

Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE
 Pôle : Gestion du signal
 Personne en charge : Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT Pharmacovigilance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 21/01/2025

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
1.2	Adoption de la séance du 10 décembre 2024	pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Revue de cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion
2.2	Questions diverses	pour information

Participants

Nom des participants	Statut (<i>modérateur, membre, évaluateur, ...</i>)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
BAGHERI Haleh	Membre	☐	☐	☒
CHOUCHANA Laurent	Membre	☐	☐	☒
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	☐	☐	☒
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	☐	☒	☐
FAILLIE Jean-Luc	Membre	☐	☒	☐
GAUTIER Sophie	Membre	☐	☐	☒
LACON François	Membre	☐	☒	☐
LAMBERT Aude	Membre	☐	☐	☒
MAHE Julien	Membre	☐	☒	☐
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	☐	☐	☒
MOREL Aurore	Membre	☐	☒	☐
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	☐	☒	☐
ROUBY Franck	Membre	☐	☒	☐
SALVO Francesco	Membre	☐	☒	☐
TEINTURIER Nathalie	Membre	☒	☐	☐
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Membre	☐	☒	☐
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	☐	☐	☒

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE

BENKEBIL Mehdi	Directeur	☐	☐	☒
FAIDI Souad	Chargée de mission SURV	☐	☐	☒
LAFOREST-BRUNEAU Agnès	Directrice adjointe	☒	☐	☐
POROKHOV Béatrice	Conseillère auprès de la direction SURV	☐	☒	☐

Pôle gestion du signal

BIDAULT Irène	Evaluatrice	☒	☐	☐
BACHA Sabrina	Evaluateur	☒	☐	☐
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	☒	☐	☐

MOLONEY Linda	Evaluatrice	☒	☐	☐
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	☒	☐	☐
VILLECHIEN Camille	Stagiaire	☒	☐	☐
RAINGEARD Tiphaine	Interne en pharmacie	☒	☐	☐

Pôle sécurisation

ALLUE Delphine	Référente erreurs médicamenteuses	☐	☒	☐
MONZON Emilie	Référente usage non conforme	☐	☒	☐
FERARD Claire	Cheffe de pôle	☐	☐	☒
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	☐	☒	☐
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	☐	☒	☐
SANCTUSSY Dina	Référent pharmacovigilance sécurisation	☐	☒	☐
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	☒	☐	☐

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1

Pôle 3 Greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma, radio-pharmaceutiques, agents de contraste

DELVILLE Marianne	Cheffe de pôle	☐	☒	☐
LIEVRE Valérie	Evaluatrice	☐	☐	☒
TERENDIJ Carline	Evaluatrice	☐	☒	☐

Pôle 4 Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie, ORL

HAY Bénédicte	Cheffe de pôle	☐	☒	☐
MARTIN Ludivine	Evaluatrice	☐	☒	☐

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2

Pôle 1 Psychiatrie, Neurologie

GARRET Martin	Chef de pôle	☐	☐	☒
PERRIN Marion	Evaluatrice	☐	☒	☐

Pôle 2 Antalgie, anesthésie, rhumatologie, médicaments des addictions

JACQUET Alexis	Evaluateur	☐	☒	☐
----------------	------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------

Pôle 3 Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie

DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	☐	☐	☒
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice	☐	☒	☐
MAUPU Juliette	Evaluatrice	☐	☒	☐

Pôle 4 Maladies infectieuses et émergentes

AIT-LBACHA Hicham	Chef de pôle	☐	☒	☐
BENDAHOUS Sarah	Evaluatrice	☐	☒	☐

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.

Dossiers

SONOVUE 8 microlitres par ml, poudre et solvant pour dispersion injectable (soufre (hexafluorure de))

Choc anaphylactique graves sous Sonovue chez deux patients ayant une instabilité cardiovasculaire

Numéro/type	11663/SRI
Laboratoire(s)	BRACCO IMAGING FRANCE - MASSY
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 3-STARC
Expert(s)	M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT

Présentation du dossier

Présentation de 2 cas de choc anaphylactique graves (avec tryptases élevées) suite à l'administration de Sonovue® chez des patients de plus de 60 ans. Dans un cas, examen fait à J7 d'un double pontage aorto-coronarien avec dysfonction du VG à 45%, et traité en particulier par bêtabloquant. Evolution favorable. Dans l'autre cas, choc anaphylactique compliqué d'un arrêt cardiaque, avec mise sous ECMO. Ce patient était pris en charge pour une rééducation cardiogénique post-IDM récent et lui aussi traité par bêta-bloquant. L'ETT au Sonovue® a mis en évidence un thrombus intra-stent. Un projet d'implantation chirurgicale d'assistance cardiaque au long cours a été proposé.

Il y a eu en 2014 une levée des contre-indications pour les patients avec ATCD de pathologie cardiaque instable (qui existait du fait de l'absence de données au moment de l'AMM) mais il a été maintenu des mises en gardes et précautions d'emploi pour ces patients.

Il est bien précisé la nécessité d'une surveillance médicale et ceci aussi au moins 30 minutes après l'injection. Le traitement particulièrement difficile du choc chez les patients sous bêta-bloquant est aussi décrit. Il existe un document de bon usage publié par la Belgique au niveau national correspondant à une "check list" qui permet de vérifier, avant administration, le respect des précautions d'emploi.

Il a été rappelé l'intérêt du produit pour une bonne visibilité dynamique et comme une alternative satisfaisante par rapport aux produits de contraste.

Un bilan des cas de chocs anaphylactiques graves déclarés aux CRPV entre 2014 et 2019 a fait l'objet d'un poster présenté au congrès de la SFPT en 2021 et montre une augmentation de la notification de cas graves de choc de grade III et IV.

Il a été proposé d'actualiser ce bilan, de communiquer pour rappeler les précautions d'emploi existantes telles que figurant dans le RCP, à l'aide aussi de la check list existante, et de rappeler l'attention particulière à avoir chez les patients traités par bêta-bloquant.

Conclusions du CSP

- Mise à jour des données françaises déjà publiées par le CRPV
- Echanges avec les sociétés savantes de cardiologie et de cardio-échographie pour avoir leur avis sur la communication
- Action de communication pour rappeler les précautions d'emploi

L'avis est adopté à l'unanimité.

ATROPINE ALCON 1 POUR CENT, collyre (atropine (sulfate d'))

Syndrome anti-cholinergique - Utilisation par une voie d'administration non approuvée par le document de référence - Mésusage intentionnel

Numéro/type	11642/SRI
Laboratoire(s)	ALCON
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 4-CARDIO
Expert(s)	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

Présentation du dossier

Mésusage intentionnel par voie sublinguale d'un collyre à base d'atropine pour une hypersialorrhée, chez un patient ayant des ATCD de syndrome d'Asperger et de chorée de Huntington, ayant entraîné 1h30 après la 2ème administration de la journée (3 gouttes/prise) un syndrome anti-cholinergique. Le laboratoire avait été sollicité et avait soumis un rapport sur l'usage non conformes dont il avait connaissance suite à de précédents cas marquants sans proposition de mesures particulières. La HAS avait aussi été contactée suite au constat du manque d'alternatives thérapeutiques chez l'adulte avec en particulier des tensions d'approvisionnement du Scopoderm. Il existe une spécialité (XEOMIN) à base de toxine botulinique et une autre spécialité (SIANALAR) mais avec l'indication en pédiatrie seulement. La réévaluation par l'HAS avait permis un meilleur remboursement de SIANALAR. Discussion sur la possibilité d'encadrer cet usage hors AMM de l'atropine en sublinguale tout en se rapprochant des sociétés savantes en lien avec cette indication qui peut toucher des pathologies diverses.

Conclusions du CSP

- Demander une mise à jour des rapports d'usage non conforme des laboratoires concernés en leur mentionnant ce nouveau cas marquant
- Contacter les sociétés savantes en lien avec des dentistes, neurologues, psychiatres, médecins généralistes pour voir si des recommandations existent à leur niveau
- Point d'attention sur les interactions existantes avec les formes disponibles aujourd'hui.

L'avis est adopté à l'unanimité.

METOTAB 10 mg, comprimé sécable (méthotrexate)

EMM : Douleur abdominale - Bouche sèche - Nausée - Surdosage accidentel - Ressemblance visuelle du nom de médicament - Mauvais produit médicamenteux dispensé

Numéro/type	11593/SRI
Laboratoire(s)	MEDAC
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 2-DOLOR
Expert(s)	Mme Sophie GAUTIER Mme Aurore MOREL

Présentation du dossier

Dispensation par erreur d'une nouvelle spécialité de Méthotrexate, METOTAB 10 mg cp, à la place du Métoclopramide prescrit à la posologie de 10 mg 3x/j. Cette erreur a entraîné un surdosage en methotrexate chez un patient naïf.

Il s'agit d'un nouveau médicament commercialisé depuis juin 2023. Pas d'autre cas d'erreur signalé en France. Un autre cas de confusion de nom a été identifié dans VigiBase en Suède par confusion avec le METOprolol.

Dans ce cas, le suffixe "TAB" a probablement joué un rôle dans la survenue de l'erreur, ce suffixe étant la traduction anglaise de "comprimé" et étant présent dans le nom commercial d'autres spécialités ; ou bien plus vraisemblablement le préfixe METO. Un changement de nom paraît difficile.

La question se pose de changer le nom de ce produit pour identifier plus clairement la substance active et éviter de nouvelles erreurs.

Il est discuté de communiquer sur ce risque sans attendre le prochain PSUR qui sera soumis dans plus d'un an.

Il est prévu prochainement une mise à jour sur le site de l'ansm du point d'information relatif au risque d'erreur récurrente de prise journalière au lieu d'hebdomadaire. Il pourra être mentionné ce risque d'erreur qui aboutit aussi ici à une prise journalière à risque. Le jour de prise est à mentionner sur la boîte en présence du patient au moment de la délivrance. Cette mesure permet aussi d'intercepter ce type d'erreur de confusion de spécialité à prise journalière.

Discussion sur la possibilité de mettre à jour la liste précédemment publiée des confusions les plus fréquemment rapportées mais il est à noter que ces signalements sont beaucoup moins déclarés qu'auparavant. Cette liste pourra être reprise dans les bulletins des CRPV.

Conclusions du CSP

Insérer ce risque d'erreur dans le cadre de la mise à jour prévue du point d'information sur les nouvelles mesures pour limiter les risques d'erreurs de prise journalière au lieu d'hebdomadaire du méthotrexate.

L'avis est adopté à l'unanimité.

PAROXETINE (chlorhydrate de paroxétine anhydre)

Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible

Numéro/type	11005/SRI
Laboratoire(s)	Spécialité non précisée
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
Expert(s)	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

STELARA (ustékinumab (MAMMIFERE/SOURIS/CELLULES SP2/0)

Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR)

Numéro/type	11641/SRM
Laboratoire(s)	JANSSEN CILAG
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 3-GASTRO
Expert(s)	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Présentation du dossier

Présentation regroupée de 2 cas de syndrome de vasoconstriction cérébrale (SVCR).

Femme de la cinquantaine, tabagique et consommatrice de cannabis, ayant présenté un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible 4 jours après l'instauration d'un traitement par paroxétine pour un « burnout ». Évolution favorable après arrêt du traitement et instauration d'un traitement par NIMOTOP et antalgiques de palier 3.

Un autre cas marquant de syndrome de vasoconstriction réversible a été présenté en même temps : 9 jours après une dernière injection de STELARA, épisode déclenché lors d'un orgasme, traité par inhibiteur calcique (Nimodipine) + Laroxyl ; puis 2 autres épisodes au cours des 2 mois qui ont suivi et ce malgré la poursuite de l'inhibiteur calcique. Le facteur déclenchant lors du 3ème épisode fut différent (concert).

Poursuite de Stelara (1 fois tous les 3 mois) en raison de sa poussée de RCH.

Angioscanner suite au 1er épisode : amélioration (de l'aspect des segments artériels M1/M2 et A1/A2).

Pas d'autre épisode signalé, mais pas de recul au-delà des 2 derniers mois.

Discussion à partir d'un article publié par les CRPV de Nantes et Poitiers et une équipe de neurologues (Favreliere et al : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39127462/>) faisant état d'une disproportionnalité observée pour cet effet indésirable dans Vigilyze pour plusieurs substances dont celles concernées par ces 2 cas marquants : la paroxétine et l'ustekinumab. Une lettre à l'éditeur (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39819077/>) discute ensuite notamment l'intérêt de faire la part entre les médicaments pouvant être considérés comme précipitant la survenue d'un SVCR (triptans, vasoconstricteurs nasaux) et les médicaments pouvant être considérés comme prédisposant à la survenue d'un SVCR (antidépresseurs). Cette distinction corrobore les résultats de l'étude de Favreliere et al., qui montrent des délais de survenue du SVCR plus longs avec les ISRS qu'avec les décongestionnants nasaux. De plus, les CRPV s'interrogent sur le risque associé au rechallenge des médicaments en cas de SVCR et soulignent le manque de données de sécurité à ce sujet.

Conclusions du CSP

Se rapprocher de l'équipe de Nantes travaillant sur ce risque de SVCR et en cours de publication de cas collectés, ainsi que de la société savante de neurologie.

L'avis est adopté à l'unanimité.

YUFLYMA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie (adalimumab ((MAMMIFERE/HAMSTER/CHO)))

Encéphalite à anticorps antirécepteur NMDA

Numéro/type	11627/SRI
Laboratoire(s)	CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS - PARIS
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 3-GASTRO
Expert(s)	M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT

Présentation du dossier

Survenue d'une encéphalite à anticorps anti-NMDA environ 2 ans après l'introduction d'un traitement par un biosimilaire de l'adalimumab et à 1 mois de son arrêt. Le RCP rapporte des effets indésirables neurologiques et auto-immuns sévères mais pas spécifiquement d'encéphalite anti-NMDA.

Une procédure de signal a été cloturée en 2020 sur le risque d'encéphalite avec l'adalimumab sans que cet effet soit prévu finalement d'être mentionné dans le RCP. Cette spécialité n'était alors pas commercialisée. Il n'y a pas d'autre cas identifié en France et un point sera fait dans le cadre du prochain rapport de l'enquête nationale en avril 2026 avec la possibilité de faire un commentaire dans le prochain PSUR.

Conclusions du CSP

Evaluation dans le cadre du prochain rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance et commentaires dans le prochain PSUR.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Rifabutine,ethambutol,AZITHROMYCINE ARROW 250 mg, comprimé pelliculé (rifabutine,chlorhydrate d'éthambutol,azithromycine monohydratée)

Lichen plan bulleux

Numéro/type	11623/SRF
Laboratoire(s)	Spécialités non précisées
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 4-MIE
Expert(s)	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Présentation du dossier

Patiente âgée traitée par Rifabutine, Ethambutol et Azithromycine pour une pneumopathie non excavée à M.Chimerae et qui a présenté une éruption cutanée pour laquelle le diagnostic de lichen plan bulleux a été retenu (diagnostic de lichen pemphigoïde écarté, la recherche d'Ac anti-BP230, Ac anti-BP180 et Ac anti-peau IFI est revenue négative). Il s'agit d'un effet indésirable grave non mentionné dans le RCP de ces 3 molécules.

Effet publié avec la rifampicine, de la même famille que la rifabutine.

Pas d'autre cas identifié de lichen plan dans EudraVigilance ou VigiLyze concernant la rifabutine.

Le premier psusa « rifabutine » sera transmis début 2026.

Il est proposé de modifier la requête pour identifier l'ensemble des toxidermies lichenoïdes pour compléter pour la rifabutine l'évaluation de ce risque. La question a été posée du risque associée à une atteinte hépatique.

Conclusions du CSP

Majoration du niveau de risque de SRF à SRM

Compléter l'évaluation avec l'ensemble des toxidermies lichénoïdes pour la rifabutine

L'avis est adopté à l'unanimité.

Abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
B/R	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)
CM	Cas marquant
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV	Centre régional de Pharmacovigilance
DMI	Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM
DP	Direction produit de l'ANSM
EI	Effet indésirable
EM	Erreur médicamenteuse
EMA	European medicines agency
EMM	erreur médicamenteuse marquante
EVDAS	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance
FDA	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHARE	Groupe d'intérêt public Expertise publique en épidémiologie des produits de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT	High Level Group Term level of MedDRA
HLT	High Level Term level of MedDRA
MEdDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ou dictionnaire médical des affaires réglementaires.
OMS	Organisation mondiale de la santé
PE	Précautions d'emploi
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)
PSUR	Periodic safety update report
PSUSA	Periodic safety update report single assessment
PV	Pharmacovigilance
PT	Preferred term of MedDRA
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SMR	Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
SOC	System Organ Class

SRF	Signal de risque faible
SRM	Signal de risque moyen
SRI	Signal de risque important