

CT012014033

21/03/2014

Direction de la Surveillance

Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance

Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014033

Séance du 18 Mars 2014 de 09h30 à 17h00 en salle 1 & 2

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valérie GRAS CHAMPEL	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT SALAME	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique CARLHANT KOWALSKI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabrina PIERRE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne DISSON-DAUTRICHE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline VILLIER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne DEFAULT	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRE-BUYS	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nadine PETITPAIN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline JOYAU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny ROCHER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malak ABOU TAAM	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elisabeth POLARD-RIOU	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Noëlle OSMONT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire GUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evgeniya DIEUX-KOCHETKOVA	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haleh BAGHERI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christine LE BELLER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Benjamin BONNET	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargée de mission au PRAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothee DURAND	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bich-Hang Pham	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte ABLARD	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siham KHITER	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Julia PORTEBOIS	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Pierre DEMOLIS	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Liora BRUNEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tessy BENSABAT	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline DRUET	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yasmine MOKRANE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Muriel ECHEMANN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luis MENDOZA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Angélique GANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Charlotte PION	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Caroline SEMAILLE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Maladies Infectieuses			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurélie VITORES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêt

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été déclarée ni retenue au cours de la séance du Comité technique de pharmacovigilance du 18 mars 2014.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
1.	Introduction		Non
2.	Dossiers Produits – Substances (National)		
2.1	Point sur les méningiomes sous progestatifs	Pour avis	
2.2	Point sur les médicaments utilisés en médecine nucléaire	Pour avis	
2.3	Point sur la protamine et le risque de réactions anaphylactiques	Pour avis	
2.4	Suivi national de pharmacovigilance : point sur MEOPA et risque de convulsions	Pour avis	
3.	Tour de Table		

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Point concernant les méningiomes sous progestatifs
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Strasbourg
Références documentaires	
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Strasbourg	
Méningiomes et progestatifs	
<p>Une association entre des doses élevées d'acétate de cyprotérone (AC) et la survenue de méningiome a été évoquée par l'analyse d'une série de cas présentée par l'équipe neurochirurgicale de Strasbourg en 2007 (Froehlich, 2007). Dans ce contexte, l'hypothèse d'une augmentation du risque de méningiomes chez les patients traités par AC à fortes doses a été discutée au Groupe européen de Pharmacovigilance (PhVWP) de l'Agence Européenne du médicament (EMA) en octobre 2009 et a été retenue chez les patientes traitées par des doses ≥ 25 mg/j d'AC. Les RCP des spécialités à base AC dosée à plus de 2mg ont été modifiés en conséquence (sections 4.3, 4.4 et 4.8).</p> <p>Le CRPV de Strasbourg a été chargé de faire un point de pharmacovigilance sur l'imputabilité des progestatifs dans la survenue et/ou la croissance des méningiomes.</p> <p>Les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ont permis d'identifier 44 cas graves dont 39 avec l'AC et 5 avec d'autres progestatifs. L'analyse des cas de la BNPV a permis de relever la prépondérance des notifications sous Androcur® à doses élevées pendant de longues durées et montre que le diagnostic de méningiome s'est affiné ces dernières années.</p> <p>Par rapport aux données disponibles en 2009, elle fait aussi ressortir certains points :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la présence associée d'oestrogènes dans la majorité de ces cas. L'exposition antérieure à une contraception oestroprogestative n'est pas toujours mentionnée dans les dossiers ; - l'âge moyen au diagnostic (46 ans) dans cette série inférieur à celui rapporté dans la population générale (61 ans) ; - des tumeurs essentiellement de grade I ; - l'absence de sous-type histologique particulier ; - des données immunohistochimique pauvres ; la seule présence des récepteurs à la progestérone (RP) ne permet pas d'orienter vers une éventuelle responsabilité des progestatifs ; - la diminution de la taille tumorale à l'arrêt du traitement dans 6 cas ; - une récurrence lorsque le traitement est poursuivi dans 5 cas ; - l'absence d'éléments permettant de considérer les progestatifs comme inducteur éventuel des méningiomes. <p>Le rôle éventuel des progestatifs comme facteur de croissance et/ou comme inducteur/promoteur dans la survenue de méningiomes est discuté.</p> <p>On peut évoquer l'hypothèse selon laquelle l'AC, notamment à fortes doses sur une durée longue, pourrait entraîner une croissance de ces tumeurs bénignes préexistantes. Le rôle des autres progestatifs reste à préciser.</p> <p>Le CRPV de Strasbourg propose de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compléter les données de pharmacovigilance avec les données des laboratoires commercialisant l'Androcur® et ses génériques afin de pouvoir effectuer une analyse complète des cas notifiés. - Demander au laboratoire des données complémentaires concernant l'AC et notamment sur son rôle 	

éventuel sur les récepteurs à la progestérone et aux androgènes au niveau du système nerveux central et sur la croissance de méningiomes

-Discuter de façon pluridisciplinaire l'attitude à adopter concernant l'administration des progestatifs chez une patiente présentant un méningiome opéré ou non , la prescription de progestatifs en dehors des fortes doses ne faisant pour l'instant pas l'objet de recommandations en cas de méningiome ni de mentions dans les RCP .

Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance

Certains membres du CTPV s'interrogent sur la nécessité de compléter ce point par les données des laboratoires estimant que les données institutionnelles sont suffisantes et qu'il serait plutôt intéressant, si besoin, de compléter avec les données de la base de l'OMS Vigilyze.

A l'issue de ce point, il a été convenu :

-qu'il n'était pas nécessaire de compléter les données recueillies avec les données des laboratoires commercialisant la spécialité Androcur® et ses génériques (3 voix pour ; 16 voix contre et 4 absentions)

-qu'il n'était pas nécessaire de compléter les données recueillies avec les données des laboratoires commercialisant tous les progestatifs seuls ou combinés (0 voix pour ; 19 voix contre et 4 abstentions).

Concernant les autres propositions du rapporteur, les membres du CTPV ont conclu :

- Le CRPV de Strasbourg peut se rapprocher des laboratoires commercialisant l'Androcur® et ses génériques afin de demander les éventuelles études concernant le rôle de l'AC sur les récepteurs à la progestérone et aux androgènes au niveau du système nerveux central et sur la croissance de méningiomes
- Concernant l'attitude à adopter vis-à-vis de l'administration de progestatifs chez une patiente présentant un méningiome opéré ou non, les membres du CTPV suivent l'avis du CRPV qui a souligné la nécessité de solliciter les sociétés savantes et les groupes de travail. En accord avec l'ANSM, cette problématique sera programmée en groupe de travail interne.

Nom du dossier	Les médicaments radiopharmaceutiques
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Limoges
Références documentaires	
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Limoges	
Point sur les médicaments radiopharmaceutiques	
<p>Un médicament radio-pharmaceutique (MRP) associe un ligand pharmacologique (le vecteur) à un marqueur radioactif. La localisation de la radioactivité sur une cible choisie grâce au vecteur permet de réaliser une image diagnostique ou une irradiation thérapeutique. Comme tout médicament, les produits radio-pharmaceutiques sont soumis à une surveillance de pharmacovigilance. L'objectif de ce point était de décrire les effets indésirables des MRP rapportés dans la banque française de pharmacovigilance (BNPV) jusqu'au 31/12/2013.</p> <p>Hormis le problème dû au LIPIOCIS[®], retiré du marché, les cas sont peu graves et peu nombreux ; aucun signal de pharmacovigilance notable n'apparaît. L'incidence annuelle des effets indésirables avec les MRP à visée diagnostique calculée à partir des notifications dans la BNPV et en utilisant la base ECOSANTE serait de 1,2 à 3,4/10⁵ actes, voisine de celles rapportées dans la littérature. Il faut noter que certaines méthodes d'imputabilité utilisées en médecine nucléaire tendent à minorer le nombre de cas ce qui rend difficile les comparaisons. La sous-notification est toutefois importante dans le domaine des MRP. Cette sous-notification est accentuée par le fait que les événements indésirables sont à déclarer d'une part à l'Autorité de Sureté Nucléaire (ASN) chargée de la radioprotection et d'autre part à l'ANSM chargée de la pharmacovigilance et de la matériovigilance.</p> <p>Sur la base de ce point, le rapporteur</p> <ul style="list-style-type: none"> -n'a pas d'argument pour ouvrir une enquête de pharmacovigilance plus approfondie sur un produit en particulier. -recommande de sensibiliser les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) des services de médecine nucléaire à la notification des événements et/ou effets indésirables des MRP à la pharmacovigilance. -recommande de bien formaliser les échanges entre l'ASN et l'ANSM, notamment en ce qui concerne les erreurs médicamenteuses, pour confronter les déclarations et ne pas passer à côté d'une alerte éventuelle. -propose d'élargir le portail de déclaration des événements significatifs de radioprotection et de matériovigilance en radiothérapie (VIGIE RADIOTHERAPIE) à la pharmacovigilance. 	
<u>Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance</u>	
<p>Les signaux les plus préoccupants concernaient LIPIOCIS[®], retiré du marché en 2011. Les membres du Comité Technique soutiennent les conclusions du CRPV sur l'absence de signal de pharmacovigilance notable et l'absence d'arguments justifiant l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance plus approfondie sur un produit radiopharmaceutique en particulier. Néanmoins, il existe probablement une sous-notification. Il a été souligné qu'il existe des passerelles entre l'ANSM et l'ASN, qui communiquent avec la profession de la médecine nucléaire. Néanmoins, il est proposé que les cas graves transmis par l'ASN à l'ANSM soient relayés au CRPV concerné.</p> <p>Enfin, il est important que les CRPV sensibilisent les services de médecine nucléaire à la pharmacovigilance, à la déclaration des effets indésirables et des erreurs médicamenteuses.</p>	

Nom du dossier	Point sur la Protamine Choay® et le risque de réactions anaphylactiques
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nice
Références documentaires	
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Nice	
Protamine : Réactions allergiques et facteurs de risques	
<p>La protamine est une substance extraite à partir de la laitance de poissons, utilisée afin de neutraliser l'effet anticoagulant de l'héparine, principalement lors d'une utilisation à forte dose dans le contexte d'une chirurgie cardiaque.</p> <p>Son potentiel allergisant, engendrant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, est bien décrit dans la littérature et une information est disponible dans le RCP de ses spécialités.</p> <p>Suite à la notification d'un cas de choc anaphylactique fatal en fin de chirurgie cardiaque chez un patient préexposé à de l'insuline-NPH (cas marquant de 2013), la question de la présence de facteurs de risque à ces réactions allergiques est soulevée.</p> <p>Les réactions anaphylactiques à la protamine sont bien décrites dans la littérature et la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Le rôle des facteurs de risque est difficile à mettre en évidence à partir des données de la BNPV. La littérature identifie plusieurs facteurs de risque de survenue de ces réactions, notamment l'exposition préalable à la protamine, la sensibilisation antérieure à la protamine chez les patients traités par de l'insuline-NPH ou encore une allergie aux protéines de poisson. Des facteurs de gravité de ces réactions sont souvent présents chez ces patients, du fait de leurs co-morbidités cardiovasculaires.</p>	
<u>Conclusion du Comité Technique de Pharmacovigilance</u>	
Les membres du CTPV ont approuvé :	
<ul style="list-style-type: none"> • La proposition d'ajout, dans la rubrique 4.3 du RCP, que la contre-indication en cas « d'hypersensibilité à la protamine » concerne également les patients allergiques à la protamine couplée à l'insuline. Il a été ajouté qu'une mention devrait également être intégrée dans les RCP des insulines-NPH, précisant une contre-indication chez les patients avec des antécédents de réactions anaphylactiques à la protamine. • L'ajout d'une information en section 4.4 sur le risque de réaction anaphylactique potentiellement fatale ainsi que la présence de facteurs de risques : patients déjà exposé à de la protamine, patient traité par insuline-NPH et patient allergique aux protéines de poisson. • Dans la section 4.8 du RCP, la nécessité de renforcer l'information sur le risque de réaction anaphylactique potentiellement sévère en précisant que des cas fatals sont rapportés 	
<p>Les membres du CTPV s'interrogent sur le rôle de certains facteurs de risque, notamment l'allergie aux protéines de poissons. De nombreuses études ont été effectuées sur les allergies à la protamine. Ces allergies peuvent être IgE ou IgG-médiées. La protamine est l'un des produits les plus réputés comme allergisant. Les tests cutanés ne sont pas fiables à 100%.</p> <p>La question des réactions anaphylactiques à la protamine couplée à l'insuline a été évoquée. Il est intéressant de noter que les réactions anaphylactiques à la protamine sont principalement observées lors de l'administration de la protamine en tant qu'antidote de l'héparine et non pas chez les patients sous insuline-NPH, ce qui remet en cause le caractère non dose dépendant des mécanismes immuno-allergiques.</p> <p>A noter que pour antagoniser l'héparine, de fortes doses de protamine sont généralement nécessaires parfois de manière répétée. La vitesse d'administration joue également un rôle important puisque si celle-ci est trop rapide, elle peut conduire à une réaction d'intolérance mimant un choc anaphylactique sans être d'origine immuno-allergique.</p>	
Les membres du CTPV ont souligné le fait que peu de pays utilisent la protamine. Cependant, il n'existe pas d'autre alternative à son utilisation dans le cadre d'une CEC (circulation extracorporelle) ou d'une	

neuroradiologie interventionnelle.

Le CTPV a considéré qu'il était nécessaire de re-sensibiliser les chirurgiens cardiaques et les anesthésistes à la présence de protamine en tant qu'excipient dans certaines spécialités d'insuline, car cette notion semble peu connue des praticiens.

Dans les RCP anglo-saxons, en rubrique 4.4, il existe une mention de mise en garde en cas d'administration rapide et/ou de doses répétées, qui favoriserait la survenue de réactions d'hypersensibilité, notamment chez les patients les plus à risques (patients ayant déjà eu une chirurgie cardiaque sous CEC, patients diabétiques sous insuline avec protamine comme excipient, patients ayant une allergie aux poissons, patients ayant eu une vasectomie).

Les membres du CTPV ont approuvé à l'unanimité la proposition d'une demande de modification de l'information (DMI) du RCP et de la notice par le laboratoire SANOFI-AVENTIS à partir du rapport d'expertise du CRPV de Nice.

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance des spécialités à base de MEOPA (Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote) : KALINOX® ENTONOX® OXYNOX® ANTASOL® : point sur MEOPA et risque de convulsions				
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>				
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>				
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>				
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants				
CRPV en charge du dossier	CRPV de Nantes				
Critères de passage					
Analyse des données de sécurité					
Retour du réseau de pharmacovigilance					
Références documentaires					
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Nantes					
Suivi national de pharmacovigilance : point sur MEOPA et risque de convulsions					
Noms commerciaux	Kalinox®	Oxynox®	Entonox® (Ex Médimix®)	Antasol® 135	Antasol® 180
DCI	Mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote				
Formes pharmaceutiques	Gaz médicinal comprimé				
Classe pharmacologique	Analgésiques non morphiniques Oxygénateurs sanguins Sédatifs				
Procédure d'enregistrement	Nationale devenue Reconnaissance mutuelle	Nationale	Nationale	Nationale	
Date de la première AMM	15/11/2001	23/12/2004	15/11/2001	21/09/2001	22/08/2011
Date de commercialisation	01/09/2004	01/03/2005	20/04/2002	11/12/2001	15/03/2012
Titulaires des AMM	Air Liquide Santé International	Air Products	Linde France (depuis le 20/09/2010) Linde Healthcare (le 12/08/2009) AGA Medical (le 15/11/2001)	Sol France	
SMR	Important		Important	Important	

1-Introduction

Les mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) sont des gaz médicaux comprimés en bouteille pour inhalation. Les spécialités Kalinox[®], Entonox[®] et Antasol[®] ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2001, Oxynox[®] en 2004, selon une procédure nationale. La spécialité Entonox[®] était initialement commercialisée sous le nom de Médimix[®] (changement de nom suivant l'avis de la Commission de Transparence du 03/09/2008). Depuis le 20/09/2011, l'AMM de Kalinox[®] est une reconnaissance mutuelle (France Etat-membre de référence).

Jusqu'en 2009, les MEOPA en bouteille étaient réservés à l'usage hospitalier. Depuis le 30 novembre 2009 pour les spécialités Kalinox[®], Entonox[®], Oxynox[®], et depuis le 2 décembre 2009 pour la spécialité Antasol[®], une modification des AMM autorise leur sortie de la réserve hospitalière. Ces produits peuvent maintenant être délivrés pour un usage professionnel, en particulier en cabinet dentaire. Ceci a été assorti d'un plan de gestion des risques (PGR) avec un suivi de pharmacovigilance et un suivi d'addictovigilance, confiés respectivement aux Centre de pharmacovigilance (CRPV) et Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Nantes.

Dans ce cadre, un premier bilan a été présenté en novembre 2010 au cours duquel plusieurs points ont attiré l'attention dont la survenue de convulsions, effet indésirable (EI) non mentionné comme tel dans le RCP, seuls les "mouvements anormaux" étant signalés et considérés comme liés à l'hyperventilation. Un second bilan présenté en janvier 2012 a orienté la poursuite du suivi vers des risques ciblés dont celui de convulsions. Lors du troisième bilan du suivi de pharmacovigilance des MEOPA (période de novembre 2011 à septembre 2013) présenté au Comité technique de janvier 2014, sept nouveaux cas de convulsions ont été rapportés et il a été décidé de présenter un point complet sur les convulsions sous MEOPA.

2-Méthode

Les données ayant servi à l'élaboration du rapport sont :

- les données des laboratoires : tous les cas de convulsions rapportés avec le MEOPA sans limite de temps en France et hors France.
- les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) interrogée le 27 janvier 2014 sur les critères suivants : pas de limite de temps, imputabilité OMS Suspect ou Interaction, Produit ou spécialité ANTASOL% ou ENTONOX% ou KALINOX% ou MEDIMIX% ou OXYNOX% ou substance OXYGENE ET substance PROTOXYDE D'AZOTE, SMQ (Standardised MedDRA Queries) large « convulsions ». Une recherche dans les commentaires a également été réalisée le 10 février 2014 avec les termes "ENTONOX", "OXYNOX", "ANTASOL", "MEDIMIX" et "KALINOX".
- les données de la Base de Données Vigilyze interrogée le 28 février 2014 en croisant les termes "ENTONOX", "KALINOX", "MEDIMIX", "OXYNOX", "ANTASOL", "nitrous oxide/oxygen" et le terme MedDRA HLT "seizures", sans limite de temps.
- les données des ouvrages de référence Meyler's SED (15ème édition) et Martindale.
- les données de la littérature: 'interrogation de Pubmed en croisant les termes MeSh suivants : ("seizures" or "epilepsy, tonic clonic") and "nitrous oxide", sans limite de temps.

3-Résultats

3.1 Données issues des laboratoires et de la BNPV

Vingt-trois cas de convulsions sous MEOPA (30 EI) ont été identifiés dont 20 de la BNPV. Tous concernent une utilisation hospitalière du MEOPA et sont des cas français. Dix-neuf cas présentent un critère de gravité et une cyanose a été observée chez 3 patients. Dans la majorité des cas (22/23), le MEOPA est le seul médicament suspecté et le KALINOX[®] est en cause dans la plupart des cas (16/23). Les patients sont âgés de 6 mois à 74 ans (moyenne de 14,3 ans) et 16 des 23 patients sont des enfants. Sur les 22 cas où le MEOPA est le seul suspect, 12 patients présentent des antécédents de convulsions ou des facteurs favorisants dont un patient pour lequel la chronologie ne semble pas compatible (15 minutes après l'arrêt du MEOPA). Pour 7 patients, aucun antécédent de convulsion ou facteur favorisant n'a pu être identifié. Dans 4 cas, l'effet est survenu après l'arrêt du MEOPA et dans 13 cas il est survenu au cours de l'inhalation (délai de 1 à 7 minutes, moyenne de 3,6 minutes). Un traitement symptomatique a été mis en place chez 5 patients et un traitement antiépileptique a été instauré dans les suites chez 2 patients. Un électro-encéphalogramme réalisé chez 6 patients est normal chez 5 patients et compatible avec une phase postcritique pour le 6^{ème}.

L'évolution est favorable pour 29 des 30 effets déclarés.

L'analyse de la BNPV montre que les cas de convulsions représentent 13,9% (20/144) de la totalité des notifications déclarées avec le MEOPA en effet suspect ou en interaction et 30,3% (20/66) des notifications contenant au moins un effet neurologique avec le MEOPA. Pour 7 cas (soit 4,9% de la totalité des notifications et 10,6% des déclarations contenant au moins un effet neurologique avec le MEOPA), il n'existe a priori pas de facteur favorisant ni d'antécédent de convulsion.

Le laboratoire Air Liquide Santé a également transmis 7 cas de convulsions avec le protoxyde d'azote (utilisé à plus de 50%). Cinq d'entre eux sont publiés dans la littérature (Zier et al, 2010 ; Lannes et al, 1997 ; Selzer et al, 2003) et un est également mentionné dans la base de données Drugdex (cas de convulsion avec du protoxyde d'azote à 70% chez un enfant avec réintroduction positive).

3.2 Données issues de la base de données Vigilyze

La recherche a permis de retrouver 9 cas de convulsions sous MEOPA dont 6 sont des doublons avec la BNPV et 3 sont peu renseignés. Deux cas proviennent du Royaume-Uni avec la spécialité Entonox® et sans autre médicament suspect, et un cas provient des USA sans précision de la spécialité impliquée, et avec lidocaïne et desvenlafaxine comme co-suspects.

3.3 Données issues des ouvrages de référence

Les convulsions ne sont pas mentionnées avec le protoxyde d'azote dans le Meyler's SED ou le Martindale.

3.4 Données issues de la littérature

Les données de la littérature et le mécanisme d'action du protoxyde d'azote ne sont pas en faveur d'un effet pro-convulsivant du protoxyde d'azote et seraient plus en faveur d'un effet anticonvulsivant du médicament.

Données animales :

Des convulsions de sevrage se produisant après (et non pendant) exposition au protoxyde d'azote ont été rapportées chez la Souris (Harper et al, 1980 ; Vaughn et al, 1995 ; Koblin et al, 1979). D'autres données de la littérature ne sont pas en faveur d'un effet pro-convulsivant du protoxyde d'azote (Gangarosa et al, 1978 ; de Jong et al, 1972 ; Avramov et al, 1990).

Etudes chez l'Homme :

Galley (1966) a enquêté sur les cas de malaise survenus pendant l'administration de protoxyde d'azote/oxygène lors de soins dentaires. Dans 2 séries de patients présentant des malaises, 7 ont présenté des signes d'épilepsie cryptogénique.

Selon certains auteurs (Ferrer-Allado et al, 1973 ; Zier et al, 2010), le protoxyde d'azote n'entraîne que des changements mineurs sur l'EEG.

Une étude portant sur 35828 administrations de MEOPA (Onody et al, 2006) a retrouvé 2 cas de convulsion sans lien de causalité avec le MEOPA.

Une étude d'efficacité et de sécurité du MEOPA réalisée chez 549 enfants (638 administrations) mentionne 3 cas de convulsions (0,47%) sans plus de précision (Hennequin et al, 2012).

Selon certains auteurs (Banchs et al, 2013), il n'y a pas de preuve que le protoxyde d'azote lui-même soit épileptogène.

Cas rapportés :

Quatre cas de convulsions chez des enfants sont rapportés dans la littérature avec le protoxyde d'azote (Lannes et al, 1997 ; Zier et al, 2010). Ces 4 cas sont retrouvés dans la requête faite auprès du laboratoire Air Liquide et l'un d'eux est également rapporté dans la base de données Drugdex.

Un article (Woodforth et al, 1997) rapporte un cas d'activité épileptique sur EEG chez un patient sans antécédent de convulsion suite à une anesthésie par sévoflurane. Ce patient avait également reçu du protoxyde d'azote. Selon les auteurs, le rôle du protoxyde d'azote dans la survenue de convulsion dans ce cas reste spéculatif.

Un cas de convulsions récidivantes à deux reprises chez un homme de 24 ans lors d'une anesthésie par protoxyde d'azote/oxygène (60/40 la première fois et 50/50 la seconde) et isoflurane a été rapporté, mais les auteurs attribuent les convulsions à l'isoflurane (Poulton et al, 1984).

Enfin, l'administration à 3 reprises d'halothane chez un enfant de 5 ans, dont 2 fois avec du protoxyde d'azote, a été marquée par des convulsions lors de l'induction uniquement lorsque le

patient avait reçu le protoxyde d'azote en association (Krenn et al, 1967).

Pharmacologie :

Une augmentation de la libération de corticotrophine a été décrite dans le mécanisme d'action anti-nociceptif du protoxyde d'azote. Le protoxyde d'azote est également un inhibiteur non compétitif du NMDA (sous-type de récepteur au glutamate) et a la capacité d'activer les canaux potassiques (TREK), lesquels vont provoquer une hyperpolarisation des neurones. Ces actions pourraient expliquer des effets neuroprotecteurs du protoxyde d'azote (Zier et al, 2010).

4-Conclusion du rapporteur

Au vu de ces données, malgré l'absence de mécanisme expliquant cet effet, le rapporteur propose de rajouter les convulsions dans la rubrique 4.8 du RCP et dans la section correspondante de la notice des spécialités de MEOPA.

Le rapporteur demande également de statuer sur les propositions qui avaient été soumises au Comité technique en janvier 2014:

- poursuite du suivi national de pharmacovigilance
- harmonisation des modalités de suivi ainsi que de la présentation des données de consommation
- ajout des effets indésirables 'sensations vertigineuses' et 'céphalées' dans la section 4.8 du RCP et dans la section correspondante de la notice des spécialités de MEOPA
- précision sur la durée d'inhalation maximum par jour dans la rubrique 4.2 du RCP
- expliciter le risque de myélonuropathie et/ou d'anémie par carence en vitamine B12 dans la rubrique 4.4 du RCP

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Concernant les cas de convulsions, le Comité technique souligne que la majorité des cas survient chez des enfants et qu'il est étonnant que tous les cas rapportés soient français. Selon le Comité technique, des effets paradoxaux restent possibles et, bien que la plupart des cas rapportés soient peu informatifs, certains, dont celui avec réintroduction positive (bien que concernant du protoxyde d'azote à 70%) et ceux sans facteurs confondants, suffisent à justifier l'ajout de cet effet indésirable dans le RCP et la notice des spécialités de MEOPA.

A la question « êtes-vous favorables à l'ajout dans la rubrique 4.8 des RCP des spécialités à base de MEOPA du risque de convulsions ? », les membres du Comité technique se sont prononcés de la façon suivante : 21 avis favorables, 0 avis défavorable, 6 abstentions.

Le Comité technique approuve donc l'ajout du risque de convulsions en rubrique 4.8 du RCP des spécialités de MEOPA ainsi que dans la section correspondante de la notice.

Les autres propositions du rapporteur sont approuvées par le Comité technique à l'unanimité.

Enfin, comme mentionné lors du Comité technique de janvier 2014, le Comité technique confirme qu'une lettre d'information doit être adressée à l'attention des utilisateurs notamment en milieu hospitalier sur les bonnes pratiques d'utilisation et d'administration du MEOPA et sur le statut de médicament nécessitant une prescription médicale et la mention de l'administration dans le dossier patient, ainsi que sur la nécessité de notifier les effets indésirables liés à son utilisation.