

Numéro unique de document : GT332014023  
Date document : 20/05/2014  
Direction de la Surveillance  
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance  
Personne responsable de l'instance : Dr P Maison

## Groupe de Travail Toxicovigilance des médicaments

### GT33201402

Séance du 19 mai 2014 de 14h00 à 17h00

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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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)				
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance (ANSM)				
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTIONS PRODUITS (ANSM)				
Monique LESOURD	Evaluateur DP GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne Marie CALLENS	Evaluateur DP NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Virna COHEN	Evaluateur DP GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Juliette DUBRUL	Evaluateur DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pauline GALERON	Stagiaire DP GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie PAREL	Evaluateur DP NEURHO	<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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Adoption	NON	
1.2	Adoption du CR du Groupe de Travail Toxicovigilance <N° 33201401>		Adoption	NON	
1.3	Liens d'intérêt		Adoption	NON	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Préparations magistrales				
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	ACIDE CHROMIQUE		Discussion	NON	
3.2	DEXTROMETHORPHANE		Discussion	NON	
3.3	COLCHICINE		Discussion	NON	
3.4	BACLOFENE		Discussion	NON	
3.5	HYDROXYZINE		Discussion	NON	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de table</b>				

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
CAPTIV :	Centre antipoison et de toxicovigilance
CEIP-A :	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance
CRPV :	Centre régional de pharmacovigilance
CSP :	Core Safety Profile
DSI :	Dose supposée ingérée
GT :	Groupe de travail
PRAC :	Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PSUR :	Rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (Periodic safety update report)
RTU :	Recommandation temporaire d'utilisation
Sicap :	Système d'information des centres anti poison

## Déroulement de la séance

### 1. Introduction

Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Non applicable
Horaire de passage	14:00 à 14:10

### **1.2 Adoption du compte rendu du Groupe de Travail Toxicovigilance <N° 33201401>**

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

### **1.3 Liens d'intérêt**

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

### 2. Dossiers thématiques

Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Non applicable
Horaire de passage	14:10 à 14:30

#### **Présentation de la problématique**

- 1) Nitrate de plomb. Suite au cas rapporté par un CAPTV, d'un patient présentant une douleur, en raison de l'application locale, par un podologue, de nitrate de plomb (classé comme nocif, toxique avéré pour la reproduction (catégorie 1), probablement cancérigène (CIRC 2A)) en poudre pour des ongles incarnés, un point est effectué sur la réglementation. La liste des topiques à usage externe pouvant être prescrits et appliqués par les pédicures-podologues est fixée par arrêté<sup>1</sup>. Néanmoins, les termes de cet arrêté nécessitent d'être précisés. Des échanges entre l'ANSM et le Ministère de la santé ont donc été initiés en ce sens et sont poursuivis.
- 2) Formaldéhyde : un CAPTV porte à la connaissance de l'ANSM, la prescription par un dermatologue, d'une préparation magistrale à base de formaldéhyde pour une hyperhidrose.

La problématique des préparations magistrales contenant des substances dangereuses, a été soulevée à 3 reprises par les CAPTV (acide borique, acide chromique et formaldéhyde). Une évaluation va être réalisée spécifiquement pour le formaldéhyde. Cependant, il s'avérerait intéressant de savoir si d'autres préparations magistrales de ce type sont prescrites/délivrées, notamment par le biais des appels reçus aux CAPTV. Dans ce contexte, une réflexion globale sur les préparations magistrales à base de substances dangereuses a été initiée.

#### **Remarques du groupe :**

Un des buts étant d'identifier les substances dangereuses potentiellement utilisées dans les préparations magistrales, sans avoir de substances *a priori* :

- la requête dans le Sicap ne pourra se faire que par recherche dans le commentaire de mot clé tel que « magistrale » (pas d'agent « préparation magistrale »), ce qui apparaît difficile à mettre en œuvre pour un résultat limité ;
- un dénombrement exhaustif des cas n'apparaît pas nécessaire.

Ainsi, les membres du Groupe de travail (GT) sont favorables à ce que l'ensemble des CAPTV soit sensibilisé sur cette thématique (par mail) et que chaque CAPTV transmette les cas qu'il enregistre au CAPTV référent sur cette thématique. Cette proposition sera faite à la prochaine cellule opérationnelle, afin de recueillir leur opinion et déterminer les modalités d'information des CAPTV et de sollicitation du réseau.

<sup>1</sup> Arrêté du 30 juillet 2008 fixant la liste des topiques à usage externe pouvant être prescrits et appliqués par les pédicures-podologues et la liste des pansements pouvant être prescrits et posés par les pédicures-podologues

<b>3. Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
<b>3.1 ACIDE CHROMIQUE</b>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	/
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	14h30 – 15h00

<b>Critères de passage</b>		
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 checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

#### **Présentation de la problématique**

Un médecin d'un centre anti-poison et de toxicovigilance (CAPTV) a informé l'Ansm d'un cas d'ingestion accidentelle d'une préparation magistrale d'acide chromique, prescrite par un dermatologue dans le traitement d'une hypersudation. Suite à cette information, une ré-évaluation du rapport bénéfice/risque des préparations à base d'acide chromique a été entreprise par l'Ansm. A ce titre :

- une caractérisation du danger est réalisée par l'Ansm ;
- des questionnaires ont été envoyés aux pharmacies hospitalières et de ville afin de faire un état des lieux, notamment des pratiques (indications, concentrations, fréquences...).

Sur la base des réponses obtenues aux questionnaires, aucune nouvelle utilisation n'a été identifiée à l'hôpital (utilisation exclusive comme cautérisant ORL, en administration unique, par micro application d'un écouvillon imbibé de cette solution). *A contrario*, d'autres utilisations ont été identifiées en ville (antisudoripare, agent tannant, sérum anti-vives et verrucide), avec des applications répétées, sur une surface plus importante que dans le cas de la cautérisation, et des solutions de plus faibles concentrations. Les mesures adéquates pour la protection des patients sont en cours d'élaboration par l'ANSM.

#### **Remarques du groupe :**

Les membres du GT n'ont pas émis de remarque sur l'évaluation du risque relatif aux préparations d'acide chromique réalisée par l'Ansm. Néanmoins le risque pour le préparateur en pharmacie et le médecin utilisant ces préparations est souligné. Une réflexion est en cours pour trouver le moyen le plus adapté permettant de réduire le risque chez ces populations professionnelles.

### 3. Dossiers Produits – Substances (National)

#### 3.2 DEXTROMETHORPHANE

Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	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

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 checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
Horaire de passage	15h00 – 16h00	

#### 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 2 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 :

- Analyse des données sur les conduites suicidaires (=> à discuter en interne) ;
- Proposition de modification du libellé de la rubrique 4.9 « Surdosage », si nécessaire ;
- Prise en compte des remarques et propositions de modifications des relecteurs (CAPTV et ANSM).

##### 3) Compléments d'informations :

Les rubriques 4.4 ; 4.8 et 5.1 des RCP des spécialités de dextrométhorphan (seul) sont actuellement en cours de mise à jour et un plan de communication auprès des professionnels de santé est en cours de finalisation.

Le rapport est considéré comme validé, sous réserve de la prise en compte des modifications proposées.

**Remarques du groupe :**

Concernant la question posée sur l'intérêt de réduire le nombre de comprimés par boîte, il faut être vigilant car cette mesure pourrait être contre productive, notamment pour les conduites suicidaires. En effet, pour un traitement, plusieurs boîtes devraient alors être délivrées, entraînant un reliquat plus important de comprimés au domicile du patient.

Néanmoins, d'autres mesures pourraient être envisagées comme par exemple un nombre maximal de flacon/boîte pouvant être délivré à l'officine ou une interdiction de vente aux mineurs.

### 3. Dossiers Produits – Substances (National)

<b>3.3 COLCHICINE</b>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	<b>LABORATOIRES MAYOLY SPINDLER</b>
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	16h00 – 16h20

<b>Critères de passage</b>		
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 checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Suite à la rédaction du rapport « Intoxications sévères à la colchicine d'après les données issues des Centres antipoison et de toxicovigilance français, janvier 2000 – juin 2011 », le CAPTV rapporteur et le CAPTV relecteur ont jugé nécessaire d'apporter des modifications au libellé de la rubrique 4.9 « Surdosages ». Ces propositions sont discutées en séance.

#### Remarques du groupe :

Les membres du GT sont favorables aux modifications apportées au libellé de la rubrique 4.9 « Surdosages ».

#### Note post GT :

Des modifications additionnelles ont été proposées par le CAPTV rapporteur et le CAPTV relecteur. Ces dernières ont été envoyées aux membres du GT pour commentaires. Aucune remarque additionnelle n'ayant été formulée par les membres du GT, ce dernier libellé est adopté.

### 3. Dossiers Produits – Substances (National)

<b>3.4 BACLOFENE</b>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	<b>NOVARTIS, SANOFI</b>
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	16h20 – 16h50

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 checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Saisine : Ansm du 17 mars 2014

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 a sollicité le CCTV afin de réaliser une mise à jour des cas colligés par les CAPTV, par le biais d'une étude rétrospective sur la période 2008-2013 et de compléter celle-ci par une étude prospective, à partir de la mise en place de la Recommandation temporaire d'utilisation (RTU).

Le rapporteur présente l'analyse préliminaire des dossiers saisis dans SICAP (Système d'Information des Centres Antipoison) de 2008 à 2013, soit 1117 cas d'exposition dont 296 chez des patients alcoolo-dépendants. Concernant les patients ayant pu être identifiés comme alcoolo-dépendants lors de l'enregistrement du cas, la dose supposée ingérée (DSI) moyenne était de 457,6 mg. 84,5% des intoxications étaient volontaires. 3% de décès ont été observés sans que l'on puisse se prononcer sur le rôle direct du baclofène dans cette évolution. Une polyintoxication était retrouvée dans 71,6% des cas, particulièrement avec une benzodiazépine (33,8%), l'alcool (33,4%) ou des toxiques illicites (1,3%). Lors d'intoxications volontaires, et en comparaison aux intoxications accidentelles, les patients alcoolo-dépendants sont en moyenne plus jeunes (40,8 vs 48,1 ans), majoritairement des hommes mais dans une moindre mesure (57,2% vs 83,8% lors d'intoxication accidentelle) et la DSI moyenne est supérieure (513,2 vs 163,9 mg).

#### Remarques du groupe :

Un plan d'analyse est proposé pour le rapport à rédiger. Les membres du GT sont favorables à la trame générale du rapport. Néanmoins, sur la période 2008-2013, les patients traités par baclofène dans le cadre d'une alcoolo-dépendance n'étant pas nécessairement identifiés dans les dossiers Sicap, la comparaison en sous groupe « patients alcoolo-dépendants » *versus* « patients non alcoolo-dépendants » est fortement biaisée. Ainsi, les membres du GT estiment qu'il serait préférable de comparer les données du sous groupe « patients alcoolo-dépendants » aux données de l'ensemble de la série.

Ainsi, le plan proposé est le suivant :

- Ensemble des intoxications au baclofène
  - o Mono et poly-intoxications ;
  - o Mono-intoxications ;
  - o Caractérisation des co-expositions.
- Intoxications au baclofène des patients identifiés comme alcoolo dépendants
  - o Mono et poly-intoxications ;
  - o Mono-intoxications ;
  - o Caractérisation des co-expositions
- Comparaison des patients identifiés comme alcoolo dépendants versus ensemble des cas de la série.

Les paramètres étudiés étant l'année, l'âge, le sexe, les circonstances d'exposition, la DSI, l'indication, les co-expositions, les co-morbidités et l'évolution.



### 3. Dossiers Produits – Substances (National)

#### 3.5 HYDROXYZINE

Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Laboratoire(s) concerné(s)	<b>UCB PHARMA S.A., LABORATOIRE RENAUDIN</b>
Liens d'intérêt	Néant
Horaire de passage	16h50 – 16h55

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 checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Saisine : Analyse du libellé de la rubrique 4.9 « Surdosage »

Evaluation du libellé de la rubrique 4.9 du RCP d'Hydroxyzine dans le cadre d'une procédure de PSUR (Periodic safety update report) work sharing, pour laquelle le laboratoire fournit le PSUR couvrant la période allant du 01/01/2009 au 31/12/2011 ainsi qu'une proposition de Core Safety Profile (CSP).

Il est à noter que le laboratoire a envoyé une lettre à plusieurs Etats Membres européens pour informer qu'il avait revu le rapport bénéfice / risque de son produit et décidé de restreindre les indications en raison d'un problème d'allongement du QT. La Hongrie a déclenché un arbitrage selon un article 31 auprès du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) afin de revoir, au niveau européen, l'ensemble des données relatives au rapport bénéfice / risque.

#### Remarques du groupe :

Un CAPTV accepte de prendre en charge l'analyse. Il est proposé de fournir l'évaluation pour discussion au prochain GT (11/09/2014).