

Numéro unique de document : GT332013033
Date document : 12/12/2013
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Personne responsable de l'instance : Dr E Falip

Groupe de Travail Toxicovigilance des médicaments

GT33201303

Séance du 12 Décembre 2013 de 10h00 à 13h00

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie	
Patricia BOLTZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Marie BRETAUDEAU-DEGUIGNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Luc DE HARO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Nicolas FRANCHITTO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Valérie GIBAJA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sixtine GINISTY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Laurence LAGARCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Françoise PENOUIL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Corine PULCE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Christine TOURNOUD GOICHOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Antoine VILLA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE (ANSM)					
Evelyne FALIP	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Patrick MAISON	Directeur adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance (ANSM)					
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)					
Cécile VAUGELADE	Directrice adjoint DMTCOS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Bich-Hang PHAM	Evaluateur DMTCOS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Charlotte PION	Evaluateur DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	NON	
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Toxicovigilance <N°33201302>		Adoption	NON	
1.3	Liens d'intérêt		Adoption	NON	
1.4	Programme de travail 2014		Discussion	NON	
2.	Dossiers thématiques				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	MECHES IODOFORMEES		Discussion	NON	
3.2	DEXTROMETHORPHANE		Discussion	NON	
3.3	BACLOFENE		Discussion	NON	
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de table				

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
 AMM : Autorisation de mise sur le marché
 Ansm : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 BNCI : Base nationale des cas d'intoxication
 BNPC : Base nationale des produits et compositions
 CAPTV : Centre antipoison et de toxicovigilance
 CCTV : Comité de coordination de toxicovigilance
 CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance
 CRPV : Centre régional de pharmacovigilance français
 DSI : Dose supposée ingérée
 GT : Groupe de travail
 InVS : Institut de veille sanitaire
 RCP : Résumé des caractéristiques du produit
 RTU : Recommandation temporaire d'utilisation
 SNC : Système nerveux central

Déroulement de la séance

1. Introduction

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Nom de l'évaluateur

Non applicable

Horaire de passage

10:00 à 10:15

1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail Toxicovigilance <N° 33201302>

Le compte rendu est adopté à l'unanimité, sous réserve des modifications suivantes : modification de « iodure » par « iodurie ». Une note post groupe sur la classe des mèches iodoformées sera également ajoutée.

1.3 Liens d'intérêt

Après analyse des liens d'intérêt, aucune situation ne nécessite une restriction de participation.

1.4 Programme de travail 2014

3. Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1 MECHEs IODOFORMEES	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	Peters Surgical
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	10h15 – 11h00

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Saisine : Ansm du 11 juin 2012

Lors du Comité de coordination de toxicovigilance du 6 juin 2011 les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) ont fait part de cas d'intoxications lors de l'utilisation de mèches iodoformées, avec notamment un cas grave survenu en janvier 2011. Les mèches iodoformées sont des dispositifs médicaux. Le signalement a donc été transmis à l'ANSM (matérovigilance), qui a saisi le réseau de toxicovigilance afin de demander le signalement de ces cas. D'autre part le réseau a été sollicité afin de réaliser une extraction et une analyse de l'ensemble des cas rapportés aux CAPTV et aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) français.

Remarques du groupe :

A la lecture de la version 2 du rapport produit par les rapporteurs, les points suivants ont été abordés par les membres du GT :

1) Points utiles à préciser dans le rapport :

- Modification du terme « médicaments concomitants » par « médicaments associés »,
- Apport de précisions sur les effets de l'iode (Bétadine[®]) *versus* iodoforme notamment en termes de passage de la barrière hémato encéphalique et donc de l'atteinte neurologique,
- Nécessité d'anonymisation : étant donné le faible nombre de cas, le département de notification des cas sera remplacé par la région.

Il est à noter que la spécificité géographique des cas est difficile à expliquer. Néanmoins, il apparaît que le département dans lequel la moitié des cas est recensé, se situe au 7^e rang des départements français en termes de ventes des mèches les plus larges (10 cm) (ramenés en milliers d'habitants). Cependant, cet élément ne peut pas expliquer totalement le fait que la moitié des cas soit recensée dans ce département puisque les ventes dans le département le plus « consommateur » sont environ 5-6 fois plus importantes. Il pourrait donc s'avérer intéressant de demander au laboratoire les chiffres de vente par département et par nature du client (notamment officine, hôpital, clinique, etc.). L'Ansm se rapprochera du laboratoire concerné afin d'obtenir ces données.

2) Statut du dispositif médical :

L'Ansm vérifiera si le dispositif Opraclean[®], Bande de gaze pour mèche à l'iodoforme est commercialisé en France ou non.

Il est à noter que la classe des mèches iodoformées pose question. En effet, les mèches iodoformées incorporent comme partie intégrante l'iodoforme qui vient assister l'action principale du dispositif médical et dont le mode d'action peut relever de la définition du médicament. La règle de classification 13 (classe III) devrait alors s'appliquer et l'organisme notifié devrait solliciter l'avis d'une autorité compétente en matière de médicament sur la qualité, la sécurité et l'utilité (QSU) de la substance (directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE). Des clarifications sur ce point vont être demandées à la firme par l'Ansm.

Le présent rapport pourra donc servir d'élément pour l'évaluation de la qualité, la sécurité et l'utilité de la substance ainsi que pour les éléments d'information des professionnels (notamment la notice).

Dans l'attente de l'instruction du dossier côté ANSM, le rapport sera complété pour tout ce qui a trait aux cas d'intoxication. Une version actualisée sera envoyée aux membres du GT environ 10 jours avant le GT n°3 3201401 du 30 janvier 2014 pour un passage à la cellule opérationnelle du mois de mars.

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.2 DEXTROMETHORPHANE	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s) (AMM valide + Commercialisation)	MERCK MEDICATION FAMILIALE, COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE, THERABEL LUCIEN PHARMA PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES, LABORATOIRES PIERRE FABRE MEDICAMENT, LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER, LABORATOIRES URGO, LES LABORATOIRES BROTHIER, LABORATOIRE BAILLY-CREAT, LABORATOIRE DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE, LABORATOIRES SMB SA, PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS France
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	11h15 – 11h50

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Saisine : Afssaps du 16 janvier 2012

Le dextrométhorphan est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale, indiqué dans le traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation. Le dextrométhorphan est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, mais est exonéré de la réglementation des substances vénéneuses si sa concentration maximale en poids ou la dose par unité de prise ou la quantité totale remise au public n'excèdent pas certains seuils. Le dextrométhorphan est donc en vente libre dans les officines pour les spécialités respectant cette réglementation. Il a été constaté que ce médicament devenait de plus en plus populaire chez les jeunes adolescents pour ses effets psychotropes.

Dans ce cadre, l'Afssaps a saisi le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) afin d'analyser les cas colligés par les CAPTV. La Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) a été interrogée sur la période 1999-2012 pour les agents présents dans la base nationale des produits et compositions (BNPC) contenant le mot dextrométhorphan. Il avait été prévu que le rapport soit centré sur les cas symptomatiques.

Remarques du groupe :

A la lecture de la version 1 du rapport produit par les rapporteurs (inclusion des cas colligés jusqu'au 31 décembre 2012), les points suivants ont été abordés par les membres du GT :

1) Données extraites :

Une étude rétrospective a été réalisée à partir de l'interrogation des systèmes d'information des 10 CAPTV entre 1999 et 2012, dénombrant les cas d'expositions, en détaillant l'évolution annuelle, les circonstances et la gravité. Des ajustements ont été réalisés, prenant en compte l'activité annuelle des CAPTV et le volume de vente du dextrométhorphan.

Les résultats montrent une augmentation progressive des cas d'exposition et de cas symptomatiques sur la période étudiée, et notamment à partir de 2006. Cette augmentation persistait après ajustement sur l'activité des CAPTV et le volume de vente du dextrométhorphan.

De janvier 1999 à décembre 2012 soit 14 ans, l'étude a recensé 1162 cas d'exposition dans la BNCI. Parmi ces expositions, 365 cas sont symptomatiques (soit 31,4 % des expositions) dont 13 cas sévères (soit 3,6 % des cas symptomatiques) et 1 décès (soit 0,3 % des cas symptomatiques).

2) Points utiles à préciser dans le rapport :

- La définition des circonstances d'exposition,
- La distinction des cas selon qu'il s'agisse de mono- ou de poly-expositions,
- La précision sur la voie d'administration « réelle »,
- Remplacement de « comprimés » par « forme solide » avec précision des formes galéniques concernées (gélule, comprimé, etc.),
- Recherche des cas de syndrome de sevrage,
- Ajout des sigles/abréviations (dans les tableaux et le glossaire),
- Précision sur le pic de la figure 3 (à revoir après avoir repris les chiffres de vente),
- Vérification de l'inclusion ou non des cas de Lille (si oui, modification des chiffres d'exposition des CAPTV tous médicaments confondus ; si non, modification de l'annexe 5 sur les années de disponibilité des données des CAPTV),
- Clarification du syndrome d'excitation du SNC non psychiatrique / Hallucinations,
- Précision sur la similarité du profil des cas d'addiction entre les cas CAPTV et CEIP.
- Précision sur les 2 « grands » types de RCP existants, avec ou sans les mentions suivantes :

4.4 « Le dextrométhorphan peut entraîner des hallucinations à des doses supratherapeutiques. Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphan doit faire l'objet d'une surveillance attentive. »

4.8 « Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (voir rubrique 4.4). »

- Les valeurs des doses supposées ingérées (DSI) pourraient être intéressantes à estimer, notamment au vue de la question sur la diminution du nombre de comprimés par boîte,
- Homogénéiser les données d'exposition, avec une expression unique en mg.

3) Compléments d'informations :

La saisine pose, entre autres, la question de l'intérêt de diminuer le nombre d'unité de prise par boîte pour les formes solides. Il pourrait également être intéressant de s'interroger sur les formes sirop.

Il est précisé que le dextrométhorphan, lorsque les quantités/concentrations sont en deçà des seuils d'exonération, est en prescription médicale facultative. Il est à noter que depuis janvier 2013, il n'est plus en accès libre (devant le comptoir) mais est disponible sur internet (à partir des sites des officines) et qu'un plan de communication auprès des professionnels est en cours d'élaboration.

Il est proposé qu'un retour sur ces premières données CAPTV soit effectué lors du CT-CEIP du 19/12/2013.

Une version actualisée du rapport sera envoyée au relecteur mi-février 2014, pour un envoi aux membres du GT début mars et un passage au GT n°33201402 du 27 mars 2014.

3. Dossiers Produits – Substances (National)

3.3 BACLOFENE

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	SANOFI AVENTIS, NOVARTIS PHARMA
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	11h50 – 12h30

Présentation de la problématique

Saisine : Ansm à venir

En raison d'une utilisation grandissante du baclofène hors du cadre actuel de son autorisation de mise sur le marché (AMM), en particulier dans le sevrage alcoolique, et des incertitudes quant à sa sécurité d'emploi dans cette indication, l'Ansm souhaite solliciter le CCTV afin de réaliser une mise à jour des cas colligés par les CAPTV. Lors du GT 33201301, les membres du GT étaient favorables à réaliser une étude rétrospective sur la période 2008-2013 puis, au 01 janvier 2014, de compléter celle-ci par une étude prospective, permettant de collecter d'avantage de données. Néanmoins, la démarche proposée par le GT a suscité des questions de la part de l'InVS et de certains membres des CAPTV. Ces questions concernaient notamment la surcharge de travail générée par une étude prospective pour les CAPTV et la pertinence des éléments analysés entre une étude rétrospective et une étude prospective.

Remarques du groupe :

A ce titre, il a été précisé que :

- l'étude rétrospective représente un état des lieux des cas d'intoxications. L'expérience de terrain met d'ores et déjà en évidence des questions, notamment concernant la relation effet/dose puisqu'à une dose donnée, il est possible d'observer différents tableaux cliniques. Les données rétrospectives ayant leurs limites (souvent incomplètes (notamment en termes de dose supposée ingérée et d'évolution), celles ci pourraient être complétées par un suivi prospectif ;
- l'étude prospective présente l'intérêt de pouvoir obtenir des données complémentaires (circonstances, évolution, cadre de prescription, modalités de posologie, etc.).

Pour l'étude prospective :

- les membres du GT sont favorables à ce que l'ensemble des cas d'exposition soit intégré à l'étude prospective (dans le cas inverse les critères d'inclusion ou d'exclusion seraient difficiles à définir et à mettre en œuvre lors de la réponse téléphonique d'urgence, notamment par manque d'information au moment de l'appel). D'autre part, les cas d'exposition au Baclofène représentent environ 1 dossier/semaine, ce qui paraît raisonnable pour permettre un suivi prospectif ;
- les membres du GT sont favorables à ce que le suivi soit effectué par le CAPTV ayant reçu l'appel ;
- les membres du GT sont favorables à une synchronisation entre la mise en place de la recommandation temporaire d'utilisation et le début de l'étude prospective. Ainsi, les cas rétrospectifs seront recensés jusqu'au début de l'étude prospective, avec un rapport préliminaire (succinct et factuel) incluant les cas jusqu'au 31 décembre 2013 ;
- les membres du GT sont favorables à ce que le questionnaire prospectif soit succinct pour limiter la charge de travail et cibler sur le cadre de prescription (doses, progressivité de l'augmentation des doses, etc.). De plus, l'intérêt d'obtenir des baclofénémies est rappelé, ce qui pourrait être mentionné dans le questionnaire, avec des coordonnées de laboratoires faisant ce type d'analyse ;
- les membres du GT sont favorables à ce qu'une vraie question soit posée par l'ANSM pour définir l'objectif de l'étude prospective afin de réaliser une étude plus précise.

Pour le CCTV du 19 décembre, il serait nécessaire :

- que le rapporteur du dossier puisse être présent par téléconférence ;
- qu'une ébauche du questionnaire prospectif soit présentée (afin de rassurer les membres des CAPTV sur la charge de travail représenté par l'étude prospective) ;
- que l'ANSM contacte l'INVS pour discuter de l'intérêt de l'étude prospective.

Note Post GT : le rapporteur et le relecteur ont présenté la problématique concernant le Baclofène et les 2 études envisagées (prospective et rétrospective) au CCTV du 19 décembre. Les membres du CCTV n'ont pas répondu défavorablement à ces 2 demandes de saisines mais ont demandé que l'ANSM précise sa demande, en formulant clairement les questions qu'elle se pose et auxquelles les données CAPTV pourraient répondre.