

Direction : Surveillance
Pôle : Pilotage processus et réseaux
Personne en charge : Emilie ALLIEZ

Comité scientifique permanent « interface avec le réseau de toxicovigilance »

« Séance du 25/05/20 de 14h00 à 17h00 en téléconférence »

Poin ts	Sujets abordés	Action	Liens DPI
1.	Introduction		
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour information	Non
1.2	Adoption du CR du CSP TOX du 20.01.20	Pour information	Non
2.	Dossiers thématiques		
2.1	Erreurs médicamenteuses en lien avec l'utilisation des dispositifs d'administration	Pour information/discussion	Non
2.2	Rapport Poppers	Pour information/discussion	Non
2.3	Rapport Protoxyde d'azote	Pour information/discussion	Non
2.4	Covid : retour sur les données CRPV, CAP et CEIP	Pour information/discussion	Non
2.5	Divers	Pour information/discussion	Non
3.	Tour de Table		

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur,, membre, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Johana BENE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
David BOELS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie DEGUIGNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luc DE HARO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie DEHEUL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie FOUILHE SAM-LAÏ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GIBAJA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maryse LAPEYRE-MESTRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bruno MEGARBANE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marie PATAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny PELISSIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise PENOUIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie ROBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christine TOURNOUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique VODOVAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehdi BENKEBIL	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie ALLIEZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine ALLUE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malak ABOU-TAAM	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cécilia SOLAL	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chloé GREILLET	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline VIGNEAU	CEIP Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marylène GUERLAIS	CEIP Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas FRANCHITTO	CAP Toulouse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

1. Introduction

L'enregistrement sonore de ce comité n'est pas disponible du fait d'un dysfonctionnement technique

Direction produit concernée	
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

1.1 Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité. L'absence de lien d'intérêt est mentionnée.

1.2 Adoption du CR du CSP Interface avec le réseau de toxicovigilance du 30.09.19

Le compte rendu du CSP d'interface avec le réseau de toxicovigilance du 20 janvier 2020 a été adopté à l'unanimité.

2. Dossiers thématiques

2.1 Erreurs médicamenteuses en lien avec l'utilisation des dispositifs d'administration

Direction concernée	Direction de la Surveillance
Expert en charge	DS
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

L'ANSM a annoncé aux membres du CSP la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance portant sur les erreurs médicamenteuses en lien avec les solutions buvables multidoses.

En effet, cette problématique d'erreurs médicamenteuses récurrentes a été évoquée lors du CSP Bon usage du médicament du 26 novembre 2019.

Cette enquête prochainement mise en place visera à faire un état des lieux de la typologie des cas d'erreurs médicamenteuses, mais étudiera également l'impact de la recommandation ANSM auprès des industriels, d'avril 2016, sur les dispositifs doseur/d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses.

Les données utilisées pour mener à bien cette évaluation seront les cas marquants reçus, ainsi que les cas issus de la BNPV et de la base erreur médicamenteuse. 196 spécialités sont concernées.

Dans ce contexte, l'ANSM sollicite les membres du CSP afin d'étudier la possibilité de compléter cette enquête avec les signalements reçus par les CAP.

A l'issue de la présentation, les membres confirment qu'ils reçoivent beaucoup de signalements liés à cette problématique. Ils pointent le fait que 196 spécialités est un nombre trop important qui représentera un nombre très conséquent de cas à étudier (ceci dépendant également de la volumétrie pour chaque spécialité et de la période étudiée). L'ANSM précise qu'au niveau de la BNPV, sur la période 2019-2020, la volumétrie serait d'environ 130, mais les CAP anticipent le fait qu'il y aura plus de cas de leur côté, et notamment beaucoup d'intoxications volontaires.

Il semble donc nécessaire de filtrer en amont les spécialités sur lesquelles travailler. Une option serait d'identifier via les cas de PV les spécialités qui a priori posent le plus de problèmes, et initier un travail sur ces spécialités spécifiquement. Il est cependant soulevé que les spécialités signalées par les CRPV ne sont pas forcément les mêmes que celles identifiées au niveau des CAP.

En conclusion, il est prévu que l'ANSM lance un appel à candidature auprès des CRPV. Une méthodologie sera établie avec les rapporteur/relecteur. Les CAP seront associés dans un second temps, et travailleront à partir d'une liste restreinte. Un ou plusieurs rapporteurs pourront être nommés en fonction du nombre de spécialités à étudier.

En marge de ce sujet a été présentée par le CAP de Nancy une étude des cas d'exposition au Zyma D® et Adrigyl® (01/01/2017- 14/04/2020), qui a été réalisée suite à l'objectivation de dysfonctionnements du dispositif d'administration de l'Adrigyl® lors de deux cas d'exposition survenus le même jour à la Réponse Toxicologique Urgente (RTU).

Il est à noter qu'Adrigyl® est la spécialité la plus utilisée actuellement (Arrêt de commercialisation de l'Uvestérol® en janvier 2017, et Manque de fournisseur pour le Zyma D® depuis octobre 2019)

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Les 1255 cas d'expositions identifiés pendant cette période concernent majoritairement le Zyma D® mais suite à la rupture de stock, la consommation d'Adrigyl® est en augmentation ;
- Les défauts de perception du risque représentent plus de la moitié des expositions (58% des cas) ;

- 35% des cas concernent des erreurs thérapeutiques ;
 - 7% concernent des expositions accidentelles ;
 - La voie d'exposition est majoritairement la voie orale, puis oculaire ;
 - Parmi les 235 cas d'exposition par voie oculaire qui représentent 18,7 % de l'ensemble des cas d'exposition, 152 cas (11 % de l'ensemble des expositions et 64,7 % des cas d'exposition oculaire), sont des erreurs thérapeutiques. Près de la moitié des erreurs thérapeutiques avec exposition oculaire (46 %, n=70) ont lieu au décours d'une administration orale du produit. Il est également noté plusieurs cas de confusions de conditionnement avec des collyres ou spécialités à visée oculaire (n=11).
 - Pour les autres cas d'erreurs thérapeutiques lorsque le produit est administré par voie orale (n = 287), on constate de nombreuses erreurs par défaut de concertation (double-dose), puis viennent des cas qui décrivent des surdosages de quelques gouttes à plusieurs millilitres mais sans plus de précision. Plusieurs cas désignent des erreurs en lien avec le conditionnement du produit (n = 66). Trois principaux problèmes sont identifiés à travers les commentaires :
 - o Le dysfonctionnement du compte-goutte qui coule en « jet » à la place de délivrer en goutte à goutte
 - o La présence d'un dispositif compte-goutte qui s'enlève facilement à la suite de manipulations voire spontanément,
 - o Lors d'un défaut de stockage, le liquide continue à s'écouler spontanément dans le bouchon pour se retrouver dans la gouttière ou dans le bouchon. L'enfant reçoit alors une quantité majorée de médicament lors de l'administration suivante.
- Les autres problèmes en lien avec le conditionnement sont que le flacon était fêlé antérieurement (n = 2), le flacon s'est brisé lors de l'administration (n = 1), le flacon était mal fermé (n = 1). Deux autres cas ne sont pas très précis et évoquent un défaut du flacon (n = 1) ou un joint abimé (n = 1). Enfin, 20 dossiers évoquent une confusion avec d'autres spécialités

Le CAP de Nancy précise que les résultats présentés sont probablement sous évalués car dans de nombreux dossiers les commentaires ne permettent pas d'objectiver clairement les causes de l'exposition.

Le bouchon est sécurisé initialement mais le grand nombre de cas d'exposition dans la circonstance « défaut de perception du risque » montre que l'enfant a un accès direct au produit.

Par ailleurs, quelle que soit la spécialité, dans près de 5 % des cas le compte-goutte pose problème. La prise en compte des expositions oculaires accidentelles lors de l'administration orale du médicament porte le taux de problèmes signalés à 10 % des cas relus.

Pour l'ensemble des cas considérés, la gravité était faible ou nulle. Les expositions oculaires conduisent parfois à des conjonctivites ou des érythèmes transitoires de la paupière qui sont source d'inquiétude pour les parents. Les gestions sont majoritairement asymptomatiques.

Au vu de ces résultats, des axes d'amélioration du conditionnement sont envisageables, notamment au niveau de la sécurité du bouchon et du conditionnement lui-même (changement de nature du flacon, moyen d'éviter le risque de démontage, etc.) De plus, des messages de prévention (concernant le mode d'administration, ou encore le stockage à distance de l'enfant et d'autres flacons ressemblant de type collyre) seraient bienvenus pour minimiser les risques.

A la fin de cette présentation, l'ANSM précise que la problématique d'erreur et de mésusage de la vitamine D est prise en charge, et a été discutée au CSP Expertise en janvier 2020. La rédaction de documents d'information à destination des parents sur l'ensemble de ces spécialités relatifs aux modalités de prise, risques de surdosage et d'erreurs médicamenteuses est en cours, ainsi qu'une lettre aux professionnels de santé sur les risques d'erreurs médicamenteuses.

En revanche, il n'avait pas été identifié de problème de dysfonctionnement. Un travail avec les industriels devra probablement être amorcé. Il est noté que l'administration du produit directement dans la bouche est mentionnée dans le RCP de ZymaD®, avec un risque de surdosage majoré si le dispositif est défectueux

Le représentant du CRPV d'Angers, également membre du CSP Expertise, indique que beaucoup d'effets indésirables sont rapportés avec Adrigyl® (troubles digestifs, malaises), et que cette spécialité semblerait moins bien tolérée que le ZymaD®. Il est noté que la spécialité Adrigyl contient du BHT

(Butylhydroxytoluène). Au vu de cette information, le CAP de Nancy propose de rechercher si des effets de ce type ont été signalés.

En conclusion, il s'avère que le partenariat CAP/CRPV s'avère très utile dans ce genre de cas.

L'ANSM indique qu'une réunion interne est prévue en juin avec tous les services concernés afin de discuter largement des problématiques rencontrées avec les spécialités à base de vitamine D (enquête de pharmacovigilance, documents d'information à l'attention des patients et des professionnels de santé, dysfonctionnement du dispositif d'administration). Les membres du CSP seront informés des conclusions de cette réunion.

2.2 Rapport Poppers

Direction concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Expert en charge	CAP de Toulouse
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les résultats finaux concernant les cas d'expositions aux Poppers seuls ou associés à d'autres substances sur la période du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2017 ont été présentés par le CAP de Toulouse, rapporteur de ce dossier. Pour rappel, le CAP de Nancy est le relecteur.

Les résultats montrent 873 cas d'expositions, dont 786 symptomatiques (90%), avec une diminution du nombre entre 2011 et 2012, suivie ensuite d'une augmentation désormais constante, surtout en ce qui concerne les cas d'exposition volontaire.

L'âge moyen est de 31.7 ans, le sex-ratio H/F est de 2.5. Les circonstances sont volontaires dans 70% des cas. La voie d'exposition nasale est préférentielle à 60%.

On constate une poly-exposition dans plus d'un quart des cas (fréquemment associé à l'alcool). Ces cas correspondent majoritairement à une exposition volontaire. Cette poly-exposition représente 21% des cas graves et 5% des décès.

Concernant les cas graves, on dénombre 74 cas graves, dont 17 avaient une méthémoglobémie supérieure à 30% (22.9%). L'âge moyen est de 38,4 ans, le sex-ratio H/F est de 8,2. Les circonstances sont volontaires dans 95% des cas. L'exposition est associée à un autre agent dans 70% des cas (l'alcool étant le plus fréquemment associé). Il est noté que la cinétique de la méthémoglobémie manque pour certains dossiers, il n'est donc pas toujours possible de savoir si un traitement par bleu de méthylène a été reçu.

Concernant les décès, 11 cas sont observés dont 3 imputables au poppers (méthémoglobémie > à 30%).

Concernant les cas d'exposition accidentelle, on note des symptômes cutanés et oculaires. Plusieurs cas décrivent une situation de poppers ingéré accidentellement en buvant un verre, ce qui peut générer des lésions des muqueuses pharyngées et oesophagiennes.

Concernant les expositions volontaires, il est remarqué que l'âge moyen est plus important, ainsi que le sex ratio H/F qui est de 9. Comme indiqué précédemment, la poly-exposition est rencontrée dans 70% des cas. La symptomatologie est plus fréquente que dans les cas d'exposition accidentelle sauf pour les atteintes oculaires. Parmi les cas d'exposition volontaire, 11% sont graves (vs 1% dans les cas d'exposition accidentelle). L'ingestion orale est fréquemment rencontrée et est parfois volontaire et s'avère dangereuse.

Cette présentation a mis en évidence une augmentation de l'usage des poppers et donc du nombre de cas, en particulier de cas graves de méthémoglobinémie. Il est noté par ailleurs que le mode de consommation, intentionnel ou non, a évolué, avec une augmentation des ingestions. Ces résultats nécessitent la prise de mesures concernant ce produit (en termes d'accès jugé trop facile pour les consommateurs, et en termes de communication sur les risques liés à sa consommation)

L'ANSM a précisé que suite à la présentation du rapport de l'enquête d'addictovigilance concernant les poppers (portant sur la période du 1er décembre 2015 au 31 décembre 2017) en comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CT-CEIP) du 20 septembre 2018 et à la commission des stupéfiants et des psychotropes du 11 octobre 2018, une note a été adressée à la DGS en novembre 2018. Dans cette note, des mesures de réduction des risques étaient proposées. Il y était également précisé que les résultats de l'enquête du réseau des CAP-TV leur seraient communiqués ultérieurement.

Il est proposé que le CAP de Toulouse et le CEIP-A de Lille, rapporteurs de ce dossier, mettent en commun leur données et rédigent une conclusion commune courant juin. Celle-ci sera alors adressée par l'ANSM à la DGS.

2.3 Rapport Protoxyde d'azote

Direction concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions
Expert en charge	CAP Lyon (Rapporteur) /ANSES (et participation du CEIP-A de Nantes)
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les résultats de l'étude des cas d'exposition au protoxyde d'azote rapportés aux CAP sur la période allant du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019 ont été présentés par l'ANSES. Pour rappel, une saisine ANSM avait été envoyée à l'ANSES le 12 décembre 2019. Le CAP de Lyon a été désigné rapporteur, et le CAP de Marseille relecteur. L'extraction des cas a été réalisée par le CAP de Bordeaux.

Ils concernent les médicaments (protoxyde d'azote seul ou en association avec l'oxygène), les cartouches pour siphon à chantilly et tout autre conditionnement contenant du protoxyde d'azote (bouteille par exemple).

49 agents contenant du protoxyde d'azote sont identifiés en BNPC. L'extraction des cas a été réalisée à partir des agents identifiés en BNPC dans le Système d'information des Centres antipoison (Sicap), et par une recherche en mots-clés : « chantilly », « hilarant », « protoxyde », « cartouche », « siphon ».

85 cas (82 dossiers) ont été extraits du Sicap entre le 01/01/2017 et le 31/12/2019. A noter que 19 dossiers ont été exclus (circonstance d'exposition professionnelle, erreur thérapeutique, accident de bricolage etc..). Au total, 66 cas (63 dossiers) ont été retenus.

Concernant ces 66 cas, on trouve un sex-ratio H/F de 1,4, un âge médian de 21 ans, allant de 14 à 49 ans. A noter que 55% des cas concernent des patients âgés entre 20 et 25 ans. La majorité des cas signalés ont eu lieu en 2019. Les régions Hauts-de-France et Île-de-France (24,2% des cas respectivement) puis Occitanie (13,6%) sont les plus concernées. Le département du Nord est celui pour lequel il y a eu le plus grand nombre de cas d'exposition (23,5%).

Les circonstances d'exposition montrent que le protoxyde d'azote consommé presque exclusivement est du protoxyde d'azote non médical, contenu dans des cartouches/capsules à usage alimentaire, disponibles en vente libre, et inhalé via des ballons de baudruche.

Près de 70% des patients ont consommé uniquement du protoxyde d'azote; dans 30 % des cas la consommation était associée à d'autres substances psychoactives.

Dans 47% des cas, la consommation a eu lieu au domicile de la personne exposée ou de son entourage. Concernant la symptomatologie, il est noté que 59 patients (sur les 66 retenus, ce qui représente 89,4%) ont présenté des symptômes suite à une consommation de protoxyde d'azote. Des symptômes neurologiques et neuromusculaires sont notés dans 42 cas.

L'analyse de gravité montre 37 cas de gravité faible (PSS1), 13 cas de gravité moyenne (PSS2), et 2 de gravité forte (PSS3) (7 cas sont en attente de validation).

Une identification des cas en doublon a été réalisée avec le CEIP-A de Nantes (rapporteur de l'enquête Addictovigilance), sur la période allant du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2019. Cela a concerné 56 cas pour les CAP et 47 cas pour les CEIP. Au total : 15 doublons identifiés (même personne au même moment et origine du CAP connue), 2 cas pour lesquels le doublon n'est pas certain, et 39 cas qui semblent différents.

A l'issue de cette présentation chiffrée, plusieurs points restent à préciser :

- Les données sur les quantités consommées, ainsi que les modes d'achat et de livraison restent des données limitées ;
- Le lien entre la poly exposition et les symptômes observés, ou l'aggravation des symptômes observés reste à établir ;
- De plus, la question des antécédents se pose, et notamment une prédisposition à développer des symptômes neurologiques ;
- De même, le rôle du protoxyde sur les complications cardiovasculaires est à étudier.

Depuis la fin de la période d'étude, de nouveaux cas sont enregistrés par les CAP, certains présentant des symptômes neurologiques objectivés et graves. Le phénomène se poursuit donc, avec un profil de consommation régulière « chronique » et une prise ponctuelle plus importante.

En conclusion, les données de ce rapport indiquent que l'utilisation du protoxyde d'azote est en nette augmentation depuis 2019, et ne correspond pas à un détournement d'usage de médicaments. Les consommateurs sont jeunes ; le CEIP-A de Lille a d'ailleurs observé un glissement vers un rajeunissement des consommateurs. Par ailleurs, les quantités consommées sont parfois très importantes avec des déclarations mentionnant plusieurs centaines de cartouches consommées par jour.

La question de la possibilité de renforcer la réglementation pour l'usage alimentaire a été évoquée. Cela relève de la réglementation alimentaire européenne.

L'ANSES informe par ailleurs les membres du CSP que suite à une recrudescence de la consommation ayant motivé des initiatives municipales, une proposition de loi a été proposée au Sénat et adoptée en première lecture en décembre 2019. Cette loi propose une interdiction de vente de gaz protoxyde d'azote aux mineurs et une interdiction de consommation dans les lieux publics. Cependant, ce projet n'est pas poursuivi à l'heure actuelle, la prochaine étape étant la discussion à l'Assemblée nationale. Ces actions réglementaires pourraient être complétées par exemple avec la diminution de la quantité de cartouches pouvant être vendues aux particuliers.

L'Anses souhaite recommander de renforcer la communication sur cette problématique auprès des professionnels de santé (pédiatres, généralistes), du public festif (étudiants notamment), des nouveaux consommateurs ou encore auprès de l'Education nationale.

L'ensemble de ces conclusions est partagé par le CEIP-A de Nantes. Les travaux réalisés en addictovigilance confirment qu'il y a une augmentation du nombre de cas liée à l'amplification de la

consommation, et particulièrement chez les jeunes. De plus, la gravité de ces cas a également augmenté, avec émergence de complications cliniques cardiaques et psychologiques. Le CEIP-A insiste sur le fait qu'il faut améliorer la connaissance de cette problématique, afin d'en améliorer la prise en charge. Il semble nécessaire d'informer le plus largement possible sur les risques associés à l'utilisation de ce produit et traiter le paradoxe réglementaire (utilisation en anesthésie réglementée / utilisation alimentaire en libre accès).

La substitution du protoxyde d'azote par un autre gaz dénué d'effet psychoactif serait une option.

Le CEIP-A de Toulouse a précisé qu'il y a eu une augmentation des notifications des cas chez des adultes dans le cadre du COVID-19. La surveillance des cas d'addictovigilance est maintenue.

Les données CEIP-A et CAP discutées en séance seront également présentées au CSP Psychotropes, stupéfiants et addictions le 25 juin 2020.

2.4 Covid : retour sur les données CRPV, CAP et CEIP

Direction concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions, Direction de la Surveillance
Expert en charge	ANSM, CAP de Nancy
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Dans le cadre de sa mission de surveillance des effets indésirables liés aux médicaments, l'ANSM a mis en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée dans le contexte particulier du COVID-19.

Portant sur les effets indésirables liés aux médicaments, sur la pharmacodépendance mais également sur les erreurs médicamenteuses et les cas de surdosage, cette surveillance renforcée s'inscrit en complément du suivi continu des effets indésirables liés aux médicaments, ainsi qu'en complément de la surveillance réalisée dans le cadre des essais cliniques, tous deux assurés par l'ANSM et les réseaux de vigilance.

Les réseaux de pharmacovigilance (CRPV) et d'addictovigilance (CEIP-A) ont été sollicités pour assurer en priorité la remontée des cas graves, conscients des difficultés pouvant être rencontrées par les professionnels de santé pour signaler des effets indésirables comme cela est fait habituellement. Le réseau des centres antipoison (CAPTV) et la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT) ont également été interrogés.

Afin de traiter les signaux, l'ANSM a mis en place deux comités de suivi hebdomadaires regroupant l'ensemble des acteurs mobilisés, notamment les centres de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

Un autre comité hebdomadaire regroupe l'ANSES et des représentants de CAP. Tout signal de vigilance remonté par les différents réseaux y est analysé, et les suites à donner sont discutées collégialement. En cas d'urgence, une mobilisation immédiate est organisée au cas par cas avec les membres des réseaux.

Enfin, des échanges réguliers ont lieu avec l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui coordonne les remontées d'information de chaque état membre de l'Union européenne.

- **Surveillance par le réseau national de pharmacovigilance (CRPV)**

En collaboration avec le réseau national des centres de pharmacovigilance (CRPV), l'ANSM a mis en place une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints du COVID-19, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en dehors des essais cliniques. Plusieurs molécules sont suivies dont l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir.

Deux enquêtes de pharmacovigilance ont été mises en place. Le CRPV de de Dijon est chargé d'une enquête générale qui recense l'ensemble des effets indésirables déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance depuis le 27 mars 2020 en lien avec des médicaments utilisés chez des patients pris en charge pour une infection à COVID-19. Le centre de pharmacovigilance de Nice réalise une enquête complémentaire portant spécifiquement sur les effets cardiovasculaires de ces traitements.

Au 19/05/2020, 639 cas d'effets indésirables ont été déclarés en lien avec une infection à COVID-19, dont 78% de cas graves, concernant 63% d'hommes. Parmi ces cas, 385 (60%) sont imputés aux médicaments utilisés dans le traitement du COVID-19, les autres cas étant répartis entre les médicaments ayant pu aggraver l'infection à COVID-19 (12%) et les cas liés aux autres médicaments prescrits chez ces patients (28%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec l'hydroxychloroquine sont de type cardiaque (67%) puis hépatique (11%), alors qu'ils sont de type hépatique (46%) puis cardiaque (15%) concernant le lopinavir/ritonavir. Enfin, concernant le profil de cardiotoxicité, (Hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir confondus), il est retrouvé majoritairement (63%) des troubles de la repolarisation (allongement QT).

- **Surveillance par le réseau national d'addictovigilance (CEIP-A)**

En raison d'une possible augmentation de la consommation et du mésusage de certains médicaments psychoactifs et de l'assouplissement de leurs conditions de prescription et délivrance par les pharmacies de ville dans le contexte de la pandémie, il a été demandé aux centres d'addictovigilance de porter une attention particulière aux cas de surdoses, mortelles ou non, impliquant la méthadone et les médicaments opioïdes (tramadol, opium, codéine, morphine, fentanyl transmuqueux, fentanyl transdermique et oxycodone), ainsi que les substances psychoactives illicites hors médicaments. Une surveillance particulière est également réalisée sur les problématiques d'addictovigilance liées au confinement (nommées SIMAD Confinement), telles que l'accès difficile aux soins, le report d'une consommation d'un produit vers un autre en raison d'une indisponibilité, etc.

Les centres de Marseille et de Grenoble sont référents de cette surveillance renforcée.

Concernant spécifiquement la méthadone, les données de consommation ont montré une augmentation de 9% depuis le confinement, ce qui fait craindre un risque de stockage. Il n'est pas observé d'augmentation importante des overdoses méthadone via le suivi d'addictovigilance.

A la date du 13 mai 2020, 56 cas dont 6 décès ont été enregistrés (concernant respectivement méthadone et valium IV, méthadone et alcool, cocaïne, cocaïne et opiacé, drogues/médicaments non précisés, cocaïne).

Par ailleurs, il est noté 197 signalements en lien avec le confinement (125 cas cliniques et 72 DIVAS (DIVers Autres Signaux))

Les substances impliquées sont notamment des Benzodiazépines, le cannabis, la cocaïne, le protoxyde d'azote, NPS (3-MMC, 4-MMC, amphétamine, MDMA ...), etc.

Les problématiques rapportées concernent le sevrage (benzodiazépines, opioïdes, cannabis), des demandes de soins avec difficulté liée à la réduction d'accessibilité aux soins, des difficultés d'approvisionnement : cannabis, cocaïne, héroïne, les switch vers une autre substance, ou les rechutes.

Enfin, le recueil des Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) a identifié 116 ordonnances falsifiées et prescriptions non conformes, avec notamment comme substances impliquées la prégabaline, le clonazépam, le zolpidem et autres benzodiazépines, la codéine (sirop).

Les CAP indiquent qu'au niveau de la RTU ils n'ont pas identifié d'augmentation d'appels en lien avec des produits contenant de la codéine.

- **Collaboration avec le réseau des centres antipoison (CAPTV)**

L'agence a également sollicité les CAPTV pour bénéficier des données relatives aux signalements pour certaines molécules : la chloroquine, l'hydroxychloroquine, le paracétamol, l'azithromycine, la colchicine, et la méthadone. La surveillance a été effectuée entre le 1er avril et le 19 mai 2020.

Il n'a pas été identifié de signal concernant l'azithromycine et la chloroquine. En revanche, concernant l'hydroxychloroquine, il est noté une augmentation des cas lors de la 2ème semaine d'avril liés au contexte covid. Aucun signal n'a été détecté concernant la colchicine ou le paracétamol. Pour ce dernier, il est même plutôt noté une diminution globale du nombre de cas toutes circonstances confondues pendant la période Covid par rapport aux périodes antérieures. De même, aucune augmentation des cas méthadone n'a été identifiée au regard de l'année précédente (voire même une diminution).

Enfin, l'ANSM avait demandé en avril 2020 le suivi du nombre de cas en lien avec les médicaments antitussifs à base de pholcodine, craignant une possible augmentation de la prise de sirop contenant de la pholcodine dans le contexte covid, avec un risque augmenté de choc allergique (connu en cas d'association pholcodine/curares). Cette surveillance a montré qu'il n'y a pas eu d'augmentation des cas dernièrement.

2.5 Divers

Il n'y a pas eu d'autre sujet discuté.

4. Tour de table

Le prochain CSP aura lieu le 14 septembre 2020.