

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

Comité scientifique permanent « interface avec le réseau de toxicovigilance »

Séance du 18/01/2021 de 14h00 à 17h00 en webconférence

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 25.05.20	Pour information	Non
2.	Dossiers thématiques		
2.1	Vitamine D : Point d'information et saisine	Pour information/discussion	Non
2.2	Vaccins COVID-19	Pour information/discussion	Non
2.3	Saisine Ibuprofène	Pour information/discussion	Non
2.4	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie ALLIEZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malak ABOU -TAAM	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elisabeth GOMES	CAP Nancy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

1. Introduction

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 25.05.20

Le compte rendu du CSP d'interface avec le réseau de toxicovigilance du 25 mai 2020 avait été adopté à l'unanimité par mail et publié le 17 septembre 2020 sur le site internet de l'ANSM.

2. Dossiers thématiques

2.1 Vitamine D : Point d'information et saisine

Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Produit
Expert en charge	Claire Férard / Nathalie Dumarcet
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les autorités de santé ont été alertées sur les risques auxquels sont exposés les enfants dont la supplémentation en vitamine D est assurée par la prise quotidienne de compléments alimentaires.

Cette pratique aurait pour origine l'allégation « produit naturel » revendiquée par certains compléments alimentaires avec en miroir la présence de conservateurs et d'arômes contenus dans certains médicaments à base de vitamine D. Il existe en effet une suspicion concernant le BHT qui pourrait être perturbateur endocrinien, mais à ce jour aucunes données robustes ne permettent de démontrer ce risque.

Un point d'information ayant pour objectif de donner un éclairage sur le niveau de sécurité des médicaments, dont le niveau d'exigence réglementaire au regard de la qualité pharmaceutique et de l'information est supérieur à celui des compléments alimentaires, a été élaboré avec les différentes parties prenantes (dont l'ANSES).

Ce message à destination des médecins, sages-femmes, pharmaciens et parents, consiste à recommander de privilégier la prescription de médicaments à base de vitamine D à celle de compléments alimentaires afin d'éviter tout risque d'effets indésirables potentiellement graves chez l'enfant.

L'ANSM a par ailleurs confirmé son souhait d'analyser ces cas de surdosages en vitamine D, concernant à la fois les spécialités pharmaceutiques et les compléments alimentaires, toutes populations confondues, et sur une durée de deux ans. A noter qu'une enquête de PV est actuellement en cours mais ne concerne que les enfants de moins de deux ans. Au vu des résultats de l'enquête menée par les CAPTV, ce périmètre pourrait être élargi.

Au cours de la discussion, il est précisé que la Base nationale des produits et compositions (BNPC) contiendra les compléments alimentaires qui ont fait l'objet d'une déclaration, mais que cela ne représente pas l'exhaustivité des compléments alimentaires.

La volumétrie que représente ce projet d'enquête est mise en évidence. La question est posée de ne cibler que les cas symptomatiques, sachant que la majorité des surdosages observés sont généralement sans conséquences cliniques. Cela diminuerait la volumétrie de manière conséquente. Les CAP précisent que cela correspondra probablement à des troubles digestifs chroniques, avec peu de cas graves.

L'ANSM précise que les produits concernés sont les compléments alimentaires et spécialités pharmaceutiques contenant uniquement de la vitamine D ; c'est ce qui est réalisé dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance. Par ailleurs, l'ANSM porte un intérêt particulier aux ampoules fortement dosées.

Il est noté en cours de discussion qu'une modification des prescriptions médicales a été observée en 2020 dans le contexte de la pandémie. Des recommandations existent concernant la supplémentation en vitamine D et la COVID-19. Il est proposé que, dans le cadre de l'enquête des données CAPTV, les données 2019 et 2020 soient analysées, afin de comparer une année « Hors-COVID » et une année « COVID ».

A l'issue de la discussion, au vu de l'ampleur potentielle des données à analyser, il est décidé de désigner un CAP rapporteur en charge de l'analyse des données concernant les médicaments, un CAP rapporteur en charge de l'analyse des données concernant les compléments alimentaires, et un CAP relecteur en charge des deux parties.

Une réunion avec les CAP retenus pour cette enquête, les CRPV en charge de l'enquête PV et l'ANSM sera organisée très prochainement afin d'affiner la méthodologie et les délais attendus.

2.2 Vaccins COVID-19

Direction concernée	Direction de la Surveillance
Expert en charge	Céline Mounier /Thierry Vial
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins utilisés contre la Covid-19, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont mobilisés pour mener une enquête de pharmacovigilance. Cette enquête permet de surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées et leur entourage.

Un dispositif exceptionnel a été mis en place pour réaliser cette enquête de pharmacovigilance. Six CRPV rapporteurs, organisés en binômes, ont ainsi été nommés et chaque vaccin autorisé fait l'objet d'un rapport piloté par un binôme de CRPV.

Par ailleurs, deux CRPV sont identifiés comme points de contact transversal et assurent la coordination du suivi de l'ensemble des vaccins.

Afin de traiter les signaux, l'ANSM met en place un comité de suivi hebdomadaire regroupant l'ensemble des CRPV en charge des expertises. Les rapports y sont partagés et discutés. Tout signal potentiel de sécurité identifié y est analysé, et les suites à donner sont discutées collégalement. Si un signal de sécurité est validé, des mesures adaptées à la nature du risque seront mises en place. Ces mesures auront pour objectifs de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.

Chaque semaine à l'issue du comité de suivi, les rapports de pharmacovigilance correspondant au suivi de chaque vaccin autorisé ainsi qu'une fiche synthétique sont publiés sur le site internet de l'ANSM. Les chiffres clés des données de pharmacovigilance et les faits marquants de la semaine précédente y sont présentés.

Dans ce cadre, la question de la remontée des cas CAP aux CRPV dans un court délai, particulièrement les cas graves ou de décès, est discutée. Cette question est d'autant plus critique en cas de gestion d'un cas reçu par les CAP dans le cadre de la RTU hors heures ouvrées. En effet, il n'existe pas de dispositif permettant un relais optimal entre le CRPV et le CAP dans ces créneaux, et les CAP vont probablement rencontrer des difficultés à traiter les appels liés aux vaccins.

Il semble nécessaire de mettre en place un dispositif permettant d'assurer dans les meilleurs délais cette transmission entre le CAP et CRPV. Une astreinte CRPV est envisagée et sera discutée avec le réseau.

Note post réunion :

La continuité d'expertise par 2 CRPV par week-end est mise en place sur la base du volontariat. Celle-ci couvrira le samedi pour un CRPV et le dimanche pour l'autre CRPV en journée. Ils seront saisis par l'ANSM des cas de décès ou particulièrement graves pour lesquels une analyse de PV ne peut attendre le lundi. Les CAPTV pourront y faire appel via les ARS.

Concernant la transmission « en routine » des cas CAP, il est prévu :

- Une transmission des cas graves du CAP vers le CRPV dans les 24/48 heures,
- Une transmission immédiate des décès du CAP vers le CRPV. L'ANSM et l'ARS doivent être informées en parallèle,
- Une veille réalisée par un CAP référent (CAP de Nancy) concernant les cas non graves, une fois par semaine. Chaque CAP est chargé de transmettre au CRPV les éléments.

Ces informations seront envoyées par le CAP de Nancy à l'attention de tous les CAP.

Par ailleurs, l'ANSM rappelle que les informations concernant la surveillance des vaccins est mise en ligne de manière hebdomadaire sur le site de l'ANSM. Les CAP peuvent s'appuyer sur ces informations pour traiter les questions reçues. Néanmoins, afin de répondre aux interrogations subsistantes, il est proposé par l'ANSM de mettre en place des réunions mensuelles dédiées. Cette proposition est approuvée par les membres du CSP.

Enfin, l'ANSM annonce qu'un document d'aide aux professionnels de santé est en cours d'élaboration, prenant notamment en compte les interrogations liées au délai de survenue des décès et à la possibilité d'une autopsie en cas de décès.

2.3 Saisine Ibuprofène

Direction concernée	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions / Direction de la surveillance
Expert en charge	CAP Nancy /Malak Abou -Taam
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

L'ANSM a informé en décembre 2020 la cellule opérationnelle de l'ANSES qu'elle souhaiterait lancer une étude sur l'ibuprofène afin d'objectiver les cas de surdosage avec effets indésirables qui semblent encore maintenant plus fréquents avec la forme la plus dosée (400mg), bien que des actions aient été réalisées pour limiter ces risques. L'objectif de cette étude serait de mettre en place des mesures de réduction des risques supplémentaires.

Dans ce cadre, il a été demandé au CAP de Nancy de réaliser un coup de sonde avant d'initier une éventuelle saisine. L'analyse des données a porté sur les cas d'exposition avec effets indésirables (symptomatiques), et a été réalisée sur les années 2018 et 2019 (l'année 2019 permettant l'évaluation des mesures recommandées par l'ANSM). L'année 2020 n'a pas été retenue en raison du contexte COVID qui a fortement modifié la prescription et la consommation d'ibuprofène. Les cas analysés concernent l'ibuprofène seul et associé.

Les résultats montrent une diminution des circonstances accidentelles entre 2018 et 2019, et une prépondérance très nette des cas liés à l'ibuprofène 400 mg, toutes circonstances confondues. Il est précisé que peu de cas sont symptomatiques, que les cas « défaut de perception du risque » sont majoritairement pédiatriques, et que les « mésusages/surdosages » concernent généralement les patients algiques qui surconsomment volontairement. Enfin, il est noté que lorsque l'ibuprofène est associé, cela est souvent avec un autre antalgique.

L'ANSM précise que la diminution des cas entre 2018 et 2019 s'accompagne d'une diminution des chiffres de vente.

En conclusion, ces données vont être discutées en interne à l'ANSM et un retour sera fait aux membres du CSP sur une éventuelle analyse approfondie des données présentées.

L'ANSM informe les membres que de nouvelles actions sont prévues d'ici le premier semestre 2021 concernant le bon usage de l'ibuprofène.

2.4 Divers

Un membre du CSP a porté à la connaissance du comité un risque de confusion entre les spécialités Dafalgan Caps 500mg et 1000mg. Il y a en effet une refonte de la gamme, et les professionnels semblent en avoir été informés. La référente erreur médicamenteuse de l'ANSM est déjà informée de cette problématique.

Note Post Réunion :

Le laboratoire UPSA va mettre en place une série de mesures visant à éviter tout risque de confusion entre ces 2 dosages dont la source pourrait être une ressemblance entre les gélules (rouge et blanche pour les deux spécialités) et/ou une ressemblance des conditionnements primaires et secondaires (étui et blister). Il prévoit ainsi la mise en place d'un plan d'action ayant pour finalité de permettre une meilleure différenciation de ces spécialités :

- Différenciation des conditionnements primaires et secondaires pour mieux faire ressortir les dosages 500mg et 1000mg,*
- Différenciation de la gélule (projet de changement de couleur de la gélule pour le dosage 1000mg, gélule intégralement blanche),*
- Plan de communication auprès des professionnels de santé, est en cours d'élaboration (via VIDAL FOCUS et mailing).*

Ces mesures feront l'objet d'un dépôt auprès de l'ANSM, pour validation, dans les semaines à venir.

4. Tour de table

Le prochain CSP aura lieu le 31 mai 2021.