

Compte-rendu

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

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 08/04/2025

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 18 février 2025 et du 11 mars 2025	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/excusé
BAGHERI Haleh	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACON François	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAMBERT Aude	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MAHE Julien	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission SURV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAFORREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère auprès de la direction SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal				
BACHA Sabrina	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOLONEY Linda	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RAINGEARD Tiphaine	Interne en pharmacie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERBECQUE Marie	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation				
ALLUE Delphine	Référente erreurs médicamenteuses	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Référente usage non conforme	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent pharmacovigilance sécurisation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pilotage				
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
Pôle 1 Oncologie solide				
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Liora	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 5 Endocrinologie, gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL				
DAYANI Pauline	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 2 Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie				
BROTONS Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JACQUET Alexis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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, signale les situations de conflit d'intérêts listés dans le tableau ci-dessous et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
11805	DUBOURDIEU Jean-Louis	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence : laboratoire BAYER	2	inférieur ou égal à 2ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Adoption du compte-rendu de la séance du 18 février 2025 sans commentaires particuliers.

L'adoption du compte-rendu de la séance du 11 mars 2025 se fera lors de la prochaine séance.

Repotrectinib (Repotrectinib)
Idées délirantes paranoïdes - Logorrhée - Désinhibition

Numéro/type	11837/SRM
Laboratoire(s)	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO
Expert(s)	M. Laurent CHOUCHANA M. Franck ROUBY

Conclusions du CSP

Patient de la cinquantaine atteint d'un carcinome bronchique ROS1 (+), qui présente 6 mois après le début d'un traitement par repotrectinib (autorisation d'accès compassionnel), des troubles psychiatriques à type d'idées délirantes paranoïdes, logorrhée et désinhibition. Ce patient, habituellement calme et discret, n'a aucun antécédent psychiatrique, ne consomme pas de toxique et ne prend pas d'autres médicaments que le repotrectinib.

Des troubles cognitifs, incluant altération de l'attention, délire, hyperactivité avec déficit de l'attention, idées délirantes, hallucinations et décompensation neurologique sont listés dans la section 4.8 ("Effets indésirables") du RCP du repotrectinib. Les modalités de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en section 4.2 (« Posologie et mode d'administration ») du RCP. Une recherche dans la base EudraVigilance n'a pas retrouvé d'autres cas et il n'y a pas de disproportionnalité dans VigiBase.

Discussion sur la majoration du niveau de risque.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

L'avis est adopté à l'unanimité.

MITOMYCINE MEDAC (mitomycine)

Brûlure chimique des organes génitaux - Ulcération du pénis

Numéro/type	11810/SRM
Laboratoire(s)	MEDAC SAS - LYON
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO
Expert(s)	M. Jean-Luc FAILLIE Mme Haleh BAGHERI

Conclusions du CSP

Survenue de brûlures urétrales et vésicales associées à une ulcération du gland chez un patient qui a reçu 5 instillations intra-vésicales de mitomycine dans le cadre d'un cancer de la vessie alors qu'il était en situation d'oligo-anurie dans un contexte d'insuffisance rénale terminale hémodialysée. Le RCP du produit ne précise aucune contre-indication ni de mise en garde ou précaution d'emploi en cas d'oligo-anurie.

Le risque de brûlures chimiques n'est pas référencé dans le RCP mais il est listé le risque de nécrose des organes génitaux dans la rubrique 4.8. Dans la rubrique 4.2 du RCP, il est indiqué que "Le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique" sans autre précision.

Discussion sur l'absence de recommandations officielles de sociétés savantes retrouvées sur la conduite à tenir quant à l'utilisation de la mitomycine par voie intra-vésicale chez les patients oligo-anuriques ou hémodialysés. Discussion également sur la réversibilité de cet effet.

La spécialité MITOMYCINE MEDAC est autorisée via une procédure nationale. Proposition de demander une revue des cas lors d'utilisation chez des patients en insuffisance rénale et oligo-anuriques ou anuriques détaillant l'évolution des lésions de brûlures chimiques et leurs séquelles. D'autres actions seront définies en fonction des résultats de cette revue ; un contact avec les sociétés savantes d'urologie sera envisagé pour les interroger sur des propositions éventuelles.

Proposition de majoration du niveau de risque du fait des conséquences sur la qualité de vie et sur des séquelles éventuelles.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.
- Revue des cas lors d'utilisation chez des patients en insuffisance rénale et oligo-anuriques ou anuriques.

L'avis est adopté à l'unanimité.

NUBEQA 300 mg, comprimé pelliculé (darolutamide)
État confusionnel - État de mal épileptique convulsif

Numéro/type	11805/SRM
Laboratoire(s)	BAYER HEALTHCARE SAS - LILLE
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO
Expert(s)	M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT

Conclusions du CSP

Introduction de darolutamide chez un patient septuagénaire pour un adénocarcinome de la prostate mais interrompu après une seule dose suite à la survenue d'un syndrome confusionnel et une altération de son état général. Le traitement a été réintroduit un mois plus tard et le patient a rapidement présenté sur les 2 semaines suivantes un syndrome confusionnel puis des troubles aphasiques et puis un premier épisode d'état de mal épileptique. Parmi ses antécédents, il est noté un syndrome dépressif, sans mention d'antécédents d'épilepsie.

Le risque de confusion et de crise d'épilepsie ne figure pas dans le RCP européen du darolutamide ; le risque de crise d'épilepsie est mentionné dans le RCP des États-Unis.

Dans le PSUR de juillet 2024, le laboratoire a rapporté un nombre cumulé de 50 cas de convulsions provenant de sa base de données et il a évalué 15 cas de convulsions pouvant être liés au darolutamide. Le laboratoire n'a pas mis en évidence de lien causal entre la survenue de crises d'épilepsie/convulsion et la prise de darolutamide.

Le rapporteur européen propose de continuer la surveillance étroite dans les PSURs des cas de convulsions. Des nouvelles données complémentaires doivent être présentées et discutées dans le prochain PSUR (prévu le 08/10/2025). Ce cas marquant n'a pas été pris en compte dans l'évaluation du laboratoire en juillet 2024 car il date d'avant la date de gel des données mais il devrait normalement être évalué dans le cadre du prochain PSUR en octobre 2025.

Proposition de majoration du niveau de risque du fait de la gravité du cas.

Proposition :
Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

L'avis est adopté à l'unanimité.

ANGUSTA 25 microgrammes, comprimé (misoprostol)

2 cas : Mort fœtale *in utero* (MFIU) - Exposition maternelle durant le troisième trimestre de la grossesse

Numéro/type	11858/SRI
Laboratoire(s)	NORGINE SAS - RUEIL MALMAISON
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 5-ENDO
Expert(s)	Mme Elisabeth POLARD-RIOU Mme Nathalie GUILLEMANT-MASSY

Conclusions du CSP

Déclaration de 2 morts fœtales *in utero* dans le même établissement lors de déclenchement d'accouchement par ANGUSTA dans des contextes différents mais sans étiologie retrouvée notamment infectieuse.

Ces 2 cas ont été l'occasion de s'interroger sur 2 problématiques : le risque de mort fœtale *in utero* associé à l'utilisation d'ANGUSTA et la place de ce traitement dans la maturation du col et le déclenchement.

La souffrance fœtale et la mort fœtale ne sont pas décrites dans le RCP d'ANGUSTA alors que la procédure déclenchement présente de manière inhérente ces risques. La souffrance fœtale et la mort fœtale sont suivies dans les PSUR du misoprostol (indication déclenchement du travail) dont la dernière évaluation date de 2023 et la prochaine évaluation est attendue pour l'automne 2025. A noter que le RCP d'une autre prostaglandine, la dinoprostone, utilisée également dans la maturation cervicale et le déclenchement, mentionne le syndrome de détresse fœtale et mort fœtale.

Les experts ont soulevé que la rubrique "posologie" du RCP est peu informative avec l'absence de précision sur une ré-administration possible d'une dose de traitement : "La dose maximale est de 200 microgrammes pendant une durée de 24 heures". Il a été rappelé que l'objectif est d'obtenir une maturation cervicale tout en garantissant une bonne tolérance materno-foetale. A l'occasion de la déclaration de ces cas, la DMM a fait le constat d'une disparité entre les recommandations de la HAS sur la place de ce produit dans la maturation cervicale et l'utilisation qui en est faite en vie réelle. La HAS en 2018 avait rendu l'avis suivant : « *ANGUSTA a une place dans la stratégie thérapeutique dans le déclenchement du travail sur col défavorable, lorsque le déclenchement est médicalement justifié et que les autres moyens de déclenchement indiqués ne sont pas disponibles* ». Aujourd'hui ANGUSTA constitue une des méthodes médicamenteuses de maturation cervicale les plus utilisées en France.

Il a été constaté récemment que l'ANGUSTA a pris une place importante en 2 ans, remplaçant le PROPESS sur le marché français. Le CNGOF confirme qu'ils utilisent

ANGUSTA en première intention : la forme orale étant préférée à la voie vaginale par les patientes. Il existe également davantage de littérature sur cette utilisation et une meilleure tolérance materno-fœtale ce qui en fait le choix des praticiens. Consensus sur une réévaluation nécessaire de la place de ce produit dans la stratégie thérapeutique.

La HAS a été contactée et indique qu'une réévaluation d'ANGUSTA par la CT au vue des nouvelles données pourrait être programmée. De plus, les recommandations sur la maturation du col dans la procédure de déclenchement sont en cours de mise à jour (travail HAS conjoint avec le CNGOF).

Proposition :

Solliciter la HAS pour une mise à jour de leurs recommandations

L'avis est adopté à l'unanimité.

**LYTOS 520 mg, comprimé pelliculé, LITHOS - Complément alimentaire
(clodronate de sodium anhydre/clodronate de sodium tétrahydraté,)**

EMM : Dispensation d'un médicament incorrect

Numéro/type	11868/SRM
Laboratoire(s)	ESTEVE PHARMACEUTICALS - MONTROUGE
Direction produit concernée	EM /DMM2 pôle 2
Expert(s)	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

Conclusions du CSP

Il s'agit du cas d'un enfant d'une dizaine d'années qui a reçu par erreur le médicament LYTOS à base de clodronate de sodium, deux fois par jour, au lieu du complément alimentaire LITHOS (citrate de potassium, magnésium et zinc) pendant un mois. L'erreur a été commise au moment de la dispensation à la pharmacie et a été détectée lors du renouvellement de la prescription un mois plus tard. Aucun effet indésirable n'a été détecté à ce stade et les bilans biologiques sont normaux.

Le problème de confusion entre LYTOS et LITOS est une erreur récurrente et il a déjà été signalé aux professionnels de santé à plusieurs reprises par l'ANSM. Malgré des mesures prises sur le médicament (indication encadrée sur le conditionnement et DCI écrite en plus gros caractères), il y a une persistance de cas.

Les mesures proposées pour le complément alimentaire n'ont pas été suivies : il avait été proposé à la DGCCRF la dernière fois (en 2022) de faire changer le nom du complément alimentaire puisque il a été mis sur le marché après le médicament mais cette demande reste sans retour.

Proposition de rajouter une mention dans les logiciels d'aide à la prescription mais cette action pourrait de toutes façons ne pas être pérenne (coûteuse). Proposition de revenir vers la DGCCRF en insistant sur le risque pour la population pédiatrique démontré par ce cas. Proposition de voir également la possibilité de passer par des associations de consommateurs pour diffuser l'information sur ce risque d'erreur.

Le niveau de risque a été discuté et les membres ont convenu de le majorer du fait de la gravité potentielle en particulier comme ici chez l'enfant ainsi exposé à un biphosphonate ; il est rappelé qu'on n'a pas de données avec les biphosphonates en pédiatrie.

Propositions :

- Majoration du niveau de risque de SRM en SRI.

- Contacter la DGCCRF afin de relancer la demande de modification du nom du complément alimentaire.
- Investiguer la faisabilité de communiquer sur ce risque via des associations de consommateurs.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Points divers

- Retour d'information sur les actions entreprises par l'ANSM suite à la déclaration de cas de surdosage volontaire en paracétamol chez des mineurs. Communication sur le site de l'ANSM : [Actualité - Paracétamol : attention aux intoxications volontaires par des enfants et des adolescents - ANSM](#). Relai de cette information auprès du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP), notamment quant au sujet de la vente de médicaments aux mineurs. Courrier aux administrateurs de certains réseaux sociaux pour les alerter et leur demander de bloquer et retirer les contenus susceptibles d'influencer les adolescents à consommer des doses élevées de paracétamol. Echange de données au niveau européen en particulier avec les CAP belges qui ont la même préoccupation. L'agence de Biomédecine a été sollicitée et n'a pas identifié de hausse en 2024 des demandes de greffe hépatique en pédiatrie faisant suite à une intoxication au paracétamol.

- Informations partagées sur l'initiation d'échanges par l'ANSM avec l'HAS visant à discuter des modalités de communication envisageables au niveau national sur le risque d'acidose lactique associé à la metformine. L'objectif des interactions ANSM/HAS en cours sur ce sujet est de renouveler au mieux les messages de prévention sur ce risque et recommandations de bon usage vu la persistance de cas rapportés.

- Précision sur la communication des informations concernant les tensions d'approvisionnement et les ruptures de stock de vaccins sur le site de l'Agence : [Disponibilités des produits de santé de type médicaments - ANSM](#)

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)
CAP	Centre anti-poison
CM :	Cas marquant
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA)
CNGOF :	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNOP :	Consile National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
DGCCRF :	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
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
EPAR :	European public assessment report
EVDAS :	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance (EVDAS)
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupement d'intérêt publique 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