

Compte-rendu

Direction : Surveillance
Pôle : Pilotage
Personnes en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent - Pharmaco-surveillance et bon usage – Formation restreinte Expertise et bon usage Séance du 17/12/2024

Ordre du jour

| N° | Points prévus à l'ordre du jour | Pour avis, audition, information, adoption ou discussion |
|----|---|--|
| 1 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité GARDASIL 9 | Pour discussion |
| 2 | Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 (PAXLOVID) | Pour discussion |
| 3 | Expertise de pharmacovigilance sur les fluoroquinolones | Pour audition et discussion |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent sur site | Présent visio | Absent/excusé |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| BERDAI Driss | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GERARD Alexandre | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ZAMY Michèle | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| AUFFRET Marine | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LEPELLEY Marion | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BELLET Florelle | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CHENAF Chouki | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| DRICI Milou-Daniel | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| JANTZEM Hélène | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GRAS-CHAMPEL Valérie | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAROCHE Marie- Laure | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| JONVILLE BERA Annie-Pierre | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAGARCE Laurence | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FEDRIZZI Sophie | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PINEL Sylvine | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LEBRUN-VIGNES Bénédicte | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| THOMAS Laure | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| YELEHE- OKOUMA Mélissa | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PELE-DEDIEU Gérard | Membre | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PELLEGRINO ARONICA Audrey | Membre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BIHAN Kevin | Expert ponctuel | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ROUBY Franck | Expert ponctuel | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MICALLEF Joëlle | Expert ponctuel | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SALVO Francesco | Expert ponctuel | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MAZENS Yann | Auditionné | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| COVILLE Philippe | Auditionné | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DE LA COMMUNICATION ET DE L'INFORMATION | | | | |
| Pôle communication institutionnelle et information des publics | | | | |
| GOYET Anne-Claire | Cheffe de pôle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BEUZET Naomi | Attaché de presse | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION DE LA SURVEILLANCE | | | | |
| BENKEBIL Mehdi | Directeur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VIAL Thierry | Conseiller médical | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle pilotage | | | | |
| AUGEREAU Antoine | Stagiaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| JACQUOT Baptiste | Évaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle sécurisation | | | | |
| ALLUE Delphine | Référente | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FERARD Claire | Cheffe de pôle et modératrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MONZON Emilie | Référente | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle gestion du signal | | | | |
| BACHA Sabrina | Évaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BIDAULT Irène | Évaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MOLONEY Linda | Évaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PIERRON Evelyne | Cheffe de pôle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| RAINGEARD Tiphaine | Interne | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VILLECHIEN Camille | Stagiaire | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2 | | | | |
| VELLA Philippe | Directeur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle 4 : Maladies infectieuses et émergentes | | | | |
| AIT LBACHA Hicham | Chef de pôle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CROMMELYNCK Samuel | Évaluateur | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VITORES Aurélie | Évaluatrice | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Introduction

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, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour.

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

Dossiers

Enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité GARDASIL 9

| | |
|---------------------|---|
| Laboratoire | MSD |
| Direction concernée | Direction médicale médicament 2 |
| Expert | Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux |

Présentation du dossier

Introduction

Le vaccin GARDASIL 9 a été commercialisé en France en 2018 et a remplacé le vaccin quadrivalent GARDASIL. Une enquête nationale de pharmacovigilance a été ouverte en septembre 2018 pour surveiller le profil de sécurité du vaccin GARDASIL 9, avec un premier rapport en octobre 2020, et un deuxième rapport en juin 2023. La campagne vaccinale scolaire au collège a débuté en septembre 2023, et s'est accompagnée d'une surveillance continue avec la publication de deux synthèses périodiques, en avril et octobre 2024.

Méthodes

Analyse des notifications de pharmacovigilance de la BNPV et du laboratoire, entre le 01/01/2023 et le 30/06/2024, ainsi que des nouvelles données de la littérature concernant la sécurité de tout vaccin contre le papillomavirus (HPV). Les notifications de Manifestations Post-Vaccinales Indésirables (MAPI) ont été analysées quantitativement et qualitativement, en tenant compte des caractéristiques démographiques des patients et de la gravité des cas. Une attention particulière a été portée aux cas ayant entraîné un décès, une mise en jeu du pronostic vital, une incapacité ou une invalidité, une hospitalisation, et à tout cas marquant.

Résultats et discussion du rapporteur

Au cours de cette troisième période de suivi, 248 cas de MAPI ont été notifiés au laboratoire, dont 16,7% graves, sans qu'aucun signal de sécurité ne puisse être identifié. Parmi les 287 cas colligés dans la BNPV, 81 étaient graves (28,2%), sans aucun signal quantitatif mis en évidence. L'analyse qualitative a permis l'identification d'un événement tel que les appendicites qui pourrait nécessiter une étude pharmaco-épidémiologique. On note quatre cas notifiés de Syndrome de Guillain-Barré (SGB), parmi lesquels deux pourraient être plutôt associés à des événements infectieux ; un cas de péricardite mais qui serait à rattacher à une péricardite chronique sans lien avec la vaccination est privilégié ; deux cas de purpura rhumatoïde ainsi qu'un cas de thrombopénie immunitaire. Les cas de malaise, syncope, perte de connaissance, représentent les effets indésirables les plus fréquemment notifiés, avec un total de 71 cas, parmi lesquels 23 étaient graves (32,4%), dont 1 cas de décès après chute, traumatisme crânien et hématome ayant conduit au décès.

L'analyse de la littérature a identifié, parmi les 467 articles retrouvés, deux publications pertinentes rassurantes quant au risque de démyélinisation centrale, ainsi qu'au risque de décès, d'hospitalisation ou de visites aux urgences.

Conclusions du rapporteur

Au cours de cette troisième période de suivi, le profil de sécurité de GARDASIL 9 est conforme à l'attendu, avec principalement des cas non graves. Les appendicites pourraient nécessiter une surveillance pharmaco-épidémiologique. Bien que les données sur le rôle du vaccin HPV dans la survenue du SGB soient rassurantes, une mise à jour des données pharmaco-épidémiologiques françaises serait utile. Par ailleurs, les péricardites et les atteintes neurologiques centrales, les purpuras rhumatoïdes, et les thrombopénies immunitaires devront faire l'objet d'une surveillance dans les prochains rapports.

Enfin, il est important de renouveler les messages d'information sur la nécessité d'une surveillance post-vaccination de 15 minutes et de prévention des chutes des vaccinés, à l'ensemble des professionnels de santé.

Nous proposons de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance en raison de l'augmentation attendue du nombre de personnes vaccinées lors de la deuxième campagne de vaccination dans les collèges.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Le fait qu'il n'y avait pas de nouveau signal de pharmacovigilance dans le rapport présenté ;
- La définition des MaPI (Manifestations Post-vaccinales Indésirables) combinant événements lors de la vaccination et effets indésirables. Ce terme est notamment utilisé par l'Organisation Mondiale de la Santé ;
- L'intérêt et les possibilités de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie, notamment sur le risque de syndrome de Guillain-Barré ;
- Les vascularites à IgA (Immunoglobulines A). Il en existe deux types,
 - celle qui est associée aux purpuras rhumatoïdes ayant une évolution spontanément favorable avec rémission en quelques mois, différente de la maladie de Berger,
 - et celle concernant la néphropathie à IgA plus indolente avec des poussées de la maladie et nécessitant un traitement chronique ;
- Les appendicites, qui pourraient compliquer une adénolymphite mésentérique ;
- Le travail en cours avec les laboratoires, l'ANSM et l'agence européenne du médicament concernant l'amélioration de l'informativité des cas de PV enregistrés par les laboratoires, qu'il s'agisse des cas initiaux ou des cas mis à jour (follow-up) ;
- Le grand nombre et la nature des erreurs médicamenteuses transmises par le laboratoire. Il s'agit de cas peu informatifs concernant majoritairement des erreurs de schéma vaccinal ;
- La vaccination de patients adultes hors classe d'âge recommandée ;

- Le syndrome de Guillain-Barré, pour lequel un signal potentiel a été détecté en 2015 en France via une étude de pharmaco-épidémiologie, pour lequel le CRPV rapporteur propose un suivi pharmaco-épidémiologique afin d'évaluer ce risque, alors qu'il n'a pas été retrouvé dans d'autres études ;
- La proposition de faire un bilan global depuis la commercialisation sur ce vaccin lors du prochain rapport avec les données françaises de pharmacovigilance, incluant les dernières campagnes de vaccination et la volonté de l'ANSM de poursuivre cette surveillance renforcée lors de la prochaine campagne 2025-2026 ;
- La part de la population éligible à cette vaccination qui a été vaccinée. Santé Publique France a estimé à 480 000 adolescents de 12 ans ayant reçu une première dose de vaccin contre les HPV au collège ou en ville, soit 48% de la population-cible, en augmentation de 17 points par rapport à 2022. Santé Publique France travaille en ce moment sur une méthodologie permettant d'obtenir des résultats plus précis ;
- Les cas de paresthésie. Cet effet est mentionné dans la partie mise en garde mais n'est pas mentionné dans la partie effets indésirables du résumé des caractéristiques de GARDASIL9.

Conclusions du CSP

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et avec la poursuite de l'enquête de pharmacovigilance.

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux dans le traitement des patients atteints de la COVID-19 (PAXLOVID)

| | |
|----------------------------|---|
| Laboratoire | PFIZER |
| Direction concernée | Direction médicale médicaments 2 |
| Expert | CRPV de Paris Salpêtrière – Saint-Antoine |

Présentation du dossier

Introduction

Les premier et second rapports d'enquête de la surveillance du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) ont été menés sur les périodes allant du 06/05/2022 (fin de l'accès précoce) au 31/07/2022 et du 01/08/2022 au 30/06/2023 respectivement. A l'issue du deuxième rapport, les nouveaux signaux identifiés (tous de force modérée) concernaient les confusions, les sensations vertigineuses, les saignements digestifs et les éruptions cutanées non immédiates. Les éruptions cutanées faisant désormais partie des effets indésirables attendus et mentionnés dans le RCP du nirmatrelvir/ritonavir, le signal est considéré comme clos. A ces signaux s'ajoutaient

des effets nécessitant une surveillance particulière, notamment (au regard de leur gravité potentielle) les neutropénies, les hypotensions, les insuffisances rénales et les troubles du rythme cardiaque. Concernant les altérations du bilan hépatique, une mise en garde figure dans le RCP. Au regard des éléments disponibles à ce jour, cette information paraissait suffisante. Ces effets devaient malgré tout faire l'objet d'une surveillance. Les cas d'interactions médicamenteuses, d'inefficacité et de décès ainsi que les situations d'erreurs médicamenteuses, nécessitaient toujours une attention et une surveillance particulière.

Méthodes

Ce 3ème rapport de suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance et des cas transmis par le laboratoire sur la période du 01/07/2023 au 30/06/2024 ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (VigiBase).

Résultats et discussion du rapporteur

Entre le 01/07/2023 et le 30/06/2024, sur 303 cas initiaux, 302 cas (dont 94 cas graves) ont été retenus pour l'analyse finale après exclusion des doublons. Le sexe ratio est de 1.9 femmes pour 1 homme et l'âge moyen au moment de l'effet est de 67 ans. Les principaux effets d'intérêt concernent les erreurs médicamenteuses (N=78) 26%, les interactions médicamenteuses (N=23 dont 7 en lien avec un surdosage en immunosuppresseur), les décès (N=2), les inefficacités (N=3), les récurrences/récidives de la maladie (N=7), les insuffisances rénales en dehors d'une interaction médicamenteuse (N=7), les altérations – généralement cytolytiques - du bilan hépatique (N=11) ainsi que les neutropénies (N=5), les atteintes cardiaques (N=5), les saignements digestifs (N=5), les confusions (N=6) et les sensations vertigineuses (N=12).

Les données de la littérature, de la base mondiale de pharmacovigilance et du PSUR confirment les effets d'intérêt susmentionnés, mais ne font pas émerger de nouveaux signaux potentiels.

Conclusions du rapporteur

Cette enquête constitue la suite de la surveillance du profil de sécurité et du bon usage du PAXLOVID depuis la fin du rapport précédent ayant couvert la période du 01/08/2022 au 30/06/2023. La période couverte par ce 3ème rapport s'étend sur 1 an. Aucun nouveau signal n'a été identifié sur cette période de suivi. Les signaux en cours de suivi (tous de force modérée) concernent les confusions, les sensations vertigineuses, les saignements digestifs. A ces signaux s'ajoutent des effets nécessitant de notre point de vue le maintien d'une surveillance particulière, notamment (au regard de leur gravité potentielle) les neutropénies, les insuffisances rénales et les atteintes cardiaques.

A l'instar de la conclusion du précédent rapport, les altérations du bilan hépatique constituent déjà une mise en garde dans le RCP. Au regard des éléments disponibles à ce jour, cette information paraît suffisante. Ces effets doivent cependant toujours être surveillés.

Les cas d'interactions médicamenteuses, d'inefficacité et de décès ainsi que les situations d'erreurs médicamenteuses, nécessitent le maintien d'une attention et une d'une surveillance particulières.

Le réseau des CRPV et celui des laboratoires de pharmacologie biologique peuvent toujours être sollicités pour répondre aux questions des prescripteurs et des pharmaciens. Les recommandations publiées par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT), le thésaurus des interactions de l'ANSM, les RCP des médicaments concernés et le suivi thérapeutique pharmacologique sont des outils particulièrement utiles dans la prévention et la gestion des interactions médicamenteuses.

En conclusion, l'enquête nationale du PAXLOVID est à poursuivre au regard du contexte pandémique persistant et du risque incomplètement maîtrisé d'interactions médicamenteuses.

Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les erreurs médicamenteuses (EM). Il s'agit d'un sujet connu suivi dans les PSUR. La majorité des cas sont rapportés aux Etats-Unis ; seuls 10% des cas sont survenus en Europe et une diminution du nombre de signalements est observée depuis 2022. Aucune cause commune n'a été mise en évidence dans les erreurs de posologie concernant les patients insuffisants rénaux modérés. Concernant les données de l'enquête, les problèmes en lien avec des erreurs de retranscriptions du traitement sur les ordonnances informatisées à l'hôpital sont à souligner ;
- La modification de posologie chez les insuffisants rénaux sévères avec nécessité de communication et de mise à disposition en France d'un conditionnement adapté ;
- Les interactions médicamenteuses. Il a été rappelé qu'à l'initiative de la France, le PRAC a demandé au laboratoire Pfizer de diffuser en mars 2024 une lettre aux professionnels de santé à l'ensemble des médecins et pharmaciens concernés afin de rappeler le risque d'interactions médicamenteuses entre PAXLOVID et les immunosuppresseurs (en particulier le tacrolimus). Par ailleurs, suite aux cas marquants reçus dans le cadre de l'enquête, des discussions sont en cours au niveau européen pour renforcer la recommandation concernant l'interaction entre PAXLOVID et les inhibiteurs calciques. Pour rappel, la SFPT publie des recommandations thérapeutiques concernant les interactions médicamenteuses du PAXLOVID. Ces recommandations devraient être mises à jour au vu des résultats de cette enquête et des modifications récentes du Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) du PAXLOVID concernant les interactions. Enfin, il a été souligné que le dispositif d'appui pour la gestion des interactions médicamenteuses (numéro vert) mis en place par la Direction générale de la santé au début de la mise à disposition du PAXLOVID et arrêté depuis apportait une aide aux prescripteurs pour la gestion des interactions médicamenteuses complexes. La réactivation de ce dispositif pourrait être bénéfique. Un membre souhaite une

nouvelle communication aux professionnels de santé sur l'importance du traitement par PAXLOVID pour les personnes à risque de développer des formes graves du COVID-19 ;

- Les vertiges et confusions : des revues cumulatives portant sur ces effets indésirables ont déjà été évaluées par le PRAC sans recommander la mise à jour du RCP à ce stade, mais a demandé un maintien de la surveillance de ces cas dans le prochain PSUR ;
- Les caractéristiques des cas de neutropénies et leur éventuelle différenciation des neutropénies causées par les infections à COVID-19 ;
- Le nombre de patients exposés qui reste important même si une baisse de l'utilisation est constatée; le nombre de cas d'effets indésirables est également en diminution;
- Les cas d'inefficacité. Ces cas pourraient être liés au fait que les patients ne prennent pas le traitement assez rapidement après le début des symptômes (<5j) comme cela est mentionné dans le RCP de PAXLOVID mais les cas (généralement non graves) sont souvent peu documentés et ne permettent pas de conclure sur ce point.

Conclusions du CSP

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et avec la poursuite des échanges avec la SFPT.

Madame Zamy a quitté la séance.

Expertise de pharmacovigilance sur les fluoroquinolones

| | |
|----------------------------|--|
| Laboratoire(s) | ACCORD, AGUETTANT, ALMUS, ALTER, ARROW, BAYER, BIOCDEX, BIOGARAN, CRISTERS, EG LABO, EVOLUGEN, KABI, KRKA, MENARINI, MYLAN, PANPHARMA, RANBAXY, SANDOZ, SANOFI, SUN, TEVA, VIATRIS, ZENTIVA, ZYDUS |
| Direction concernée | Direction médicale médicaments 2 |
| Experts | CRPV de Marseille et de Paris Pitié Salpêtrière – St Antoine |

Présentation du dossier

Monsieur Philippe Vella a rappelé le contexte de ce dossier à savoir :

- L'arbitrage européen qui s'est tenu en 2019 dans le cadre de la survenue des effets indésirables invalidants, durable et potentiellement irréversibles (système musculo-squelettique et système nerveux). Cet arbitrage a donné lieu au retrait des quinolones du marché. Concernant les fluoroquinolones, le PRAC a recommandé une restriction des indications afin que ces antibiotiques soient réservés aux infections pour lesquelles l'utilisation d'un antibiotique est indispensable et où d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés. Des

prises en garde et des effets indésirables ont été ajoutés aux RCP et dans les notices de ces produits. Une [lettre aux prescripteurs](#) a également été envoyée à l'issue de l'arbitrage et l'agence européenne du médicament a mis en place une étude d'impact ;

- Depuis l'arbitrage européen, le volume de ventes est en diminution en France mais est peu modifié. Le taux de notification d'effets indésirables est peu modifié également. L'étude d'impact européenne demandée par le PRAC comporte des biais mais a permis d'observer une insuffisance de modification des pratiques ;
- Les objectifs du plan d'action de l'ANSM : renforcer le bon usage des fluoroquinolones avec le respect des indications et renforcer la connaissance des patients et des professionnels de santé sur les effets indésirables et sur la conduite à tenir face à la survenue de symptômes précurseurs d'effets indésirables ;
- Les actions ciblant les professionnels de santé :
 - o L'ANSM a organisé des réunions d'échanges depuis janvier 2022 avec les parties prenantes.
 - o L'ANSM a réalisé une enquête en juillet 2022 auprès de son réseau de correspondants (binômes de 50 médecins et pharmaciens en France) sur les connaissances des effets indésirables et sur les leviers à mobiliser. Cette enquête a fait ressortir différentes pistes de travail (message dans les logiciels de prescription et de dispensation, message d'alerte sur les boîtes, carte patients).
 - o Interventions lors de congrès.
 - o [dossier thématique](#) élaboré et publié en 2022 sur le site internet de l'ANSM. Celui-ci est [relayé par la SFPT](#).
 - o Message d'alerte au niveau des logiciels de prescription et de dispensation via [le dispositif le système d'aide à la décision indexée par médicament référencé par la HAS](#) en décembre 2022, message dans le [VIDAL](#) et sur antibiocllic.
 - o [information sur le risque des fluoroquinolones](#) envoyée par mail aux prescripteurs (tous les médecins, chirurgiens, dentistes et sages-femmes) en juin 2023 et a été mise en ligne sur le site de l'ANSM.
 - o Une [lettre](#) a été diffusée par les laboratoires à la demande du PRAC en juin 2023 aux prescripteurs et aux pharmaciens et a été mise en ligne sur notre site internet
 - o L'ANSM a mobilisé d'autres institutions comme le CNOP qui a utilisé le DP alerte en mars 2023 pour informer les pharmaciens, le CNOM qui a [communiqué en juin 2023](#) et la CNAM via un courrier aux plus gros prescripteurs de FQ en juillet 2023.
- Les actions ciblant les patients :
 - o Des échanges réguliers avec l'Association d'Aide et d'Information sur les Effets Délicteurs des Fluoroquinolones et France Assos Santé notamment pour partager les plans d'actions.

- La publication du dossier thématique sur le site de l'ANSM sur les fluoroquinolones.
- L'apposition d'un message d'alerte sur les boîtes ainsi qu'un QR code avec un contenu élaboré en concertation avec les parties prenantes dont l'Association d'Aide et d'Information sur les Effets Déléteurs des Fluoroquinolones. Les dernières boîtes devaient être modifiées fin 2023.
- l'ANSM a également échangé à plusieurs reprises avec les laboratoires pharmaceutiques ;
- Plusieurs communications réitérées sur le site internet de l'ANSM en octobre 2022, en juin 2023 et en août 2023 ;
- L'ANSM a sollicité la CNAM afin qu'une réflexion soit engagée sur le recours au dispositif de prescription renforcée ;
- La SPILF travaille actuellement sur la mise à jour d'une recommandation sur le bon usage des fluoroquinolones avec une finalisation attendue pour début 2025. En parallèle, la SPILF révisé des recommandations sur l'antibiothérapie dans les infections urinaires masculines et en pneumologie.

Monsieur Coville et Monsieur Mazens ont rejoint la séance.

Contexte, objectifs et périmètres de l'expertise

A la suite d'échanges avec l'Association pour la reconnaissance et l'étude des effets délétères des fluoroquinolones (AREEDF), association d'aide et d'information pour les patients victimes de ces effets, ainsi qu'avec France Assos Santé (FAS), l'ANSM a demandé une expertise dont l'objectif est de faire un bilan des nouveaux cas d'effets indésirables des fluoroquinolones recueillis en France depuis l'arbitrage européen de 2019. Un focus particulier était attendu sur les neuropathies périphériques et les troubles musculo-squelettiques. Un point sur les hypothèses mécanistiques à l'origine de ces effets indésirables était également attendu dans le cadre de cette expertise.

Cette expertise comprend une analyse ciblée :

- des effets indésirables relatifs aux neuropathies périphériques et aux troubles musculo-squelettiques, avec analyse du caractère potentiellement irréversible de ces atteintes
- des effets indésirables graves inattendus issus des cas Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV)
- des effets indésirables attendus mais « peu caractérisés » dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) (Exemple : situations où la fréquence est indéterminée et pour lesquelles le taux notification suggère une fréquence plus importante que celle attendue dans le RCP)
- des cas BNPV correspondant aux cas transmis par l'association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones.

A la suite de la réception du rapport d'expertise, l'ANSM a demandé des expertises complémentaires sur les points suivants, lors d'une réunion le 22 avril 2024 :

- focus sur l'usage hors AMM pour les cas de troubles musculo-squelettiques et les neuropathies périphériques (hors AMM par rapport à l'indication, la posologie, durée, et si possible par rapport à l'adaptation à la fonction rénale). La date de base définissant un hors AMM est avril 2019, date de l'envoi de la DHPC informant des

nouvelles indications (plus précisément le 10 avril 2019 date de publication sur le site internet de l'ANSM). Il est à noter qu'il n'y a pas eu de changement des indications depuis l'arbitrage sauf pour la norfloxacine. Une nouvelle indication a été ajoutée post-arbitrage (infections gastro-intestinales dans la perspective d'une validation de l'utilisation de cet antibiotique dans la prévention de l'infection du liquide d'ascite chez le patient cirrhotique). Les infections gastro-intestinales font partie des indications retenues dans l'arbitrage pour la norfloxacine mais n'étaient pas dans les AMM initiales en France. Cette implémentation a eu lieu le 28/02/2022.

- focus sur les atteintes cardiaques de type atteintes des valves cardiaques/anévrisme/dissection artérielle et mention de la publication danoise (Fluoroquinolones do not provide added risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study Ellenardóttir et al.2024).
- focus sur les effets indésirables graves rapportés dans le cadre d'une utilisation intraoculaire ou auriculaire.

Les méthodes et résultats sont disponibles dans [le rapport d'expertise publié sur le site internet de l'ANSM](#).

Discussion et conclusions générale des rapporteurs

Le premier objectif de ce rapport consistait en une analyse qualitative des effets indésirables relatifs aux neuropathies périphériques et aux troubles musculosquelettiques, prenant en compte le caractère potentiellement irréversible de ces atteintes. A l'issue de cette analyse, concernant les neuropathies périphériques, 101 cas ont été analysés sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023. Les points à souligner en rapport avec cette analyse sont la part importante d'indications hors de l'AMM, le délai de survenue court de l'atteinte neurologique, la persistance des symptômes après l'arrêt du traitement, la présence en parallèle de neuropathies sensitivomotrices axonales, d'atteintes des petites fibres. Il est à noter enfin la difficulté d'évaluation de nombreux cas incluant en majorité des déclarations de patients pour lesquels on ne dispose que de données symptomatiques en l'absence de données d'examen clinique ou d'examen complémentaire. Cette analyse n'apporte pas de donnée supplémentaire concernant la caractérisation des atteintes neurologiques ou leur physiopathologie par rapport au rapport du PRAC de 2018. Il n'est pas proposé d'action complémentaire en termes de modification des RCP ou des notices. Il n'est pas proposé d'action complémentaire concernant les neuropathies périphériques, les RCP des produits et les notices étant suffisamment détaillés concernant les neuropathies périphériques et leur caractère persistant, invalidant et potentiellement permanent.

Concernant les atteintes musculosquelettiques, aucun nouveau signal n'a été identifié à l'issue de l'analyse des 611 cas d'atteintes musculosquelettiques rapportés sur la période du 01/01/2017 au 30/09/2023. Bien que les indications retrouvées soient majoritairement conformes à l'AMM, une proportion non négligeable de ces cas de pharmacovigilance est survenue dans une situation 'hors AMM' (environ 1/3 des cas) ou de façon insuffisamment documentée pour permettre cette analyse (16.7% des cas). En effet, au cours de cette expertise, une attention particulière a été portée sur les situations où l'AMM n'a pas été scrupuleusement respectée. Néanmoins, la méthodologie et l'objectif de ce travail ne permettent pas de discuter plus précisément ces situations, dont l'identification s'est basée sur les mentions des RCP et dont les

éléments d'anamnèse ne permettent pas toujours d'apprécier le caractère approprié ou pas de la prescription au regard des recommandations de sociétés savantes en vigueur au moment de la prescription. Les atteintes musculo-squelettiques surviennent aussi bien en cours de traitement qu'après son arrêt, avec une persistance possible de ces atteintes à distance (parfois plusieurs années) de l'arrêt du traitement. Il est à noter que de rares cas sont rapportés avec des formulations intra-oculaires et auriculaires. Sur un plan mécanistique, les hypothèses émises, reposant sur des anomalies de régénération tissulaire ainsi que de la réparation des cellules endommagées, ne permettent pas d'expliquer précisément les modalités d'apparition des atteintes notamment tendineuses et leur survenue précoce. En revanche, les mécanismes proposés, associés à la faible vascularisation des insertions musculaires pourraient expliquer la persistance à long terme de ces atteintes. Les actions complémentaires proposées incluent : une harmonisation des mentions des RCP et des notices des différentes fluoroquinolones concernant les atteintes des insertions de façon générale, les crampes et fasciculations, les fatigues musculaires et les atteintes articulaires. Il est proposé par ailleurs la réalisation d'études cas/non cas et/ou épidémiologiques plus approfondies afin de préciser les facteurs de risque, les conditions de survenue (au repos, au cours de l'effort...) et les évolutions des atteintes musculo-squelettiques.

Le deuxième objectif de ce rapport consistait en une analyse sur le plan quantitatif en se focalisant particulièrement sur les effets inattendus. Cette analyse concernait les effets indésirables graves inattendus issus des cas Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), les effets indésirables attendus mais « peu caractérisés » dans les RCP, ainsi que les cas issus de la BNPV correspondant aux cas transmis par l'Association de patients d'aide et d'information sur les effets délétères des fluoroquinolones.

Il est à noter que :

La volumétrie des données à analyser dans un délai restreint ne permettait pas de réaliser une analyse qualitative détaillée des tableaux cliniques concernant ces effets. L'interprétation du caractère attendu ou inattendu des effets indésirables rapportés est complexe. En effet, certains effets indésirables sont inscrits précisément dans les RCP, d'autres ne le sont pas ou correspondent à des manifestations cliniques d'une pathologie ou d'un syndrome rapporté comme tel dans le RCP d'une autre quinolone. Par ailleurs, il apparaît difficile d'interpréter le caractère inattendu d'un effet indésirable extrait du contexte clinique, de la situation individuelle et de la présence de médicaments co suspects pour lesquels l'imputabilité est plus probable. Par ailleurs, concernant les déclarations effectuées par des patients les termes employés pouvaient être inappropriés, trop généraux (troubles visuels) ou orientant vers des pathologies différentes.

Considérant ces limites :

Les principaux effets indésirables qui nécessiteraient de faire l'objet d'une analyse plus approfondie afin d'en évaluer la pertinence sur le plan clinique, concernent : les effets indésirables cutanés sévères (DRESS, atteintes purpuriques, « exfoliations cutanées », les atteintes pustuleuses et PEAG en particulier, atteintes bulleuses, hyperpigmentations), les encéphalopathies médicamenteuses, les diminutions du TP, les atteintes rétinienne, les nécroses tubulaires aiguës.

Certains effets nécessiteraient une analyse spécifique en vue d'harmoniser les RCP des différentes fluoroquinolones : les réactions d'hypersensibilité immédiates, les colites à *Clostridium difficile*, les vascularites ainsi que les différentes cytopénies.

Interventions de Monsieur Coville et Monsieur Mazens (auditionnés)

L'Association d'aide et d'informations sur les effets délétères des fluoroquinolones précise recevoir plusieurs dizaines de patients tous les mois se plaignant d'effets indésirables à la suite de traitement avec une fluoroquinolone. Parmi ces patients, l'association relève un certain nombre de situation hors AMM.

Parmi les déclarations connues par l'association, très peu sont réalisées par les prescripteurs et les cas de pharmacovigilance sont peu documentés. Il a été rappelé que les victimes des effets indésirables des fluoroquinolones peuvent être très impactées avec des douleurs handicapantes.

Monsieur Coville souligne qu'il est conscient que la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) n'est pas faite pour quantifier le hors AMM même si celui-ci est mentionné dans certains cas de pharmacovigilance enregistrés dans la BNPV.

Messieurs Coville et Mazens soulèvent que selon les chiffres de vente, les fluoroquinolones sont plus prescrites en France par rapport aux pays voisins (par exemple la Belgique et l'Allemagne). Il serait nécessaire d'utiliser et de développer des outils pour réduire la prescription des fluoroquinolones en France, pointant une démarche proactive nécessaire, notamment de la part de l'ANSM.

Messieurs Coville et Mazens souhaiteraient que soit mentionnée la toxicité des fluoroquinolones dans les recommandations de la HAS ce qui pourrait alerter le prescripteur au moment d'établir le rapport bénéfice/risque individuel de chaque patient. Monsieur Coville rappelle l'importance de répéter les communications sur le bon usage des antibiotiques.

Il a été relevé que les différents types d'atteintes connues par l'association ont été confirmés par l'expertise.

Monsieur Coville et Monsieur Mazens ont quitté la séance après avoir été auditionnés comme cela est mentionné dans le règlement intérieur des comités scientifiques permanents.

Discussions en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les messages sur la bonne prescription des fluoroquinolones que l'ANSM souhaite répéter afin de renforcer celle-ci ;
- Les recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) qui sont actuellement en révision. Dans ce cadre, la SPILF a contacté la Société française de pharmacologie et thérapeutique (SFPT) afin que des pharmacologues prennent en charge la rédaction d'un chapitre dédié aux effets indésirables des fluoroquinolones et à leurs facteurs de risques. La nouvelle version de ces recommandations devrait être disponible début 2025 ;
- La place des fluoroquinolones dans l'arsenal thérapeutique. Les infectiologues se retrouvent parfois face à des infections très graves pour lesquelles l'utilisation des fluoroquinolones est indispensable. Cependant, elles ne doivent être prescrites qu'après avoir soigneusement évalué leurs bénéfices au regard

des risques d'effets indésirables attendus, et après en avoir informé le patient. Dans ses actions de sensibilisation, l'ANSM attire l'attention des professionnels de santé et des patients sur les précautions à prendre lors de la prescription d'une fluoroquinolone, ainsi que sur l'importance de connaître les signes d'alerte et la conduite à tenir face à des symptômes annonciateurs d'effets indésirables pouvant être graves, ce d'autant que dans certains cas, qui restent rares, ils nécessitent une prise en charge médicale rapide dans un service d'urgence. Les patients doivent être informés au moment de la prescription par leur médecin et de la délivrance par leur pharmacien de la nécessité de contacter rapidement leur médecin dès l'apparition de symptômes ;

- La difficulté de diagnostic des neuropathies à petites fibres puisque les électromyogrammes des patients atteints de ces neuropathies sont normaux ;
- Les difficultés rencontrées par les patients atteints de neuropathies périphériques et de troubles musculo-squelettiques en lien avec une fluoroquinolone pour leur prise en charge thérapeutique, et le risque d'errance thérapeutique ;
- Les restrictions d'indications thérapeutiques qui ont été implémentées suite à l'arbitrage européen de 2019 et quels ont été les résultats ;
- Les outils pouvant contribuer à réduire les utilisations hors AMM et hors recommandations, c'est-à-dire les situations de mésusage et la nécessité de l'appui des Ordres pour accompagner les mesures de réduction du risque de mésusage mises en place ; une partie du hors AMM pourrait probablement s'expliquer par la discordance entre les indications officielles (de l'AMM) et les recommandations officielles, ces dernières prenant en compte d'autres critères que l'efficacité (meilleur bénéfice/risque des alternatives, prescription ou non en 1ère intention,....)
- L'aide que pourraient apporter les Comités régionaux en antibiothérapie (CRAtb), notamment pour mieux former les prescripteurs ;
- La comparaison de l'évolution du nombre de prescriptions par rapport aux autres pays européens ;
- La nécessité de différencier les cas de mésusages avérés et les cas de prescriptions par les infectiologues qui peuvent être amenés à traiter des infections complexes nécessitant une fluoroquinolone en usage hors AMM justifié (lorsqu'un autre antibiotique avec AMM dans cette indication ne peut être prescrit à la place) ;
- L'utilisation des fluoroquinolones en pédiatrie (recommandations et cas d'effets indésirables rapportés).

Conclusions du CSP

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions des CRPV en charge de l'expertise, notamment sur l'absence de nouveau signal sur les risques confirmés d'atteintes musculo-squelettiques et de neuropathies périphériques. Le CSP est en faveur de la poursuite des actions de sensibilisation sur les effets indésirables des fluoroquinolones et des mesures pour favoriser leur bon usage.

Le CSP propose que des actions soient engagées sur la réduction du mésusage ainsi que sur la diminution globale des prescriptions.

Note post-CSP : L'ANSM a publié sur son site le 20/02/2025 une actualité pour rappeler l'importance du bon usage des fluoroquinolones avec le rapport d'expertise de pharmacovigilance

<https://ansm.sante.fr/actualites/fluoroquinolones-nous-rappelons-limportance-du-bon-usage-de-ces-antibiotiques>