

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

Comité scientifique permanent « interface avec le réseau de toxicovigilance »

Séance du 27/09/2021 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 31.05.21	Pour information	Non
2.	Dossiers thématiques		
2.1	Substances volatiles autres que protoxyde d'azote	Pour information/discussion	Non
2.2	Enquête Colchicine	Pour information/discussion	Non
2.3	Expositions pédiatriques à des médicaments	Pour information/discussion	Non
2.4	Vitamine D	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 checked="" 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"/>
Céline MOUNIER	Directrice	<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"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malak ABOU -TAAM	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alice ARIBAUD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARET Nathalie	CAP Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOLAL Cécilia	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAPORI Jean-Marc	CAP Lyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GREILLET Chloé	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUERLAIS Marylène	CEIP Nantes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRISSET Ingrid	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUSKARCZYK Emmanuel	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 31.05.21

Le compte rendu du CSP d'interface avec le réseau de toxicovigilance du 31 mai 2021 a été approuvé.

2. Dossiers thématiques

2.1 Substances volatiles autres que protoxyde d'azote et poppers

Direction concernée	Direction de la Surveillance
Expert en charge	ANSES/CAP Lyon
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

L'analyse des cas rapportés aux centres antipoison concernant l'usage récréatif de substances volatiles (à l'exclusion du protoxyde d'azote et des poppers) a été présentée par l'ANSES.

A l'issue de la présentation, l'attention est attirée sur l'utilisation majoritaire des déodorants et dépoussiérants. Chez les jeunes enfants, il s'agit de l'essence et des déodorants.

Les rapporteurs indiquent avoir remarqué, dans certains cas, l'utilisation de papiers aspergés de substances volatiles avant de fumer du tabac ou cannabis. Il est également noté un cas de vapotage de désodorisant d'intérieur. Les substances volatiles, en dehors des aérosols, peuvent être des solutions hydro alcooliques, des huiles essentielles, des désodorisants d'intérieur, etc...

Le type d'usager de substances volatiles est discuté. Il s'agit d'une population jeune qui cherche à obtenir une hypoxie. Les modes d'inhalation sont le bagging et le huffing qui potentialiseraient l'hypoxie. Le bagging correspond à une inhalation depuis un sac plastique/en papier contenant la substance volatile. Le huffing est une inhalation à partir d'un tissu/linge imprégné par la substance volatile.

La corrélation des symptômes avec la quantité et la chronicité n'est pas encore établie mais pourrait exister.

Enfin, il est mis en avant le fait que ces pratiques ont majoritairement lieu à domicile et relèvent de pratiques solitaires.

L'ensemble de ces résultats confirme la nécessité d'informer les consommateurs sur le risque aigu d'hypoxie/anoxie, mais également sur les risques à long terme (la leuco encéphalopathie pourrait être corrélée à l'usage de produits récréatifs).

Le rôle prépondérant des associations de sensibilisation sur le terrain, telles que l'APEAS (Accompagner - Prévenir - Éduquer - Agir – Sauver) en charge de la communication autour des jeux dangereux chez les enfants, est mis en avant, ainsi que celui des équipes éducatives en collège et lycée. Enfin, les professionnels de santé et les équipes médicales scolaires ont un rôle à jouer.

Le rôle des challenges mis en place dans les réseaux sociaux est à surveiller.

L'ANSES indique s'être rapprochée du comité français des aérosols et a évoqué la possibilité de modifier la nature des gaz propulseurs utilisés. Ce comité a indiqué que les gaz propulseurs majoritairement utilisés sont le butane et propane, et qu'il serait difficile d'en changer du fait de la pression environnementale qui ne laisse pas beaucoup d'autres choix. Concernant la possibilité de mettre en place un contenant sécurisé ou mentionnant un risque, cela n'est pas prévu à ce stade. Enfin, la question de la remise en question de l'usage de cette forme aérosol n'est pas d'actualité, les consommations et productions d'aérosol étant en augmentation, avec évolution vers des formes recyclables et remplissables.

A l'issue de la présentation, il est précisé que cette problématique est sérieuse mais non comparable avec celle concernant le protoxyde d'azote. La diminution en 2015 pourrait être liée à l'augmentation en parallèle de l'usage de protoxyde d'azote, mais cette information n'apparaît pas dans les dossiers de toxicovigilance.

Parmi les experts du CSP, il est noté que l'utilisation à usage récréatif des déodorants à domicile a connu une nette augmentation en période de confinement. Il sera intéressant de voir sur les deux années passées et sur les prochaines quelle sera l'évolution (augmentation confirmée de cette utilisation, ou diminution comme c'était le cas depuis 2015).

Cette surveillance 2020-2021 n'est pas encore prévue au niveau de l'addictovigilance mais cela sera rediscuté avec le CEIP rapporteur. Une surveillance régulière de la volumétrie et de quelques données macros semble nécessaire afin de suivre la tendance de manière rapprochée.

2.2 Enquête Colchicine

Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Médicale
Expert en charge	Christine Tournoud / Dominique Vodovar
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les données finales du réseau des centres antipoison et de toxicovigilance concernant la colchicine ont été présentées.

L'objectif de cette enquête est d'évaluer quantitativement et qualitativement les cas de surdosage en colchicine connus du réseau des centres antipoison et de toxicovigilance rapportés avant et après la lettre adressée aux professionnels de santé (DHPC) en juillet 2016, afin de mieux caractériser ce risque et de prévenir la survenue de nouveaux cas.

Pour rappel, la DHPC avait comme objectif d'attirer l'attention sur la gravité des intoxications à la colchicine et d'informer sur la mise à jour du RCP et de la notice des spécialités concernées, et plus particulièrement du nouveau schéma posologique afin de compléter les données du réseau de pharmacovigilance. Les données étudiées portent sur une première période allant du 1er décembre 2012 au 30 juin 2016 puis sur une seconde période allant du 1er juillet 2016 au 31 janvier 2020.

La méthodologie est la suivante :

- Extraction réalisée sur le logiciel SICAP des CAPTV
- Périodes d'étude citées ci-dessus
- Agents:
 - substance chimique « colchicine »
 - Médicaments de la classe ATC « COLCHICINE M04AC01 », dont principalement
 - Colchimax comprimé pelliculé sécable
 - Colchicine opocalcium 1 mg comprimé sécable
- Critère d'exclusion: imputabilité nulle
- Relecture des demandes d'information

Chapitre traité à part avec les éléments déterminants : exemple des appels pour interaction / médicament

- Relecture de tous les dossiers de cas d'exposition.

Les résultats globaux sont les suivants :

Période du 1er décembre 2012 au 30 juin 2016 :

667 appels

Cas exclus d'imputabilité nulle : 6 cas

Cas exclus circonstance indéterminée : 3 cas

Dont 61 demandes d'information

Au total : 597 cas d'exposition

Période du 1er juillet 2016 au 31 janvier 2020 :

777 appels

Cas exclus d'imputabilité nulle : 10 cas

Dont nombre de demandes d'information et circonstance indéterminée : 63 cas

Au total : 704 cas d'exposition

La répartition temporelle des cas (circonstances d'intérêt) est la suivante :

Période allant du 1er décembre 2012 au 30 juin 2016 (pas années entières)

	Total cas expo	ET	AT	MES/SURDO	SUICIDE
année					
2012	14	6	3	1	2
2013	153	77	7	14	32
2014	151	67	11	16	45
2015	202	91	23	11	46
2016	76	40	6	7	18

Période allant du 1er juillet 2016 au 31 janvier 2020

	Total cas expo	ET	AT	MES/SURDO	SUICIDE
année					
2016	92	39	15	7	6
2017	231	85	22	20	21
2018	213	92	24	17	18
2019	216	86	24	17	15
2020	25	6	4	1	2

Le nombre de cas par circonstance d'exposition : les circonstances d'exposition accidentelles, les défauts de perception du risque, les erreurs thérapeutiques, les accidents thérapeutiques, les circonstances d'exposition volontaires, les suicides, les mésusages et surdosages non suicidaires et les décès ont été présentés.

En conclusion, il n'est pas identifié une diminution du nombre de cas (notamment accidents et erreurs thérapeutiques) suite à la diffusion de la lettre adressée aux professionnels de santé en 2016.

Concernant les circonstances accidentelles, il est noté la fréquence particulière des erreurs thérapeutiques ; le schéma thérapeutique semble mal compris.

Concernant les décès dans un contexte accidentel, on observe une fréquence des associations avec les statines et les macrolides.

Il est également observé une augmentation des cas d'accidents thérapeutiques.

La spécialité COLCHIMAX est prépondérante dans tous les cas de figure ; cela reste à comparer avec les chiffres de ventes.

Concernant les circonstances volontaires, il est noté la fréquence et la gravité particulière des suicides, y compris chez les adolescents. Un focus sera réalisé dans le rapport sur ce sujet.

Il est également noté une augmentation des mésusages. Enfin, l'automédication semble encore très présente ; une meilleure information du public est nécessaire.

A l'issue de la présentation, il est précisé que le rapport sera disponible dans les deux mois. L'ANSM précise que les données de vente sont globalement les mêmes entre les différentes spécialités.

L'ANSM a pris contact avec un laboratoire canadien qui propose une forme à 0,5mg mais dans une autre indication thérapeutique, afin de le challenger sur l'indication dans la goutte. A ce jour, il n'y a pas eu de retour. Par ailleurs, l'ANSM va prochainement rencontrer le laboratoire commercialisant les spécialités à base de colchicine, afin notamment de connaître ses projets d'amélioration du bon usage de ces spécialités.

La question du nombre de comprimés dans une boîte pourrait être une piste. A ce sujet, l'ANSM indique que le laboratoire a déjà œuvré en ce sens et a obtenu, pour les 2 spécialités, une autorisation pour un conditionnement avec un moindre nombre de comprimés (depuis 2017, mise à disposition de conditionnements de 15 comprimés en plus de ceux de 20).

Concernant l'automédication, les recommandations de 2016 de l'European Alliance of Associations for Rheumatology la proposent pour des patients formés, le choix du ou des médicaments devant être basé sur la présence de contre-indications, l'expérience antérieure du patient avec les traitements, le moment de l'initiation après le début de la poussée et le nombre et le type d'articulation(s) concernée(s). Il faudra développer des outils à destination des patients pour réduire les risques à démarrer le traitement sans consultation médicale.

Il est rappelé que la spécialité à base de colchicine reste un des rares médicaments qui peut mener à un décès lors d'une erreur thérapeutique, et ce malgré une prise en charge adaptée.

Concernant la question de la disponibilité de l'antidote, les CAP précisent que cela reste hypothétique et ne doit pas être une piste à suivre en priorité.

Post-meeting note : les données de ventes en ville et à l'hôpital de COLCHICINE OPOCALCIUM et COLCHIMAX ont été transmises aux CAP pour la période de juin 2016 à octobre 2020.

2.3 Expositions pédiatriques à des médicaments

Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Médicale
Expert en charge	ANSES/CAP Nancy
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les accidents de la vie courante sont responsables chaque année de plus de 200 décès d'enfants de moins de 15 ans. Ces accidents demeurent la première cause de décès chez les enfants de 1 à 14 ans. De plus, de nouvelles sources d'intoxications pédiatriques émergent (piles bouton, cigarette électronique, etc.)

Dans le cadre de la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022, la DGS, conjointement avec la DGCCRF, a saisi l'ANSES pour analyser les cas d'expositions accidentelles des enfants de moins de 15 ans enregistrés par les CAP de 2014 à 2019 (+ ajout de 2020). Santé Publique France (SPF) a été saisie en parallèle pour étudier les données pédiatriques de l'Enquête permanente sur les accidents de la vie courante (EPAC) pendant la même période.

Les objectifs sont de quantifier l'ampleur des expositions accidentelles, d'identifier les agents à l'origine des expositions ou intoxications, d'analyser des tendances temporelles ou géographiques, de décrire des circonstances d'exposition pour certaines familles d'agents, et d'analyser spécifiquement les cas graves et les décès.

Afin de répondre à ces objectifs, un groupe de travail spécifique de l'ANSES a été créé en mars 2021 impliquant des experts de CAPTV, de services pédiatriques et de SPF. La présidente de ce GT est Christine Tournoud (CAP de Nancy). Les travaux de ce groupe doivent faire l'objet d'un rapport attendu au plus tard en septembre 2022.

A partir de la base SICAP (système d'information commun des CAP), une étude descriptive rétrospective entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2020 a été réalisée.

Les cas inclus sont : cas issus de la réponse téléphonique d'urgence (RTU) d'exposition accidentelle, avec ou sans symptôme, âgés de moins de 15 ans, survenus en France entière, d'imputabilité non nulle, quels que soient la gravité et l'agent. Ont été exclus les cas hors RTU, les cas survenus à l'étranger, les cas symptomatiques d'imputabilité nulle, et les circonstances volontaires ou indéterminées.

Les résultats montrent que les médicaments humains représentent la première cause (31%) d'appel aux CAP concernant une exposition accidentelle à des toxiques chez les enfants de moins de 15 ans, et la seconde en cas d'appel concernant une personne ayant présenté des symptômes (16%). En affinant ces résultats, il est identifié 4 classes ATC particulièrement concernées : les médicaments du système nerveux, les médicaments du système respiratoire, les médicaments dermatologiques, et les médicaments des voies digestives et du métabolisme. A l'intérieur de chaque classe ATC, il est possible d'affiner encore les résultats.

Les médicaments humains représentent 33% des cas graves. Les 4 classes ATC majoritairement représentées sont par ordre décroissant : les médicaments du système nerveux, les médicaments du système cardiovasculaire, les médicaments antiinfectieux généraux à usage systémique et les médicaments du système respiratoire.

Afin d'analyser au mieux ces résultats, l'ANSES fait appel à l'ANSM afin de valider la méthode de travail concernant les médicaments. Ainsi, la granulométrie de l'étude est discutée. En effet, l'analyse peut être réalisée par classe ATC, mais peut être également réalisée de manière plus fine, allant jusqu'au niveau de la spécialité si nécessaire. L'analyse fine pourrait permettre effectivement de prendre des mesures sur les spécialités (par exemple, mise en place d'un bouchon sécurisé).

Par ailleurs, l'ANSES s'interroge sur l'intérêt d'analyser la totalité des classes. Un focus sur les problématiques concernant particulièrement l'ANSM pourrait être réalisé.

L'ANSES propose à l'ANSM de participer au prochain GT qui aura lieu en octobre 2021. L'ANSM confirme son intérêt pour y participer. D'ici là, les directions médicales vont être consultées afin d'identifier les besoins. La référente du Bon usage du Médicament à l'ANSM sera le point de contact ANSM et présentera les informations récoltées.

2.4 Vitamine D

Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Médicale
Expert en charge	Anne-Marie Patat
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Le CAP de Lyon, désigné rapporteur de l'enquête concernant les médicaments à base de vitamine D, a présenté les données préliminaires concernant les spécialités pharmaceutiques et compléments alimentaires permettant de confirmer ou non le besoin de produire un rapport plus détaillé. Pour rappel, l'objectif est de voir s'il est pertinent d'étendre l'enquête de pharmacovigilance qui, pour le moment, concerne les enfants de 0-2 ans uniquement, au-delà de cette tranche d'âge.

Environ 418 cas adultes sont recensés, tandis que les cas pédiatriques représentent environ 3000 cas. La tranche très largement représentée concerne les enfants de 0-5/6 ans. 63 cas concernent les 12/18 ans. Il est par ailleurs noté 6 cas graves pédiatriques et 8 cas graves adultes.

De manière générale, les cas pédiatriques concernent des erreurs thérapeutiques ponctuelles mais pas majeures. De nombreux cas sont liés au fait que l'enfant a accès par erreur au produit.

L'ANSM a ensuite présenté un état des lieux de toutes les actions menées ou en cours concernant les spécialités à base de vitamine D suite aux résultats de l'enquête de pharmacovigilance.

- Contact ANSES relatif à l'évaluation du BHT (hydroxytoluène butylé).

En effet, une spécialité pharmaceutique contient du BHT. Une évaluation de la toxicité du BHT est toujours en cours à l'ANSES, notamment au regard des effets perturbateurs endocriniens.

- Contact avec le laboratoire Crinex pour une demande de révision de la formulation d'ADRIGYL, contenant du BHT

Une formule sans BHT est en cours de préparation.

- Harmonisation de la liste des effets indésirables sur l'ensemble des spécialités Vitamine D

Une harmonisation des effets indésirables sera discutée à l'occasion du prochain bilan de l'enquête de pharmacovigilance prévu en 2022.

- Elaboration de recommandations nationales

Un contact a été pris auprès du service recommandations de la HAS ; les recommandations de la société française de pédiatrie pourraient être « labellisées » par la HAS.

- Harmonisation des posologies des différentes AMM (gouttes)

Il est prévu d'harmoniser les posologies à la suite de la parution des recommandations nationales

- Point d'information : « Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage »

La publication a eu lieu en janvier 2021.

Les membres du CSP indiquent à ce sujet qu'il serait intéressant de mesurer l'impact de ce point d'information sur le nombre de cas enregistrés par les CAP.

- Contact avec la DGCCRF en vue d'établir d'éventuelles actions sur le maintien sur le marché de compléments alimentaires fortement dosés en vit D

L'ANSM a échangé avec la DGCCRF sur le sujet des compléments alimentaires contenant de la vitamine D. Aucune action n'est possible en vue de supprimer les compléments fortement dosés en vitamine D, qui respectent la réglementation européenne des compléments alimentaires.

- Réflexion sur la diffusion de messages ciblés vers les parents

Une réflexion sur une communication relative aux règles de bon usage du médicament (respect de la posologie, rangement, lecture de l'étiquette, vigilance sur les conditionnements qui se ressemblent, etc.) est en cours. Ce travail englobera la problématique du bon usage des médicaments à base de vitamine D.

A l'issue de la discussion, compte tenu des actions déjà initiées au niveau de l'ANSM et des résultats présentés par le CAP de Lyon, il a été décidé de suspendre le projet de saisine en cours concernant les spécialités et les compléments alimentaires à base de vitamine D. En effet, le volume de cas est important mais très peu de ces cas sont graves, et beaucoup sont peu suivis. Une analyse fine nécessiterait de procéder à la relecture du dossier ce qui serait très chronophage et n'apporterait pas beaucoup d'informations.

Ces données seront transmises au CRPV rapporteur de l'enquête de pharmacovigilance qui statuera sur la nécessité d'étendre l'enquête sur une population plus large.

Coté CAP, une veille active sera néanmoins maintenue et l'ANSM informée en cas de nouveau signal.

2.4 Divers

Direction concernée	Direction de la Surveillance/Direction Médicale
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les dates des CSP pour l'année 2022 ont été annoncées, il s'agit des lundis 17 janvier, 30 mai et 26 septembre 2022.

4. Tour de table