou des problèmes de mémoire et de sensation, ou pour la prévention de la céphalée migraineuse, car les risques sont supérieurs aux bénéfices.
- Vous devez prendre un rendez-vous (sans urgence) avec votre médecin si vous prenez un médicament contenant l'une des ces substances: dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine, nicergoline ou une association de dihydroergocryptine et de caféine. Votre médecin confirmera si vous devez changer de traitement.
- Si vous ne savez pas si vous êtes concerné, ou si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Informations destinées aux professionnels de santé

- Les professionnels de santé doivent arrêter de prescrire les médicaments contenant: dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine, nicergoline ou une association de dihydroergocryptine et de caféine, pour chacune des indications suivantes:
 - traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique chez le sujet âgé (maladie d'Alzheimer et autres démences exclues),
 - traitement auxiliaire de la claudication intermittente dans la maladie occlusive artérielle périphérique (MOAP, stade II) symptomatique,
 - traitement auxiliaire du syndrome de Raynaud,
 - traitement auxiliaire de la baisse de l'acuité visuelle et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire,
 - rétinopathies aiguës d'origine vasculaire,
 - prophylaxie de la céphalée migraineuse,
 - hypotension orthostatique,
 - traitement symptomatique de l'insuffisance veino-lymphatique.
- Le traitement des patients qui prennent ces médicaments pour une des indications ci-dessus doit être revu lors d'un rendez-vous médical de routine (sans urgence).
- Certains dérivés de l'ergot sont approuvés dans certains États membres pour une utilisation dans d'autres indications thérapeutiques, notamment dans d'autres troubles circulatoires, dans le traitement de la démence (y compris la maladie d'Alzheimer) et dans le traitement de la migraine aiguë. Ces indications n'ont pas été prises en compte dans l'examen du CHMP; par conséquent, ces produits resteront autorisés et peuvent continuer à être utilisés dans ces indications.

L'avis du CHMP fait suite à un examen des données disponibles concernant la sécurité et l'efficacité des dérivés de l'ergot dans les indications ci-dessus, notamment des études cliniques, des données post-commercialisation en Europe et des publications de la littérature:

- La fibrose a été plus fréquemment signalée avec la dihydroergotamine, y compris les fibroses rétropéritonéale, cardiaque, pulmonaire et pleurale. On a signalé moins de réactions fibrotiques

avec les autres dérivés de l'ergot. Le CHMP a noté la difficulté de diagnostic de la fibrose (due à une apparition tardive des symptômes) et la probabilité de sous-signallement des réactions fibrotiques.

- Il est reconnu que les dérivés de l'ergot sont capables d'induire une fibrose, en particulier une fibrose de la valve cardiaque, via l'activation des récepteurs sérotoninergiques, qui est largement décrite dans la littérature. L'affinité variable pour les récepteurs sérotoninergiques des différents dérivés de l'ergot et les doses thérapeutiques utilisées peuvent expliquer les différences observées dans les fréquences de signallement des réactions fibrotiques.
- Des cas d'ergotisme ou de symptômes potentiellement liés ont été signalés plus fréquemment avec la dihydroergotamine. Les patients étaient jeunes (âge moyen de 41 ans), avec un délai d'apparition court après le début du traitement par la dihydroergotamine (moins de 2 mois, en moyenne: 2 jours. La gravité des ces effets indésirables et leur issue fatale possible étaient soulignées. Plusieurs cas d'ergotisme ou de symptômes potentiellement liés à l'ergotisme (y compris des cas graves de symptômes de constriction des vaisseaux sanguins périphériques) ont également été identifiés avec les autres dérivés de l'ergot.
- Les données d'efficacité disponibles pour les indications décrites ont été considérées comme très limitées. Par ailleurs, les groupes scientifiques consultatifs qui se sont réunis en décembre 2012 et octobre 2013 ont estimé qu'il n'y avait pas de preuve qu'il y ait un besoin thérapeutique pour les dérivés de l'ergot dans les indications couvertes par l'examen.

Plus d'informations sur le médicament

Les dérivés de l'ergot sont des substances dérivées d'un groupe de champignons communément appelés «ergot». Cinq dérivés de l'ergot ont été considérés dans l'examen du CHMP: la dihydroergocristine, la dihydroergotamine, la dihydroergotoxine, la nicergoline et l'association de dihydroergocryptine et de caféine.

Les médicaments contenant des dérivés de l'ergot ont un effet sur la circulation sanguine et ont été utilisés pendant des décennies dans le traitement d'affections impliquant des problèmes circulatoires. Certains dérivés de l'ergot ont été utilisés dans le traitement d'affections touchant habituellement les patients âgés, telles que la maladie occlusive artérielle périphérique (MOAP, dans laquelle les grosses artères de l'organisme s'obstruent) qui provoque une douleur lors de la marche, et le syndrome de Raynaud (dans lequel la circulation du sang est bloquée au niveau des extrémités, habituellement au niveau des doigts et des orteils), ainsi que les troubles de la vue dus à des problèmes de circulation sanguine. Ils ont également été utilisés dans le traitement du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique (problèmes de mémoire et de sensation) et dans la prévention de la céphalée migraineuse. Dans quelques pays de l'UE, certains dérivés de l'ergot sont également autorisés pour d'autres indications non couvertes par l'examen du CHMP, notamment dans d'autres troubles circulatoires, dans le traitement de la démence (dont la maladie d'Alzheimer) et de la migraine aiguë.

Dans l'UE, les médicaments contenant des dérivés de l'ergot ont été autorisés dans le cadre de procédures nationales ont été commercialisés sous diverses désignations commerciales. Les formes pharmaceutiques et les indications approuvées, les dosages et les doses varient dans les différents pays de l'UE.

Plus d'informations sur la procédure

L'examen des dérivés de l'ergot a été initié le 18 janvier 2012 à la demande de la France, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. L'ANSM a demandé au CHMP de procéder à une évaluation du

rapport bénéfice/risque et d'émettre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché de ces médicaments doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées dans l'ensemble de l'Union européenne.

Le CHMP a émis un avis le 27 juin 2013. À la demande d'un fabricant de médicaments contenant de la dihydroergotoxine, l'un des dérivés de l'ergot, le CHMP a procédé à un réexamen de son avis sur ce médicament. Le réexamen s'est terminé le 24 octobre 2013 et le comité a maintenu ses recommandations précédentes.

La Commission européenne a approuvé l'avis du CHMP sur la dihydroergocristine, la dihydroergotamine, la nicergoline et la dihydroergocryptine le 27 septembre 2013 et l'avis du CHMP sur la dihydroergotoxine le 18 décembre 2013.

Contactez notre service de presse

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu