

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 23/09/2025

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
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 (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/ excusé
BAGHERI Haleh	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSON-DAUTRICHE Anne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean-Luc	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACONIN 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEMANT-MASSY Nathalie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD-RIOU Elisabeth	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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-BRUNEAU 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				
BIDAULT Irène	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Évaluatrice	<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"/>

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"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1

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

DELVILLE Marianne	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TERENDIJ Carline	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2

Pôle 1 Psychiatrie, Neurologie

DE-PRENEUF Guillaume	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GARRET Martin	Chef de pôle	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOQUET Cécile	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LUPPI Béatrice	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RENAUDEAU	Stagiaire	<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, signale les situations de conflits d'intérêts suivantes :

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
12128	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 : PFIZER	Type 2	inférieur ou égal à 2 ans	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

YESCARTA (axicabtagène ciloleucel)

Myosite

Numéro/type	12185/SRF
Laboratoire(s)	GILEAD SCIENCES - BOULOGNE BILLANCOURT
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 3-STARC
Expert(s)	Mme Marie-Blanche VALNET RABIER Mme Anne DISSON-DAUTRICHE

Conclusions du CSP

Découverte d'une myosite 1 mois après un traitement par YESCARTA pour un lymphome B diffus à grandes cellules récidivant chez un patient septuagénaire. Contexte d'une infection à *Campylobacter Jejuni* (hémoculture positive). Amélioration après traitement par immunoglobulines et corticoïdes. Discussion sur la majoration du niveau de risque du fait de la symptomatologie et de l'errance diagnostique. Discussion sur le rôle de l'infection à *Campylobacter* dans la survenue de la myosite et/ou du rôle du Yescarta dans la survenue de l'infection ou de la myosite. Il existe quelques cas rapportés dans la littérature avec des éléments évoquant le risque de myosite post-infection à *Campylobacter Jejuni* même si c'est le risque de syndrome de Guillain-Barré qui est mieux connu.

On note que la biopsie musculaire n'a pas été contributive pour conforter le rôle du produit ou de l'infection. Pas d'argument pour une atteinte para-néoplasique. L'évolution a été favorable.

Proposition de majoration du niveau de risque.

Proposition :

Majoration du niveau de risque de SRF en SRM.

Suivre l'évolution clinique et les résultats des examens complémentaires histologiques en particulier.

Voir dans le prochain PSUR si d'autres cas ont pu être rapportés.

L'avis est adopté à l'unanimité.

PRODILANTIN (fosphénytoïne sodique heptahydraté)

EMM : Bradycardie - Arrêt cardio-respiratoire - Erreur de dose du médicament administré - Surdosage de médicament - Utilisation de produit chez une population non approuvée

Numéro/type	12128/SRI
Laboratoire(s)	ESTEVE PHARMACEUTICALS - MONTROUGE
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
Expert(s)	Mme Gwenaëlle VEYRAC M. Julien MAHE

Conclusions du CSP

Description d'un cas d'erreur médicamenteuse chez un enfant de moins de cinq ans avec surdosage en Prodilantin en lien avec une confusion entre la concentration et la quantité totale par ampoule aboutissant à un surdosage de 10 fois la dose. Il est rappelé que le Prodilantin (fosphénytoïne, pro-drug de la phénytoïne) est indiqué dans le contrôle de l'état de mal épileptique (EME) à partir de l'âge de 5 ans alors que le Dilantin (phénytoïne) est indiqué pour le contrôle de l'EME dès la naissance. La prescription de fosphénytoïne doit être faite en équivalent phénytoïne (EP).

Retour d'informations sur le suivi des actions menées pour trouver de nouvelles pistes pour réduire ce risque d'erreur d'utilisation du Prodilantin (fosphénytoïne) déjà identifié.

Comme annoncé sur le courrier d'information aux professionnels de santé en avril 2023, une modification d'étiquetage est effective depuis cette année (date précisée post réunion = le 27.06.2025) afin de rendre plus lisible sur le conditionnement/flacon la DCI fosphénytoïne, les quantités et la concentration en équivalent-phénytoïne par flacon. Des formes avec l'ancien et le nouvel étiquetage ont pu co-exister [post réunion : entre le 27 juin 2025 et juillet 2025 = date de péremption des lots avec l'ancien étiquetage). Les possibles tensions d'approvisionnement en Dilantin (phénytoïne) sont un facteur limitant pour procéder à des retraits de lots systématiques.

En séance, il a été discuté de la nécessité d'une plus forte vigilance lors de changement de conditionnement en lien avec des problématiques de sécurité du médicament, avec évaluation de la nécessité de retirer les lots des anciens conditionnements lors de la mise en place de nouveaux conditionnements, au regard des alertes anciennes, du type de risque, du type de médicament (notamment à marge thérapeutique étroite) ou du type de patient traité (notamment population à risque tel que la population pédiatrique). Ces décisions sont prises en lien avec le pôle en charge du suivi des défauts d'approvisionnement et de retrait de lots au sein de la direction de l'inspection (« Pôle défauts qualité et ruptures de stocks »).

Il est rappelé les différentes actions de communication qui ont été conduites les années précédentes, en janvier 2017, en janvier 2021 et en avril 2023 afin d'alerter

sur les erreurs médicamenteuses et la non-indication de la fosphénytoïne chez les enfants de moins de 5 ans. Un guide posologique a aussi été mis à disposition dès 2016 et rappelé dans les courriers aux professionnels de santé. Un poster reprenant les éléments de ce guide pourrait être mis à disposition pour être affiché dans les salles de soins même si la multiplicité des posters peut rendre ce type de mesure moins efficace.

Une demande d'AMM pour Prodilantin chez les enfants de moins de 5 ans a été refusée lors d'une procédure européenne par le pays rapporteur en 1999. Il existe en revanche une AMM américaine de fosphénytoïne datant de 2017 dont les indications en pédiatrie sont proposées dès la naissance.

Il a été demandé au laboratoire de soumettre un dossier de synthèse sur les usages non conformes du Prodilantin chez l'enfant de moins de 5 ans dont il a connaissance en précisant les données disponibles de cinétique et de toxicité dans cette tranche d'âge.

Le CNP de neurologie a été sollicité pour avoir un retour de terrain sur l'utilisation du Prodilantin chez l'enfant de moins de 5 ans.

Il est prévu de contacter l'HAS pour avoir un message d'alerte sur les logiciels de prescription pour rappeler que le Prodilantin (fosphenytoïne) n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 5 ans.

Il est prévu de proposer de rajouter sur la liste des « never events*» ce risque d'erreur médicamenteuse : une présentation en CSP formation restreinte expertise est en cours cet après-midi.

Il serait important que les CRPV puissent récupérer le plus possible les contextes d'erreurs médicamenteuses, idéalement en récupérant à distance de la notification de l'erreur les conclusions du retour d'expérience (RETEX) sans retarder la déclaration d'erreur médicamenteuse marquante à l'ANSM. Il est aussi rappelé que l'HAS est informée des événements indésirables graves et a connaissance de ces retours d'information.

*La liste des « never events » correspond à une liste d'événements indésirables évitables devant être prévenus par la mise en place d'un système de management de la qualité et de gestion des risques du circuit des produits de santé adéquat dans les établissements. [Never events - ANSM](#)

Proposition :

Accord avec la proposition d'inscrire cette erreur d'utilisation de la fosphénytoïne, soit le Prodilantin, sur la liste des never events.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Fosmanogepix (en autorisation d'accès compassionnel)

Agranulocytose

Numéro/type	12190/SRM
Laboratoire(s)	Basilea Pharmaceutica International Ltd, Allschwil
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 4-MIE
Expert(s)	M. Francesco SALVO Mme Aude LAMBERT

Conclusions du CSP

Premier cas d'agranulocytose observée chez une patiente ayant une candidose cutanéomuqueuse chronique résistante, sur déficit immunitaire à type de mutation gain de fonction STAT1 (GOF STAT1) et traitée par fosmanogepix. Les numérations sur les 5 dernières années ne montraient pas de neutropénie.

Discussion sur la majoration du niveau de risque.

Il s'agit d'un nouveau médicament disponible actuellement en accès dérogatoire (AAC). Dans le cadre des essais cliniques, il n'y a pas eu de cas de neutropénie ou agranulocytose. Il y aurait un peu plus de 300 patients exposés actuellement dans le monde.

Bien que la chronologie et les données cliniques soient limitées, le cas mérite une attention particulière en raison de l'association rare entre cette mutation et l'existence de cytopénie. La biopsie est en faveur d'une origine toxique. On constate que dans ce cas, l'exposition est un peu plus prolongée que ce qui a été observé dans les essais cliniques (50 jours contre 42 jours).

Discussion sur la notion de rechallenge qui pourrait ne pas être considéré comme positif du fait de la demi-vie longue d'un métabolite, après avis pris auprès du CRPV rapporteur de cet AAC, mais dépendant aussi du rôle potentiel de ce métabolite sur cet effet hématologique. Finalement, il s'agit d'un cas isolé dans un contexte de maladie grave et le rôle du médicament à ce stade ne peut être exclu.

Proposition :

Majoration de niveau risque de SRM à SRI.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Questions diverses

Retour d'informations sur les actions en cours sur les modifications du RCP sur le risque de syndrome de Guillain-Barre avec le vaccin SHINGRIX. Les discussions au PRAC sont prévues pour finaliser les modifications du RCP afin de faire mention du risque de syndrome de Guillain Barre dans la rubrique 4.8.

Nous sommes en attente du retour du groupe TRAM (travail sur allergies médicamenteuses) de la société française d'allergologie sur la possibilité de proposer un dépistage systématique des anticorps IgE anti-cetuximab (α -1-3-galactose) avant un traitement par cetuximab, évoqué à l'occasion d'un cas marquant précédemment présenté.

Abréviations

AAC :	Autorisation d'accès compassionnel
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 (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