

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 11 avril 2023 –09h45 à 12h30

Ordre du jour

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin NUVAXOVID)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins utilisés contre le virus Monkeypox	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois	Pour discussion
3.	Points divers	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
Membres			
BAUDRU Patrick	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GERSON Michel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBELLER Christine	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASMOUDI Kamel	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT-SALAME Ghada	Membre titulaire / Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PELÉ DEDIEU Gérard	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
YELEHE OKOUMA Mélissa	Membre suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts			
FRESSE Audrey	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PETITPAIN Nadine	Experte ponctuelle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NDIAYE Joachim	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle pilotage			
EVEN Keva-Isaïah	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal			
BIENVENUE Jean-Baptiste	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2			
Pôle 3 : Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Excusé
SANCTUSSY Dina	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 : Maladies infectieuses et émergentes			
CROMMELYNCK Samuel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SHAYM Youssef	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

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

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

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 (Vaccin NUVAXOVID)

Laboratoire	Novavax
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Grenoble et de Lyon

Présentation du dossier

Introduction

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin NUVAXOVID. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et a été validé et enregistré comme tel par le CRPV qui l'a pris en charge.

Méthode

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 15/07/2022 au 12/01/2023 ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigilyze). Une analyse d'éventuel fait marquant après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

Résultats et Discussion du rapporteur

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin NUVAXOVID, 38 065 doses ont été administrées en France et 92 cas d'effets/événements indésirables ont été analysés, dont 23 considérés comme graves (25 %). Il est à noter que parmi ces 23 cas graves, 18 présentaient un critère de gravité "autre". Il n'y a pas eu de cas de décès sur la période analysée. Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité (41,3%). Sur la période de ce second rapport, 42 nouveaux cas d'effets/événements indésirables ont été notifiés et analysés par le réseau français des CRPV, dont 9 considérés comme graves (21,4%). Parmi ces cas, une myopéricardite, une anaphylaxie et une paresthésie viennent s'ajouter aux cas déjà signalés et analysés dans le 1er rapport. Ces effets ont été confirmés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et ajoutés au RCP du vaccin sur la période de ce second rapport. Par ailleurs, 12 cas supplémentaires de troubles menstruels ont été notifiés dont 3 concernent des saignements chez des femmes ménopausées. Cette particularité ainsi que la forte proportion de cas nous conduisent à mettre ces événements sous surveillance rapprochée. De plus, 3 cas supplémentaires d'acouphènes ont été notifiés, cela représente au total 4 cas cumulés dont 2 graves. Compte-tenu du nombre de cas dans la base mondiale de pharmacovigilance, cet événement est mis sous surveillance. Concernant les autres cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade.

Conclusions du rapporteur

En conclusion, l'analyse cumulée des 92 cas rapportés avec le vaccin NUVAXOVID ne remet pas en cause la balance bénéfique/risque du vaccin. Le CRPV propose de poursuivre l'enquête avec une surveillance renforcée sur la survenue d'acouphènes et de troubles menstruels chez la femme ménopausée.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les rapports de sécurité périodiques européens. Actuellement rédigés tous les deux mois, ils seront désormais rédigés tous les 6 mois. Au travers de ces rapports, le pays rapporteur n'a, à ce jour, pas retenu les troubles menstruels et les acouphènes comme signaux confirmés ; des informations complémentaires sont nécessaires et seront documentées lors des prochains rapports périodiques.
- Les taux de notifications de certains effets indésirables par rapport aux autres vaccins anti-COVID-19. En effet, il pourrait être pertinent de comparer ces taux afin de voir si les effets indésirables entre vaccins ARNm et les vaccins recombinants sont similaires.
- La physiopathologie des troubles menstruels et la nécessité de réaliser des analyses complémentaires (bilan complet, recherche d'atteintes neurologiques par exemple) afin d'investiguer au mieux ces effets indésirables et notamment les cas de saignements survenant chez des femmes ménopausées puisqu'actuellement l'origine de ces troubles est peu documentée. Il est à noter que cela n'affecte pas la balance bénéfique/risque du vaccin car il s'agit majoritairement d'effets indésirables non graves et transitoires. En ce sens, l'ANSM a communiqué sur [l'état des connaissances sur les troubles menstruels après la vaccination contre le COVID-19 et les conseils aux femmes concernées](#).
- Concernant des éventuels cas de rechallenge¹ de troubles menstruels après les doses suivantes, après vérification le 17/04/23, 1 cas est renseigné comme rechallenge positif, mais le narratif ne précise pas l'effet indésirable qui a récidivé (troubles menstruels ou réactogénicité).

¹ Influence d'une réexposition au médicament sur l'apparition d'un événement indésirable. Il est dit positif lorsque cet événement indésirable récidive et négatif lorsqu'il ne récidive pas.

- Pour les éventuels antécédents d'infection au COVID-19 en cas de survenue de troubles menstruels post vaccination, cela est non renseigné dans les narratifs.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Grenoble et de Lyon

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins utilisés contre le virus Monkeypox

Laboratoire	Bavarian Nordic
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Nancy

Présentation du dossier

Introduction

Suite à la survenue d'une épidémie d'infection par la variole du singe en France en mai 2022, une campagne de vaccination nationale des patients exposés au virus de la variole du singe ou à risque d'exposition a été mise en place avec les vaccins IMVANEX et JYNNEOS.

Ces vaccins faisant l'objet d'une AMM centralisée européenne sous circonstances exceptionnelles mais n'étant pas utilisés en France avant cette date, il a été décidé de mettre en place une surveillance renforcée afin de suivre les effets indésirables rapportés après vaccination et de mettre en évidence d'éventuels faits nouveaux de sécurité.

Méthode

Les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ainsi que les données du laboratoire ont été collectées de la mise à disposition en France jusqu'au 31/12/2022. Tous les cas d'effets indésirables ont été inclus dans l'analyse, y compris les cas d'erreurs médicamenteuses sans effet indésirable associé. Une revue de la littérature et une requête dans la base mondiale de pharmacovigilance (VigiBase) ont été effectuées pour les nouveaux événements sous surveillance et/ou signaux de sécurité potentiels.

Résultats et Discussion du rapporteur

Au 31/12/2022, 188 cas d'effets indésirables ont été rapportés en France dont 25 cas graves (13,3%). Il s'agissait dans la majorité des cas d'hommes (55,3%) autour de la quarantaine. Les effets indésirables rapportés étaient majoritairement des effets liés à la réactogénicité. Le délai moyen de survenue était court (2j) avec une majorité d'effets indésirables (53,7%) survenant le jour même de la vaccination. Les effets survenaient majoritairement (75,0%) après la 1^{ère} vaccination, sachant que 3 cas de rechallenge positif ont été rapportés. L'évolution était favorable dans la majorité des cas (26,6%, nombreux cas avec

évolution inconnue). A noter qu'aucun cas d'effet indésirable n'a été rapporté dans une population à risque (<18 ans, femme enceinte ou allaitante).

Deux événements ont été mis sous surveillance au cours du suivi, sans qu'il y ait de signal de sécurité confirmé à l'heure actuelle : les paralysies faciales et les échecs vaccinaux.

Concernant les paralysies faciales (3 cas), le tableau clinique est peu évocateur d'une paralysie faciale « stricto sensu » mais évoque plutôt une atteinte de plusieurs nerfs crâniens. Aucun cas similaire n'est rapporté dans la littérature scientifique.

Concernant les échecs vaccinaux / infections par la variole du singe post-vaccination (14 cas), 12 cas étaient considérés comme graves (médicalement significatifs) bien que le cas fasse bien état d'une absence d'infection sévère. De plus, seuls les 2 cas non graves étaient des échecs vaccinaux confirmés, tandis que pour les 12 cas graves la situation d'échec vaccinal n'a pas pu être confirmée (schéma vaccinal à une dose en l'absence d'information sur une vaccination antérieure contre la variole et délai de survenue de l'infection par rapport à la vaccination < 14j). Plusieurs cas d'infections par la variole du singe post-vaccination sont rapportés dans la littérature scientifique mais sans réel cas d'échec vaccinal.

Conclusions du rapporteur

Sur la période étudiée, le profil des effets indésirables rapportés est globalement similaire au profil d'effet indésirable attendu. Sur cette période, deux événements indésirables ont été mis sous surveillance : les paralysies faciales et les échecs vaccinaux, mais pas de signal de sécurité potentiel ou confirmé mis en évidence.

Malgré l'absence de signal de sécurité mis en évidence sur la période étudiée et du faible nombre de vaccinations effectuées depuis début 2023, le CRPV propose de poursuivre l'enquête de pharmacovigilance, en raison de la survenue d'un cluster d'infections par la variole du singe début mars 2023.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les cas d'infections. Deux hypothèses ont été évoquées : une contamination en lien avec le vaccin ou une situation d'inefficacité vaccinale. Néanmoins, l'hypothèse d'une contamination en lien avec le vaccin a été réfutée en raison du type de vaccin utilisé. Le vaccin contre la variole du singe est un vaccin vivant modifié donc il ne peut y avoir d'infection virale (c'est d'ailleurs pour cela qu'il peut être administré aux personnes immunodéprimées) tandis que les vaccins vivants atténués peuvent quant à eux provoquer une maladie infectieuse vaccinale. De plus la souche vaccinale utilisée dans les vaccins est le virus de la vaccine et non le virus de la variole du singe. Par ailleurs, l'efficacité du vaccin n'est pas de 100%, à l'instar de tout vaccin.
- Les enjeux d'un éventuel échec vaccinal. Ces derniers devraient être suivis de près, notamment à cause des problèmes de disponibilité de la seconde dose pour les personnes n'ayant jamais reçu de vaccination contre la variole dans leur enfance. Par ailleurs, toujours autour de ce cluster, il semble nécessaire de regarder si un contexte de contamination dans le cadre de rencontres « chemsex » n'a pas eu lieu. De ce fait, il semble important que les instances d'addictovigilance soient informées et saisies de ce cas.
- [L'ensemble de cas d'inefficacité déclarés en région Centre Val de Loire](#). Deux hypothèses ont été évoquées par les membres : le cluster pourrait s'expliquer par le fait que tous les sujets auraient assisté à un même événement festif ou par l'apparition d'un variant moins sensible au vaccin. Ainsi, pour écarter la deuxième hypothèse, il est nécessaire d'attendre les résultats d'analyse virologique du virus prélevé chez les cas.
- Les lieux de vaccination possibles. Initialement il était possible de se faire vacciner uniquement en centre de vaccination. Des expérimentations de vaccination en officine ont été mises en place.

- Les modalités de communication sur la vaccination. Ces dernières sont gérées par Santé Publique France et la Haute Autorité de Santé (HAS) et sont disponibles directement sur leur [site internet](#).
Par ailleurs, un membre du CSP trouve scandaleuse la façon dont les (non) remontées des données ont été gérées par le laboratoire Bavarian Nordic et souhaite qu'une inspection de l'Agence soit demandée.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête en maintenant un focus sur les cas d'échecs vaccinaux dans le prochain rapport.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Nancy

Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois

Laboratoires (titulaire / exploitant)	Crinex ; Desma Pharma / DB Pharma ; Italfarmaco SA / Effik ; Arrow Génériques ; Biogaran ; Cristers ; EG Labo - Laboratoires EuroGenerics ; Laboratoire X.O ; Société Alept / Substipharm ; Société Alept / Laboratoires Frilab ; Sandoz ; Substipharm ; Teva BV/ Teva Santé ; Viatrix Santé (ex-Mylan) ; Rottapharm / Viatrix Medical ; Zentiva France
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Expert	CRPV de Bordeaux

Présentation du dossier

Introduction

L'enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois avait été ré-ouverte en avril 2019, suite à la transmission à l'ANSM en décembre 2018, d'une série de cas de suspicions d'effets indésirables sous ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes, par un cabinet d'avocats l'informant qu'ils avaient été contactés par « plusieurs dizaines de mamans inquiètes pour la santé de leurs bébés ». Un premier examen des données de pharmacovigilance déclaratives disponibles relatives à ces spécialités a eu lieu le 28 janvier 2020 dans le cadre du CSP Pharmacovigilance Expertise. Au vu de ce bilan, le CSP s'était prononcé pour la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance concernant l'ensemble des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois, afin de pouvoir conserver une analyse comparative de l'évolution des événements indésirables rapportés.

Méthode

Cette nouvelle analyse porte sur l'ensemble des cas notifiés avec les spécialités de vitamine D indiquées chez l'enfant jusqu'à l'âge de 2 ans, enregistrés entre le 01/07/2019 au 31/12/2021, dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et les bases de données de pharmacovigilance des laboratoires concernés ; les cas retenus sont ceux survenus chez des nourrissons jusqu'à 2 ans inclus et ceux pour lesquels l'âge du patient n'a pu être déterminé. Les cas issus de la BNPV sur la période additionnelle (01/07/2019 au 31/12/2019) du bilan précédent de 2020 ayant déjà été inclus, ne sont pas présentés dans la description détaillée des cas mais comptabilisés pour le présent bilan global. Les cas correspondant aux deux spécialités de vitamine D disponibles en gouttes avec une administration quotidienne, ADRIGYL et ZYMAD dosées à 10 000 UI/ml, recommandés en traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'enfant, sont détaillés. L'exposition en France a été estimée à partir des données annuelles de remboursement OpenMedic de 2017 à 2021. Une analyse de la littérature a été effectuée.

Résultats et Discussion du rapporteur

Résultats

Pour ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes, un total de 53 cas a été analysé, dont 43 rapportant au moins un effet indésirable, parmi lesquels 4 (9 %) étaient graves (3 cas nécessitant une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 1 cas relevant d'une autre situation médicale grave) : il s'agissait d'1 cas d'hypercalcémie, d'1 cas de malaise avec hypotonie survenu plusieurs heures après l'administration et de 2 cas de troubles digestifs. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les troubles digestifs (n=28, 65 %), en majorité non graves, isolés ou associés à d'autres signes tels que les troubles du sommeil ou les pleurs. Les 10 autres cas concernaient des erreurs médicamenteuses à type d'expositions accidentelles (notamment oculaires) au moment de l'administration, associées ou non à des surdosages accidentels, sans effet indésirable.

Pour ZYMAD 10 000 UI /ml, solution buvable en gouttes, un total de 58 cas a été analysé, dont 42 rapportant au moins un effet indésirable, parmi lesquels 5 (12 %) étaient graves (2 cas nécessitant une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, 3 cas relevant d'une autre situation médicale grave) : il s'agissait de 2 cas d'hypercalcémie, de 2 cas de troubles digestifs et d'1 cas d'erreur administration de 16 fois la dose recommandée (1 ml au lieu de 2 gouttes du produit) pour lequel un problème d'utilisation et/ou défaut de fermeture du conditionnement est suspecté sans pouvoir être clairement établi. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les troubles digestifs (n =24, 57 %), en majorité non graves, isolés ou associés à d'autres signes, comme des troubles du sommeil ou pleurs. Parmi les cas de troubles digestifs, on note un cas non grave commun à ADRIGYL et ZYMAD 10 000 UI/ml, solutions buvables en gouttes. Dans les 15 autres cas, des erreurs médicamenteuses associées ou non à des surdosages accidentels, sans effet indésirable ont été rapportées.

A partir des données de la littérature, aucun nouveau cas marquant ni signal n'a été mis en évidence. En mars 2022, de nouvelles recommandations nationales concernant la supplémentation en vitamine D et en calcium dans la population générale pédiatrique ont été publiées². Ces recommandations, issues d'un consensus d'experts professionnels de santé (sociétés savantes, collèges, associations, groupes spécialisés en pédiatrie, biologiste spécialiste de la vitamine D) vont dans le sens d'une diminution des posologies par rapport aux précédentes recommandations de 2012 de la Société Française de Pédiatrie³ en se rapprochant des recommandations établies dans d'autres pays européens.

Discussion

² . Bacchetta, T. Edouard, G. Laverny et al., Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper, Archives de pédiatrie (2022), <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.02.008>

³ M. Vidailhet, E. Mallet, A. Bocquet, J.-L. Bresson, A. Briend, J.-P. Chouraqui, D. Darmaun, C. Dupont, M.-L. Frelut, J. Ghisolfi, J.-P. Girardet, O. Goulet, R. Hankard, D. Rieu, U. Simeoni, D. Turck. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Archives de Pédiatrie, Volume 19, Issue 3, 2012, Pages 316-328, ISSN 0929-693X, <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2011.12.015>.

Les effets indésirables à l'origine de la réouverture de l'enquête, avec notamment des troubles digestifs à type de reflux gastro-intestinaux, vomissements, douleurs abdominales, parfois associés à d'autres signes (pleurs, troubles du sommeil, etc.) rapportés initialement majoritairement avec la spécialité ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes dans le précédent bilan de 2020, sont retrouvés au cours de cette nouvelle période d'étude avec les deux spécialités recommandées chez l'enfant jusqu'à 24 mois, ADRIGYL et ZYMAD 10 000 UI/ml, solutions buvables en gouttes. Il s'agit en majorité d'effets non graves, d'évolution favorable à l'arrêt de la supplémentation en vitamine D, ou après changement de médicament contenant de la vitamine D ou après passage à un complément alimentaire contenant de la vitamine D.

Des déclarations du rapport précédent relevaient la présence de BHT (ButylHydroxyToluène) dans la composition de la spécialité ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes. Parmi les cas rapportés au cours de cette nouvelle période d'étude avec la spécialité ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes, on note, de façon similaire, dans les descriptifs de certains cas, une évocation du rôle d'un excipient présent dans cette spécialité, l'huile essentielle d'orange douce. Il semble difficile, au vu des seules données issues de la notification spontanée et du profil de sécurité similaire entre ces deux spécialités, d'attribuer la survenue de troubles très fréquents chez le nouveau-né et le nourrisson tels que les reflux gastro-œsophagiens, coliques, etc., à la seule présence d'un excipient dans ces médicaments contenant de la vitamine D.

Parmi les cas graves rapportés au cours de la période d'étude, on note plusieurs cas d'hypercalcémie/hypercalciurie en dehors d'un contexte de surdosage ou d'erreur médicamenteuse. Dans tous ces cas, la posologie de la vitamine D correspond à la posologie qui était recommandée en France depuis de nombreuses années, mais qui est supérieure aux nouvelles recommandations nationales, issues du consensus d'experts, publiées en mars 2022.

Concernant les erreurs médicamenteuses, on ne retrouve pas de nouvelle typologie.

Les données issues de la BNPV ne sont pas représentatives des données relatives aux erreurs et surdosages rapportés avec les compléments alimentaires, qui relèvent de la nutrivigilance réalisée par l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES).

Une estimation du taux de notification des cas déclarés n'a pu être effectuée en raison de l'absence de données d'exposition disponibles pour la tranche d'âge 0-24 mois.

On peut supposer une sous-notification probablement très importante des cas de pharmacovigilance concernant la vitamine D en particulier pour des effets considérés comme non graves ou connus avec la vitamine D (notamment l'hypercalcémie).

Conclusions du rapporteur

Le CRPV propose l'harmonisation des posologies des diverses spécialités de vitamine D disponibles en France concernées par l'enquête, en s'appuyant notamment sur les recommandations relatives à la supplémentation en vitamine D et en calcium dans la population générale pédiatrique, élaborées selon un consensus d'experts et publiées en mars 2002. En effet, ces nouvelles recommandations constituent une avancée et une base qui permettrait de guider cette harmonisation des posologies, bien qu'il ne s'agisse pas de recommandations officielles de la HAS.

Le CRPV propose également l'harmonisation des rubriques concernant les effets indésirables mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces spécialités en ajoutant l'hypercalcémie et hypercalciurie. L'ajout des troubles digestifs pour les formes gouttes surtout, est envisageable mais reste discutable. Par ailleurs, la composition de la spécialité ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes a été changée : la nouvelle formulation ne contient plus de BHT, remplacé par de l'acétate d'alpha tocophérol.

Enfin, la communication sur les risques de surdosage et les erreurs médicamenteuses lors d'une supplémentation en vitamine D, en particulier chez les enfants, doit être poursuivie et renouvelée. A noter que ces risques concernent aussi plus largement l'ensemble de la population.

La clôture de l'enquête est donc proposée, avec néanmoins un suivi des mesures.

Discussion en CSP

Les actions et mesures menées au décours du précédent bilan de l'enquête ont été présentées par l'ANSM, à savoir :

- les communications destinées aux professionnels de santé et aux patients, ciblant la « [Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage](#) » le 27/01/2021 (associant l'ANSM, l'ANSES, collège, fédération et sociétés savantes nationales impliquées dans la santé de l'enfant) ; la publication d'un dossier thématique « [Médicaments en pédiatrie \(enfants et adolescents\)](#) » depuis le 10/03/2022 sur le site internet de l'ANSM, incluant notamment des recommandations générales aux parents et aux prescripteurs.
 - la consultation du [CSP Interface avec le réseau de toxicovigilance du 27/09/2021](#) vis-à-vis de la pertinence d'un élargissement du périmètre de l'enquête nationale de pharmacovigilance en cours au-delà de la tranche d'âge ciblée. En considérant l'ensemble des données, sans restriction d'âge, disponibles (BNPV et bilan des CAPTV), des risques liés au surdosage en vitamine D renseignés dans les RCP/Notices et des prochaines variations d'AMM concernant les spécialités de vitamine D, le périmètre actuel de l'enquête nationale a été maintenu. De plus, les CAPTV assurent le maintien d'une veille active et l'ANSM sera informée en cas de nouveau signal.
 - les travaux d'actualisation/harmonisation des RCP/notices en cours d'instruction par l'ANSM, en collaboration avec le CRPV Rapporteur, pour des spécialités de vitamine D concernées par l'enquête (AMM enregistrées en procédure nationale), tenant compte notamment des nouvelles recommandations françaises publiées en 2022, issues du consensus d'experts (selon une méthode DELPHI, non labellisées par la HAS) sur la supplémentation en vitamine D et calcium dans la population générale pédiatrique ; et des variations d'AMM nationales en cours d'évaluation portant sur les données de sécurité (mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, effets indésirables, surdosage) pour les solutions buvables ZYMADE (en gouttes ou en ampoules) et la spécialité CHOLECALCIFEROL VIATRIS 100 000 UI, solution buvable en ampoule.
 - le changement de formulation de la spécialité ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes soumis par le laboratoire titulaire de l'AMM, instruit par l'ANSM et notifié le 14/03/2022, remplaçant le conservateur BHT par l'acétate d'alpha-tocophérol.
 - les deux derniers avis de l'ANSES relatifs à « [des intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires](#) » et à « [des nouveaux cas d'intoxications à la vitamine D chez des nourrissons par mésusage de compléments alimentaires](#) » publiés en juillet 2021 et en février 2023, respectivement. Ceux-ci vont dans le même sens que les remarques du CRPV rapporteur de l'enquête nationale de PV, en ce qui concerne notamment la nécessité d'une révision des étiquetages (dont l'expression des concentrations en vitamine D en ml et en gouttes).
 - les actions conjointes de l'ANSES, de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) en lien avec la Direction générale de l'Alimentation (DGAL) vis-à-vis des compléments alimentaires.
- D'autres actions sont envisagées par l'ANSM, outre des travaux permettant une révision des étiquetages et de l'expression des concentrations en vitamine D des spécialités concernées par l'enquête nationale, à savoir :
- une mesure de l'impact du point d'information de janvier 2021 sur le nombre de cas enregistrés par les Centres AntiPoison (CAP), conformément à l'avis du CSP Interface avec le réseau de toxicovigilance du 27/09/2021.
 - la poursuite de réflexions associant en particulier l'ANSES, la DGCCRF et la DGAL sur les actions réglementaires nationales possibles vis-à-vis des [compléments alimentaires](#), dont les produits à base de vitamine D en tenant compte également des recommandations et de la législation nationales et européennes : évolution des teneurs maximales autorisées ; apport journalier maximal recommandé en vitamine D pour les nourrissons ; limitation de la concentration des produits en vitamine D ; investigations de la DGCCRF/DGAL sur la cohérence entre composition et étiquette pour les produits destinés aux enfants et nourrissons ; révision des mentions des étiquettes ; document d'orientation de la DGCCRF sur les nutriments publié en 2019 ; contrôle du marché des compléments alimentaires à base de vitamine D et limites supérieures de sécurité (Autorité

européenne de sécurité des aliments EFSA) / niveaux supérieurs sans danger (Académie Nationale de Médecine).

Les discussions ont porté sur :

- L'imputabilité d'excipients, tels que notamment l'huile essentielle d'orange douce, dans la survenue d'événements indésirables : il a été rappelé que ce composant (arôme) ne fait pas parti de la [liste des excipients à effets notoires](#) (EEN) en vigueur, établie par la Commission européenne (CE) et l'Agence européenne du médicament (EMA). Tout comme l'huile essentielle de citron, ce composant appartient à la liste communautaire des arômes et des matériaux de base dont l'utilisation dans les denrées alimentaires est autorisée (Annexe I du règlement (EC) No 1334/2008 et amendements). Les données issues du bilan de l'enquête nationale de pharmacovigilance ne sont pas de nature à remettre en cause la conduite à tenir pour les professionnels de santé et les parents en ce qui concerne la supplémentation en vitamine D chez l'enfant, telle que communiquée conjointement par l'ANSM, l'ANSES et parties prenantes impliquées dans la santé de l'enfant : « [Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage](#) »

En considérant à la fois la population pédiatrique à risque de troubles digestifs, en particulier les nouveau-nés/nourrissons, et le lien non établi entre la survenue de ce type d'événement indésirable et la présence de tel ou tel excipient d'après les données du bilan de l'enquête, l'éventuelle mention de ce type effet parmi les effets indésirables des RCP (rubriques 4.8)/ Notices (rubrique 4) ne peut se baser sur les seules données de cette enquête limitée à la population pédiatrique jusqu'à 24 mois. A noter que des effets indésirables digestifs (ex : nausées, vomissements) sont déjà décrits dans les rubriques « surdosage » des RCP/Notices des spécialités concernées par l'enquête.

- L'évaluation du contexte de survenue des cas d'hypercalcémie / hypercalciurie analysés dans ce bilan, qui n'a pas permis d'identifier de situation de surdosage à priori d'après la description des cas et les posologies qui étaient recommandées jusqu'alors en France (supérieures aux nouvelles recommandations nationales publiées en 2022). L'ajout de ces effets indésirables en rubrique 4.8 du RCP et rubrique 4 de la notice, semble importante car ils peuvent être constatés sans hypervitaminose D mise en évidence (ex : concentration plasmatique en calcidiol normale dans l'un des cas rapportés dans le bilan).

Toutefois, de façon générale, il a été rappelé que les principales causes de surdosage en vitamine D, qui ne sont pas toujours recherchées, sont l'apport par un lait enrichi ou une autre source, ainsi qu'une sensibilité accrue à la vitamine D d'origine génétique (besoins en vitamine D moindres). Parmi les autres facteurs influençant l'adéquation entre les besoins en vitamine D et les doses reçues figurent notamment la couleur de la peau de la personne supplémentée et l'exposition au soleil ; par ailleurs, l'acuité visuelle et l'emploi du flacon compte-gouttes par la personne qui le manipule, peuvent faire varier la dose délivrée.

- Une communication ANSES/ANSM sur l'ensemble des enjeux de la vitamine D et non seulement pour la population pédiatrique proposée par un membre. Pour mémoire, pendant la crise de la Covid-19, la vitamine D a fait l'objet d'une publicité sur son efficacité éventuelle, à ce jour non démontrée, contre le SARS-CoV-2. L'accessibilité en libre accès dans les pharmacies des compléments alimentaires avec des dosages en vitamine D très divers a également été soulignée. Cette communication éventuelle pourrait s'appuyer sur le nouveau consensus d'experts français et impliquer fortement les pharmacies d'officine dans leur rôle de conseil et de mise en garde des usagers.
- La nécessité d'un addendum au bilan de l'enquête nationale de pharmacovigilance incluant des données de pharmacovigilance de l'année 2022 relatives aux spécialités concernées par l'enquête, afin d'évaluer l'évolution des données annuelles les plus récentes (qui intégreront aussi les éventuels cas correspondant à la nouvelle formulation d'ADRYGIL 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes sur cette période ; à noter cependant, le changement de formulation ne s'est pas accompagné d'un retrait de lot). Le CRPV rapporteur s'est engagé à analyser les données de la BNPV correspondantes.

Conclusions du CSP

Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à l'arrêt de l'enquête nationale de pharmacovigilance des spécialités contenant de la vitamine D indiquées dans la population pédiatrique jusqu'à 24 mois, sous réserve d'une analyse complémentaire permettant d'évaluer l'évolution des données de pharmacovigilance disponibles sur une période additionnelle couvrant l'année 2022 ainsi que les éventuelles données remontées suite au changement de formulation d'ADRIGYL 10 000 UI/ml, solution buvable.

Références documentaires

Rapport du CRPV de Bordeaux