

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le lévamisole est un dérivé synthétique de l'imidazothiazole qui agit comme un anthelminthique à action rapide. Le lévamisole agit en paralysant la musculature des helminthes en quelques secondes après le contact, en agissant au niveau des ganglions nerveux du nématode. Incapables de maintenir leur position, les helminthes sont expulsés par un mouvement péristaltique normal, généralement dans les 24 heures suivant l'administration du lévamisole.

Les médicaments contenant du lévamisole sont actuellement autorisés en tant que médicaments soumis à prescription médicale dans quatre États membres de l'UE, en Hongrie, en Lettonie, en Lituanie et en Roumanie, pour le traitement des infections causées par les espèces d'helminthes gastro-intestinaux suivantes: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus colubriformis* et *Ancylostoma duodenale* (les espèces d'helminthes répertoriées variant d'un État membre de l'UE à l'autre). Les infections à helminthes figurent parmi les infections les plus fréquentes au monde, touchant les communautés les plus pauvres et les plus défavorisées ayant un accès insuffisant à l'eau propre, à l'assainissement et à l'hygiène dans les zones tropicales et subtropicales, la prévalence la plus élevée ayant été signalée en Afrique subsaharienne, en Chine, en Amérique du Sud et en Asie. Ces infections sont généralement bénignes et ne mettent pas la vie en danger, leur présentation clinique dépendant du nombre de vers hébergés. Les personnes présentant des infections de faible intensité (peu de vers) sont généralement asymptomatiques. Les infections plus importantes peuvent provoquer une série de symptômes, allant des manifestations intestinales (diarrhée et douleurs abdominales) à la malnutrition, au malaise général et à la faiblesse, en passant par un retard de croissance et de développement physique.

Dans l'UE, les médicaments contenant du lévamisole sont disponibles sous la forme de comprimés à usage oral dosés à 50 mg et 150 mg. Chez l'adulte, la posologie recommandée est généralement d'un seul comprimé de 150 mg. Dans les États membres de l'UE où le lévamisole est autorisé pour un usage pédiatrique, une dose unique de 2,5 mg/kg de masse corporelle est recommandée. Une deuxième dose standard doit être administrée dans les cas sévères d'infection à ankylostomes (*Necator americanus* et *Ancylostoma duodenale*) ou si l'infection n'est pas résolue après une seule administration.

Dans le cadre de la procédure d'évaluation unique (PSUSA) du premier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) (PSUSA/00001845/202501) pour la substance active lévamisole, des cas graves de leucoencéphalopathie consécutifs à l'utilisation de lévamisole, dont l'un a entraîné le décès, ont été évalués. La leucoencéphalopathie avait déjà été identifiée comme un risque potentiel associé au lévamisole, et le terme général «encéphalopathie» est mentionné dans les informations sur le produit des médicaments contenant du lévamisole. Néanmoins, sur la base d'autres données issues de la littérature concernant le risque de leucoencéphalopathie ainsi que de rapports spontanés évalués dans le cadre de la procédure PSUSA, le PRAC a conclu qu'un lien de causalité entre le lévamisole et la leucoencéphalopathie était au moins une possibilité raisonnable et que, compte tenu de la gravité du risque, de son caractère durable, débilitant et potentiellement mortel, ainsi que de l'absence de facteurs de risque identifiés, un examen approfondi de toutes les données disponibles, pouvant inclure la consultation d'experts compétents, était justifié.

Le 28 août 2025, l'autorité nationale des médicaments et des dispositifs médicaux en Roumanie (NAMMDR) a donc lancé une procédure de saisine résultant des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et a demandé au PRAC d'évaluer l'effet des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du lévamisole et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles concernant les préoccupations en matière de sécurité liées à la leucoencéphalopathie associée à l'utilisation de produits contenant du lévamisole. Il s'agissait notamment de réponses présentées par écrit par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, de données issues d'essais cliniques, de notifications spontanées et de la littérature, de données non cliniques ainsi que d'avis exprimés par un groupe d'experts indépendants.

L'efficacité des médicaments contenant du lévamisole pour les indications autorisées est considérée comme bien établie et n'a pas été remise en cause au cours de cette procédure. L'efficacité a été précédemment démontrée et aucune nouvelle donnée relative à l'efficacité n'a été identifiée lors de cet examen.

La leucoencéphalopathie associée au lévamisole est reconnue dans la littérature médicale comme une maladie grave et invalidante, qui nécessite souvent des diagnostics différentiels longs et difficiles, pouvant retarder l'instauration d'un traitement approprié et entraîner une récupération prolongée ou des complications durables.

Les données disponibles montrent que la leucoencéphalopathie induite par le lévamisole est de nature idiosyncrasique, c'est-à-dire qu'elle n'est pas dépendante de la dose et peut survenir même après une seule faible dose. Le délai de survenue est généralement compris entre 2 et 8 semaines, mais une période de latence plus longue, pouvant aller jusqu'à plusieurs mois, a été signalée, ce qui complique également la surveillance du risque. Dans un nombre significatif de cas rapportés, le lévamisole était le seul médicament suspect et les patients ne présentaient pas d'antécédents médicaux pertinents signalés.

Bien que l'événement de leucoencéphalopathie se soit résolu dans la plupart des cas, plusieurs notifications décrivent un tableau clinique grave, avec des traitements et des hospitalisations prolongés, les patients ne se rétablissant qu'après plusieurs mois, voire jusqu'à un an. Le PRAC a noté que des cas mettant en jeu le pronostic vital ont été signalés après la mise sur le marché à la suite de l'utilisation du lévamisole (indication inconnue), après administration unique de lévamisole à une dose maximale de 150 mg.

Le mécanisme le plus plausible de leucoencéphalopathie induite par le lévamisole est considéré comme un processus à médiation immunitaire. Cette hypothèse est étayée par des caractéristiques cliniques et les résultats de l'IRM, ainsi que par l'amélioration documentée observée chez les patients traités par corticostéroïdes et échanges plasmatiques. Elle est également soutenue par le fait qu'aucune relation dose-réponse n'a été démontrée et que des lésions peuvent apparaître de quelques jours à plusieurs semaines après l'exposition (Férrer et al., 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Selon la littérature, les données issues de modèles animaux de neurotoxicité du lévamisole suggèrent également que le médicament induit une réponse immunitaire délétère à un antigène inconnu qui aboutit à une démyélinisation chez des sujets prédisposés, plutôt qu'à une atteinte directe des oligodendrocytes (Cortês L. et al 2022³).

En conclusion, sur la base de l'ensemble des données examinées et analysées à partir de l'expérience postérieure à la mise sur le marché et de la littérature, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'utilisation du lévamisole et la leucoencéphalopathie est établi. Cela est étayé par de nombreux cas présentant une relation temporelle plausible (dont deux cas bien documentés avec rechallenge positif), plusieurs cas sans autre étiologie possible de leucoencéphalopathie et un mécanisme plausible

¹ Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedroso JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leukoencephalopathy: Uncommon presentation of two cases with adult-onset progressive symptoms. *Neuroimmunology Reports* 2025; 7.

² Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedroso JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leukoencephalopathy: Uncommon presentation of two cases with adult-onset progressive symptoms. *Neuroimmunology Reports* 2025; 7.

³ Cortês L, Santana S, Fukuda TG, Bacellar A. Central nervous system demyelination following isolated levamisole use: Case report and systematic review, *Neuroimmunology Reports* 2022; 2.

impliquant une réaction à médiation immunitaire (Fominykh et al, 2022). Le PRAC considère que la leucoencéphalopathie consécutive à l'utilisation de lévamisole a été bien caractérisée et décrite, y compris en ce qui concerne le mécanisme d'apparition possible.

Étant donné qu'aucun facteur de risque, aucune relation dose-effet ni aucun profil clinique n'ont pu être identifiés, le PRAC n'a pas pu établir de mesures permettant aux professionnels de santé d'identifier les patients traités par lévamisole susceptibles de développer une leucoencéphalopathie. Cela concorde avec la position des experts du groupe consultatif scientifique, qui ont conclu qu'il n'est pas possible de prédire quels patients sont à risque de leucoencéphalopathie induite par le lévamisole. Le PRAC a donc conclu que toute mesure visant à restreindre l'utilisation du lévamisole ne serait pas adéquate, car, même en cas de réduction de l'exposition, les patients exposés au lévamisole resteraient à risque de leucoencéphalopathie, considérée comme grave, imprévisible et potentiellement mortelle, en particulier en l'absence de traitement. De même, compte tenu de la nature idiosyncrasique et de la rareté de la leucoencéphalopathie induite par le lévamisole, le PRAC a estimé que toute mesure visant à sensibiliser davantage les professionnels de la santé ou les patients à ce risque ne serait pas efficace pour en réduire la survenue en pratique clinique. Ces conclusions ont été partagées par les experts du groupe consultatif scientifique.

Au vu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le risque de leucoencéphalopathie, une maladie neurologique grave et potentiellement mortelle, l'emporte sur les bénéfices des médicaments contenant du lévamisole dans le traitement des infections à helminthes.

En outre, le PRAC n'a pas pu déterminer de conditions dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour les médicaments contenant du lévamisole chez une population de patients définie.

Par conséquent, le PRAC a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du lévamisole.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données de pharmacovigilance sur les produits contenant du lévamisole.
- Le PRAC a examiné les données disponibles concernant le risque de leucoencéphalopathie et de démyélinisation du SNC associé à l'utilisation de produits médicaux contenant du lévamisole. Il s'agissait notamment de réponses présentées par écrit par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, de données issues d'essais cliniques, de notifications spontanées et de la littérature, de données non cliniques, ainsi que d'avis exprimés par un groupe d'experts indépendants.
- Sur la base des données évaluées, le PRAC a confirmé l'existence d'un lien de causalité entre le lévamisole et la leucoencéphalopathie, une maladie neurologique grave, persistante, invalidante et potentiellement mortelle.
- Le PRAC n'a pas pu identifier les facteurs de risque de leucoencéphalopathie induite par le lévamisole et a noté que le risque était imprévisible, pouvant survenir même après une dose unique. Le PRAC n'a donc pas pu identifier de mesures de minimisation des risques susceptibles de réduire efficacement le risque de leucoencéphalopathie.

- Le PRAC a conclu que les risques de leucoencéphalopathie l'emportent sur les bénéfices du lévamisole dans le traitement des infections intestinales à helminthes, qui sont dans la plupart des cas de nature bénigne.
- En outre, le PRAC n'a pas pu déterminer de conditions dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour les médicaments contenant du lévamisole chez une population de patients définie.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque des produits contenant du lévamisole n'est pas favorable.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des produits contenant du lévamisole.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales de celui-ci ainsi que les motifs de sa recommandation.

Conclusion générale

En conséquence, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du lévamisole n'est pas favorable.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CMDh recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du lévamisole.