

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Personne en charge : Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT

Surveillance et Pharmacovigilance Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 7 mars 2023

Points prévus à l'ordre du jour		Pour information/avis/adoption
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 7 février 2023	pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue des cas marquants et des erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEYENS Marie-Noëlle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUQUET Sylvain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PARIENTE Antoine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALT-TEBACHER Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Gestion du signal			
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIENVENU Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Évaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
ALLUE Delphine	Référente erreurs médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente usage non conforme	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1			
Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie			
BENSAAD Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEBEL Françoise	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
MARTIN Ludivine	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TIQUET Laure	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL			
DAYANI Pauline	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARDIEU Marie	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2			
Pôle 1 Neurologie, psychiatrie			
DEGUINES Catherine	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LOUKIL Mariem	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
CAMHAJ Nicolas	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Maladies infectieuses et émergente			
BARIL Laurence	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BENDAHOU Sarah	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, signale les situations de conflit d'intérêts listés dans le tableau ci-dessous et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
9578	DUBOURDIEU Jean Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence : PFIZER	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
9721 9686	DUBOURDIEU Jean Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence : SANOFI	2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 7 février 2023

Pas de commentaires ou corrections. Le compte-rendu est adopté.

Dossiers

GINGEMBRE CONFIT, CLOPIDOGREL (gingembre, hydrogénosulfate de clopidogrel)

Hématomes sous-cutanés multiples

Numéro CM	9687
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Ce cas évoque une interaction pharmacodynamique entre le gingembre et le clopidogrel du fait de données déjà publiées sur des propriétés anti-agrégantes plaquettaires du gingembre. Proposition de majoration du niveau de risque du fait de la gravité potentielle.

Si le gingembre a des propriétés anti-agrégantes plaquettaires, discussion sur la nécessité d'informer du risque d'interaction pharmacodynamique avec les médicaments ayant aussi cette propriété (pas seulement le clopidogrel concerné par ce cas).

Avant de se rapprocher de l'ANSES pour échanger sur le risque de cet aliment, qui peut aussi être contenu dans certains compléments alimentaires (pour faciliter la digestion), il est proposé de demander au CRPV qui a notifié le cas de compléter l'évaluation des données publiées sur ce risque.

Un commentaire est prévu dans le prochain PSUSA.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Demande auprès du CRPV notificateur de complément d'évaluation des données publiées sur les propriétés anti-agrégantes plaquettaires du gingembre.

Et selon cette évaluation, saisine de l'ANSES.

Revue de données dans le cadre d'un commentaire dans le prochain PSUSA.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

DIAMOX 250 mg, comprimé sécable (acétazolamide)

Pancytopénie - Aplasie médullaire - Décès

Numéro CM	9708
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 4-CARDIO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Le risque d'agranulocytose et d'aplasie médullaire est un effet connu et mentionné dans l'information produit (RCP) de ce médicament. Il s'agit pour ce cas d'une utilisation en dehors des indications de l'AMM mais correspondant à des recommandations anciennes de sociétés savantes. Il est prévu une lettre aux professionnels de santé attirant davantage l'attention sur ce risque.

Une révision de l'information est prévue aussi afin de mieux préciser les précautions d'emploi mentionnées en 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) et de mettre à jour le libellé de la rubrique 4.8 (effets indésirables) pour remplacer le terme « accidents hématologiques ».

En parallèle, le laboratoire devra aussi déposer une demande d'extension d'indication pour la prise en charge de l'oedème maculaire.

Proposition :

Communication sur le risque d'atteinte hématologique.

Révision de l'information produit quant aux mises en garde et précautions d'emploi, aux effets indésirables mais aussi pour étendre les indications.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

TRINORDIOL, comprimé enrobé
(lévonorgestrel/éthinyloestradiol/lévonorgestrel/éthinyloestradiol/lévonorgestrel/éthinyloestradiol)

Nausées - Diarrhées - Douleurs abdominales

Numéro CM	9578
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 1-POLE 5-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Sophie GAUTIER M. Antoine PARIENTE

Avis du CSP

Constat à partir de ce cas de l'absence de spécialités à visée contraceptive sans lactose comme excipient (listé comme excipient à effet notoire). Cette information peut être utile afin d'éviter aux professionnels de santé une recherche de contraception orale sans lactose.

Interroger les gynécologues, sages-femmes et centres de planning familiaux sur leur expérience d'une problématique éventuelle après prise de contraceptifs oraux chez des patientes intolérantes au lactose avant d'envisager toute communication plus large. Cette intolérance est très variable d'une personne à l'autre.

Proposition :

Investigations supplémentaires à mener auprès de gynécologues, sages-femmes et centres de planning familial.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

COUMADINE,ANTIGONE 75 microgrammes, comprimé pelliculé (warfarine sodique,désogestrel)

Hémorragie intra-cérébrale

Numéro CM	9664
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 1-POLE 5-ENDO
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Discussion sur le besoin d'informer de pratiquer un INR lors de l'introduction d'un nouveau médicament chez un patient, même si celui-ci n'est pas mentionné dans le RCP dans la liste des médicaments susceptibles d'interagir.

Discussion de l'intérêt de proposer un pop-up sur les logiciels de prescription avec le risque que celui-ci soit désactivé.

Il est proposé de rédiger avec le CRPV notificateur un texte d'information qui pourrait être relayé dans les bulletins d'information locaux des CRPV.

Proposition :

Communication via le réseau des CRPV et leurs bulletins d'information.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

LEPONEX (clozapine)

Leucémie à grands lymphocytes granulaires

Numéro CM	9706
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
CRPV ou experts en charge	Mme Martine TEBACHER-ALT M. Chouki CHENAF

Avis du CSP

Proposition de majoration du niveau de risque de SRM en SRI du fait de la gravité.
Il est rappelé qu'il existe un carnet de suivi obligatoire pour le suivi de la formule leucocytaire toutes les semaines puis tous les mois et qui conditionne la délivrance du médicament.
Le risque de cancer hématologique est suivi par le pays rapporteur au niveau européen. Au niveau national, discussion en cours sur la possibilité de réaliser une étude pharmaco-épidémiologique (EPI-PHARE).

Proposition :

Majoration de niveau de risque de SRM en SRI.
Evaluer la faisabilité pour la réalisation d'une étude pharmaco-épidémiologique.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

DAKIN COOPER STABILISE, solution pour application locale en flacon (sodium hypochlorite de), solution d')

Malaise - Oedème de la face - Oedème prétro-orbitaire - Emphysème sous-cutané (suspicion de cellulite faciale)

Numéro CM	9665
Niveau de risque	SRM
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Avis du CSP

Majoration du niveau de risque du fait de la gravité particulière de ce cas (suspicion de cellulite faciale). L'utilisation de solution de Dakin est en effet décrite pour des irrigations canalaires mais plutôt avec des solutions plus concentrées d'hypochlorite de sodium (entre 2,5 et 3%) que celle de la solution de Dakin® (0,5%). L'effet indésirable observé dans ce cas marquant est mentionné dans de nombreuses publications (qualifié sous le terme « accident d'hypochlorite de sodium ») et a été rapporté dans des cas de pharmacovigilance.

Se rapprocher de la société française d'endodontie (SFE) pour évaluer l'importance de cette pratique, son intérêt, et pour se renseigner sur les éventuels précautions d'emploi à prendre en terme de technique d'injection pour limiter ces risques.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

Investigations supplémentaires sur cette pratique d'utilisation de la solution de Dakin auprès de la société française d'endodontie.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

NORMACOL LAVEMENT ADULTES, solution rectale, récipient unidose (sodium (hydrogénophosphate de) dodécahydraté/sodium (dihydrogénophosphate de) dihydraté)

Cluster de 2 cas : Gangrène de Fournier - Colostomie

Numéro CM	9692
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Fissure anale - Gangrène de Fournier

Numéro CM	9781
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 3-GASTRO
CRPV ou experts en charge	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Avis du CSP

Trois cas de survenue de gangrène de Fournier dans les suites d'une utilisation non conforme ,pour constipation chronique et/ou non respect des modalités d'administration. Il est clairement indiqué dans le RCP et la notice de cesser immédiatement l'administration en cas d'apparition d'une résistance et de ne pas forcer l'introduction car cela peut entraîner des lésions locales. Proposition de demander au laboratoire une revue des cas de gangrène de Fournier et de faire une synthèse des informations dont il dispose sur toutes les utilisations non conformes dont il a connaissance.

Il est prévu aussi d'harmoniser la notice (qui informe bien de ne pas utiliser ce médicament pour une constipation chronique) avec le RCP qui ne le mentionne pas.

Proposition :

Demande au laboratoire de transmettre une revue des cas de gangrène de Fournier et une synthèse des usages non conformes identifiés.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

PENTACARINAT 300 mg, poudre pour aérosol et pour usage parentéral (pentamidine (isétionate de))

EMM / Erreur de voie d'administration du médicament - Malaise - Hypotension

Numéro CM	9686
Niveau de risque	SRF
Directions concernées	DMM 2-POLE 4-ATBVAC
CRPV ou experts en charge	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Avis du CSP

Utilisation en IV alors qu'il s'agissait d'une prescription en inhalation.
Proposition de majoration du niveau de risque du fait de l'existence d'autres cas d'erreurs de voie d'administration mais avec des conséquences plus sévères.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

PENTACARINAT 300 mg, poudre pour aérosol et pour usage parentéral (pentamidine (isétionate de))

EMM / Toux après inhalation médicamenteuse - Erreur de dispensation de dispositif - Intervalle trop court entre les administrations de médicament - Dose mensuelle prise plus fréquemment

Numéro CM	9721
Niveau de risque	SRI
Directions concernées	DMM 2-POLE 4-ATBVAC
CRPV ou experts en charge	Mme Marion LEPELLEY Mme Marie-Noëlle BEYENS

Avis du CSP

Lors de la mise en place d'un relai en ville d'un traitement par Pentacarinat en aérosol, jusque-là délivré à l'hôpital, délivrance d'un appareil non calibré pour cette utilisation. L'appareil proposé dans le RCP n'est plus commercialisé, et depuis un certain temps probablement. Le laboratoire doit tester au préalable les appareils avec une solution de Pentacarinat afin de valider leur utilisation. Dans l'attente d'obtenir une liste des appareils conformes, la question se pose de laisser la possibilité de prescrire en ville ce traitement, même si il reste exceptionnel. Il est proposé de solliciter un avis réglementaires sur les solutions possibles.

Proposition :


Demande au laboratoire de modifier l'information médicale afin de mettre à jour le nom du ou des appareils validés pour cette utilisation en aérosol.
Solliciter un avis réglementaire sur les dispositions à prendre dans l'attente de cette mise à jour.

Conclusion

Proposition adoptée à l'unanimité

Abréviations

ANSES :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
B/R :	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)
CM :	Cas marquant
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
CNOP :	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
DMI :	Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM
DP :	Direction produit de l'ANSM
EI :	Effet indésirable
EM :	Erreur médicamenteuse
EMA :	European medicines agency
EMM :	erreur médicamenteuse marquante
EVDAS :	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupement d'intérêt publique Expertise publique en épidémiologie des produits de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT:	High Level Group Term level of MedDRA
HLT :	High Level Term level of MedDRA
MEdDRA :	Medical Dictionary for Regulatory Activities ou dictionnaire médical des affaires réglementaires.
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PE :	Précautions d'emploi
PRAC :	Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)
PSUR :	Periodic safety update report
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
PV :	Pharmacovigilance



PT :	Preferred term of MedDRA
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SMQ :	Standardized MedDRA Queries
SMR :	Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
SOC :	System Organ Class
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important