

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

Comité scientifique permanent «interface avec le réseau de toxicovigilance »

Séance du 13 mars 2023 de 14h00 à 17h00 en visioconférence

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Adoption du compte-rendu du CSP TOX du 03.10.2022	
1.3	Modalités de renouvellement du CSP	
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Erreurs médicamenteuses et chimiothérapies orales	Information / discussion
2.2	Méthadone	Information / discussion
2.3	Pénurie de médicaments	Information / discussion
2.4	Suivi paracétamol	Information / discussion
2.5	Divers	Information / discussion

Participants

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie DEGUIGNE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
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"/>
Claire FERARD	Chef de pôle	<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"/>
Malak ABOU-TAAM	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRISSET Ingrid	CAP Bordeaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONEGIER DU SORBIER Aymeric	ANSES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence GIROD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure THOMAS	CRPV Paris	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine ALLUE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Magali LABADIE	CAP Bordeaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Audrey NARDON	CAP Bordeaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour

L'ordre du jour est adopté.

X Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

1.2. Adoption du compte-rendu du CSP TOX du 03.10.2022

Le Compte-rendu du CSP du 3 octobre 2022 est adopté. Il est précisé que dorénavant les CR seraient adoptés par procédure écrite, afin de pouvoir accélérer la mise en ligne sur internet.

1.3. Modalités de renouvellement du CSP

Il est annoncé le renouvellement des CSP en juillet 2023. Les membres sont invités à candidater sur le site internet de l'ANSM.

L'ANSM fait part de sa satisfaction concernant la composition actuelle du comité.

Dossiers

Erreurs médicamenteuses et chimiothérapies orales

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction concernée	Direction Médicale/Direction de la surveillance
Expert(s)	CAP Bordeaux/CRPV Paris

Présentation du dossier

Le rapport de toxicovigilance concernant les erreurs médicamenteuses en lien avec les chimiothérapies orales a été présenté. Il s'agit d'une étude des cas rapportés aux centres anti poison entre le 01/01/2011 et 31/12/2020.

Les conclusions sont les suivantes :

Le nombre de cas recensés concernant les 7 spécialités étudiées est équivalent au nombre de cas recensés par les CRPV pour les 51 spécialités entrant dans le champ de l'enquête de pharmacovigilance.

Concernant l'aspect qualitatif des cas enregistrés, il est noté que les antécédents sont souvent renseignés. Il est de plus observé que la plupart des erreurs ont lieu à domicile, du fait de l'administration en ville des chimiothérapies orales. Par ailleurs, beaucoup de dossiers sont de gravité nulle. Cela peut s'expliquer par un appel précoce au CAPTV pour la prise en charge, et un faible pourcentage des suivis. Enfin, il est mis en évidence des erreurs liées au conditionnement, à la complexité des schémas thérapeutiques ainsi qu'à la confusion de médicaments.

Conclusions du CSP

A l'issue de la présentation, la complémentarité des données de toxicovigilance avec celles de pharmacovigilance est notée, car le mode de recueil des données est différent. Ainsi, les CAP sont généralement appelés avant la survenue d'un événement ou pour des troubles rapides dans le cadre d'une urgence, alors que les CRPV sont sollicités généralement après dans le cadre d'effets retardés. Les symptômes recensés sont donc différents ainsi que la gravité.

Le CRPV note que ces données qui se complètent avec la pharmacovigilance sont rassurantes.

La question du dédoublement se pose, et ce de manière générale lors de l'instruction des dossiers. Il est rappelé qu'un travail est en cours concernant le partage des données entre les différentes vigilances, ce qui devrait permettre une meilleure gestion des doublons.

Le rapporteur CAP précise qu'il est prévu de réaliser une extraction sur les 44 autres molécules évaluées côté pharmacovigilance, afin de comparer les données de toxicovigilance avec celles de la pharmacovigilance.

Dossier présenté pour information

Question posée :

Votes	
Nombre de votants	NA
Nombre d'avis favorables	NA
Nombre d'avis défavorables	NA
Nombre d'abstention	NA
Explication des votes	
Avis majoritaires	NA
Avis minoritaires	NA

Méthadone

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction concernée	Direction médicale/Direction de la Surveillance
Expert(s)	CAP Lille

Présentation du dossier

Les données de toxicovigilance concernant la méthadone et portant sur la période du 16 octobre 2017 au 01 mai 2022 sont présentées.

Même si l'on note moins de cas que sur la période précédente, la gravité liée aux expositions à la méthadone, telle que connue, persiste. Les intoxications concernent la population pédiatrique et non pédiatrique, avec un PSS (Poisoning severity score) de 2 ou 3 (correspondant à des intoxications modérées ou graves ayant nécessité une prise en charge médicale) dans 32,4% des cas. La prise en charge hospitalière est nécessaire dans 63,6% des cas pour les intoxications pédiatriques et 58,3% des cas pour les intoxications non pédiatriques. Trois décès ont été rapportés sur la période, dont 2 dans le cadre d'un mésusage à visée psychoactive notamment chez une personne mineure.

Parmi les circonstances identifiées, il est noté les intoxications volontaires, la persistance des comportements d'addiction/mésusage, des erreurs thérapeutiques chez des patients traités ou naïfs, des cas d'automédication, mettant en évidence une sous-estimation de la dangerosité potentielle de la méthadone ou une banalisation de cette substance. Une banalisation de l'utilisation de ce produit est évoquée.

Il est par ailleurs noté que l'accès à la naloxone prête à l'emploi, dont l'usage n'a pas été rapporté dans les cas de cette enquête, doit être promu. Enfin, les intoxications domestiques pédiatriques indiquent que l'exposition à la forme gélule augmente, avec des accidents graves associés. Une sensibilisation à ce sujet est nécessaire.

En conclusion, le rapporteur suggère la nécessité de poursuivre ce suivi national de toxicovigilance, en parallèle des suivis de pharmacovigilance et addictovigilance.

Conclusions du CSP

Au vu des résultats présentés, il apparaît que la sensibilisation des parents doit être réactivée. Plus largement, il est nécessaire de ré-informer le grand public.

Ces éléments confirment la dangerosité de ce produit. La progression de nouveaux utilisateurs est très importante et les messages de rappel concernant les alertes d'expositions accidentelles sont primordiaux.

L'ANSM précise à ce sujet qu'un certain nombre d'actions ont été demandées au laboratoire depuis 2021, telles que la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé relative au risque d'ingestion accidentelle par les enfants, la diffusion des Mesures Additionnelles de réduction du Risque, le renforcement de l'étiquetage (mises en garde plus lisibles au niveau du sirop et du conditionnement secondaire lui-même et derrière chaque blister de gélule). Ces modifications seront appliquées en 2023 au plus tard. L'importance de la naloxone est rappelée dans chaque communication de l'ANSM sur la méthadone. L'inquiétude liée à l'augmentation de l'exposition dans l'indication antalgie est partagée par l'ANSM qui a communiqué en conséquence en 2022 auprès des oncologues, des généralistes et des sociétés savantes pour les sensibiliser sur ces risques de la méthadone à visée antalgique et pour leur transmettre les documents éducationnels correspondants.

L'ANSM rappelle la publication fin 2021 sur son site de documents éducationnels. Ces documents vont être mis à jour et seront accompagnés d'une communication.

Enfin, il sera proposé l'ajout de la méthadone sur la liste des Never Event.

La sécurisation des blisters qui contiennent les gélules avec un risque de déconditionnement est soulevée par les CAP. Les blisters répondent aux normes actuelles de qualité.

En conclusion, l'ANSM annonce que l'enquête est poursuivie en pharmacovigilance, addictovigilance et toxicovigilance.

Dossier présenté pour information

Question posée :

Votes	
Nombre de votants	NA
Nombre d'avis favorables	NA
Nombre d'avis défavorables	NA
Nombre d'abstention	NA

Explication des votes	
Avis majoritaires	NA
Avis minoritaires	NA

Pénurie de médicaments

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction concernée	Direction de la Surveillance
Expert(s)	CAP Bordeaux/Direction de la Surveillance

Présentation du dossier

Une présentation sur les dossiers des centres antipoison reçus entre le 01 septembre 2022 et le 23 janvier 2023 en lien avec la pénurie de médicaments (quel que soit le médicament) a été réalisée.

Parmi les 45 dossiers retenus, les principaux médicaments en cause étaient les antibiotiques (principalement l'amoxicilline), le paracétamol, et les corticoïdes dans une moindre mesure.

Les principales causes d'erreurs étaient :

- Une erreur de posologie (erreur de calcul d'équivalence) avec une spécialité contenant le même principe actif que celui prescrit.
- Une erreur de posologie ou problème d'administration (problème de pipettes, reconstitution...) avec une spécialité contenant un autre principe actif que celui prescrit
- Un problème de calcul de dose journalière entre les différentes formes pharmaceutiques.

Les cas en lien avec la pénurie de paracétamol pédiatrique, ainsi que ceux liés à la pénurie d'amoxicilline ont été présentés.

Les cas signalés sont peu nombreux et de gravité faible ou nulle. Une sous-estimation est néanmoins probable.

A l'issue de la présentation, l'ANSM précise que le nombre de cas a nettement diminué avec la mise en place de fiches de préparation magistrale concernant l'amoxicilline à destination des officinaux. Ceci montre l'importance de communiquer auprès des pharmaciens et des patients en cas de pénurie, qu'elle soit partielle ou totale.

L'ANSM précise que la disponibilité des produits de santé figure sur le site de l'ANSM.

Il est noté que l'étude CIRUPT, menée actuellement par le réseau des CRPV à partir des données de pharmacovigilance, a pour but d'analyser les conséquences des ruptures de stock sur les patients. Le travail fourni par les CAP est très intéressant pour pouvoir compléter les données.

Conclusions du CSP

Dossier présenté pour information

Question posée :

Votes		
Nombre de votants		NA
Nombre d'avis favorables		NA
Nombre d'avis défavorables		NA
Nombre d'abstention		NA
Explication des votes		
Avis majoritaires		NA
Avis minoritaires		NA

Suivi paracétamol

Numéro/type/nom du dossier	NA
Laboratoire(s)	NA
Direction concernée	Direction de la Surveillance
Expert(s)	CAP Nancy

Présentation du dossier

Le suivi des intoxications volontaires avec l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et le paracétamol chez l'enfant de moins de 18 ans est présenté par le CAP de Nancy.

L'analyse a porté sur les années 2019, 2020, 2021, 2022, ainsi que janvier et février 2023.

Concernant le paracétamol, une comparaison sur deux périodes similaires a été réalisée pour déceler une éventuelle augmentation. Enfin, une comparaison avec les intoxications volontaires concernant tous les médicaments a été réalisée.

A noter que pour toutes les substances étudiées, on observe une diminution des intoxications volontaires en été, et une augmentation en décembre/janvier.

Concernant l'acide acétylsalicylique, on note un très faible nombre de cas d'intoxications volontaires (entre 0 et 6/mois), avec diminution de moitié entre 2019 et 2022.

Concernant l'ibuprofène, on observe une nette diminution du nombre de cas, avec 3,5 fois moins de cas entre 2019 et 2022.

Concernant le paracétamol, on note que le nombre de cas double entre 2020 et 2022, avec une augmentation continue depuis 2021. Une projection sur 2023 annonce environ 3700 cas.

En comparant deux périodes similaires (sept 2021/ février 2022 vs sept 2022/février 2023), on observe des données assez similaires pour une même période de l'année.

Enfin, par rapport aux intoxications volontaires concernant tous les médicaments, il apparaît que ce sont les intoxications volontaires qui ont augmenté de manière drastique mais que la part du paracétamol dans l'ensemble des intoxications a peu augmenté (5 à 6%).

En conclusion, le nombre de cas de suicides d'adolescents a nettement augmenté avec un doublement entre 2020 et 2021 et une augmentation de 10% entre 2021 et 2022. La problématique du paracétamol est très présente mais à comparer avec la problématique générale des intoxications volontaires chez l'adolescent, particulièrement chez les 10-15 ans, alors qu'auparavant la tranche d'âge la plus concernée était 15-17 ans. La problématique de désocialisation dans un contexte de harcèlement est évoquée. La ressource familiale reste prépondérante pour obtenir du paracétamol.

Conclusions du CSP

Dossier présenté pour information

Question posée :

Votes	
Nombre de votants	NA
Nombre d'avis favorables	NA
Nombre d'avis défavorables	NA
Nombre d'abstention	NA
Explication des votes	
Avis majoritaires	NA
Avis minoritaires	NA
