

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 14/10/2025

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

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
AUFFRET Marine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DRICI Milou	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACON François	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YELEHE-OKOUMA Mélissa	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION de la SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur de la Surveillance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAFOREST-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"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle gestion du signal				
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BACHA Sabrina	Évaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BIDAULT Irène	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle sécurisation				
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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
Pôle 1 Oncologie				
NAISSANT Gwladys	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRETON Emilie	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHUNGU Janine	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle Psychiatrie, Neurologie				
GARRET Martin	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ODIN Myriam	Apprentie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle 4 Maladies infectieuses et émergentes				
AIT-LBACHA Hicham	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BENDAHOUS Sarah	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SHAIM Youssef	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LUPPI Beatrice	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Compte rendu

L'adoption du compte rendu de la séance du 23/09/2025 se fera par courriel avec les membres concernés.

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

ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé (apalutamide)

Comportement agressif - Agression verbale

Numéro/type	12275/SRM
Laboratoire(s)	JANSSEN-CILAG - ISSY LES MOULINEAUX
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO
Expert(s)	Madame Laurence LAGARCE, Annie-Pierre JONVILLE-BERA Madame Sophie FEDRIZZI

Conclusions du CSP

Il s'agit d'un patient septuagénaire traité par ERLEADA (apalutamide) pour un adénocarcinome de la prostate qui a présenté 7 mois après l'initiation du traitement un comportement agressif, notamment une agressivité verbale. Une régression des symptômes a été observée à l'arrêt du traitement par ERLEADA. A noter que le patient n'a pas d'ATCD psychiatriques.

Dans la base de données européenne Eudravigilance, on retrouve 7 cas d'agressivité avec l'ERLEADA comme médicament suspect, dont le cas marquant discuté. L'analyse de ces cas ne permet pas d'établir une relation de causalité, compte tenu de la présence d'étiologies alternatives ou d'un manque de documentation.

Cependant, compte tenu de la chronologie compatible, l'absence d'antécédents psychiatriques, l'existence de données animales, la mention dans les RCP des autres antiandrogènes d'effets psychiatriques à type d'anxiété ou de dépression, un intérêt particulier sera porté aux effets indésirables de nature psychiatrique rapportés avec ERLEADA lors de l'évaluation du prochain PSUR.

Proposition :

Evaluation du risque psychiatrique dans le prochain PSUR (France rapporteur).

L'avis est adopté à l'unanimité.

QUVIVIQ 50 mg, comprimé pelliculé (chlorhydrate de daridorexant)

Idées suicidaires - Sentiment de tristesse

Numéro/type	12316/SRM
Laboratoire(s)	IDORSIA PHARMACEUTICALS FRANCE SAS - COURBEVOIE
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 1-SYNAPS
Expert(s)	Madame Florelle BELLET Monsieur Chouki CHENAF

Conclusions du CSP

Personne âgée de la vingtaine traitée pour un stress post traumatique grave avec début de troubles dissociatifs de l'identité. Un traitement par Quviviq 50mg/j est prescrit pour insomnie et dès le lendemain matin, majoration des idées suicidaires avec une tristesse importante. Persistance des effets indésirables a minima le lendemain et disparition le surlendemain.

Le risque potentiel d'aggravation des idées suicidaires chez les patients à risque fait l'objet d'une mention en rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP de QUVIVIQ et en rubrique 3 « avertissements et précautions » de la notice. Un autre cas marquant d'idées suicidaires avait été identifié, chez un patient sans antécédent psychiatrique connu. Ce cas avait fait l'objet d'une transmission au niveau européen dans le cadre du précédent PSUSA daridorexant (en juillet 2025) pour demande d'une revue cumulative des données en lien avec les idées suicidaires. Les données relatives aux comportements suicidaires seront soumises par le laboratoire dans son prochain PSUR en mars 2026, et analysées au niveau européen dans le cadre du prochain PSUSA dont les conclusions sont attendues pour début septembre 2026. Un membre a souligné l'importance de suivre l'utilisation de ce produit chez le sujet âgé, évoquant notamment les risques de confusion (non listé dans l'information produit) et de chute (faisant l'objet d'une mise en garde dans l'information produit), ce d'autant que le RCP mentionne que le produit doit être administré avec précaution chez les patients âgés de plus de 75 ans car les données d'efficacité et de sécurité dans cette population sont limitées.

Un autre membre a indiqué que ce produit semblait être très efficace dans les insomnies pour certains patients, qu'il risque donc d'être beaucoup utilisé, avec un risque de mésusage à surveiller. La question d'un possible effet rebond à l'arrêt a aussi été posée.

A noter qu'il existe 2 autres antagonistes des récepteurs de l'orexine sur le marché notamment aux USA depuis au moins 5 à 10 ans, ne disposant pas d'une autorisation de mise sur le marché à ce jour en France. Il sera pertinent de prendre en compte le recul existant aux USA .

A noter qu'une enquête en addictovigilance a été ouverte suite à un précédent CSP PSA (psychotropes, stupéfiants et addictions) pour surveiller le risque d'abus, de dépendance ou d'usage détourné de ce produit.

Proposition :

- Majoration du niveau de risque de SRM à SRI.
- Mettre en place une enquête de pharmacovigilance.
- Prévoir un retour d'information à un prochain CSP à la suite de l'évaluation européenne du prochain PSUSA.

L'avis est adopté à l'unanimité.

**PENTACARINAT 300 mg, poudre pour aérosol et pour usage parentéral
(Diiséthionate de pentamidine)**

**2 cas : Bronchospasme - Détresse respiratoire - Oppression thoracique -
Saturation en oxygène diminuée**

Numéro/type	12314/SRI
Laboratoire(s)	CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES - COURNON D'AUVERGNE
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 4-MIE
Expert(s)	Madame Laurence LAGARCE, Annie-Pierre JONVILLE- BERA Madame Sophie FEDRIZZI

Conclusions du CSP

Il s'agit de deux nouveaux cas de bronchospasme, ici chez des adultes, au cours d'une nébulisation de PENTACARINAT (pentamidine) avec le dispositif d'administration du laboratoire INT'AIR MEDICAL utilisé en raison de l'arrêt de commercialisation du dispositif recommandé dans le RCP depuis 2012 (RESPIRGARD II). Ce même dispositif a été fabriqué par AIRLIFE et distribué par DUOMED sous une dénomination différente jusqu'au 31 décembre 2024. Il n'existe pas actuellement de nouveau dispositif homologué, c'est à dire ayant été testé pour répondre aux caractéristiques spécifiques garantissant une efficacité et une taille de particule adaptée à cet usage. Il a été suggéré que les temps de nébulisation soient aussi pris en compte lors des tests d'homologation.

Le précédent laboratoire avait débuté des investigations. Sur le plan réglementaire, l'information du RCP relatif au dispositif cité n'est plus à jour. A noter une particularité : le dispositif d'utilisation n'est pas fourni avec le médicament, il doit être acheté séparément.

Le nouveau titulaire d'AMM (depuis le 1^{er} mars 2025) a pu identifier un nouveau dispositif qui serait commercialisé, et pourrait être conforme au nouveau règlement européen des dispositifs médicaux. Les délais d'avancement des travaux d'homologation seront mieux connus fin octobre.

Ce dossier est également suivi en matériovigilance.

D'autres pays sont dans la même situation que la France, et n'ont pas soulevé de problème de pharmacovigilance associé.

Proposition de communiquer quand le nouveau dispositif sera disponible en prenant en compte le fait que plusieurs acteurs seront concernés : les médecins y compris les pédiatres, les pharmaciens de ville et de PUI ainsi que les infirmières.

Proposition :

Suivre de façon attentive le calendrier de réalisation des tests effectués par le laboratoire sur le nouveau dispositif d'administration en vue de son homologation.

Prévoir une communication dès que ce dispositif sera homologué par le laboratoire.

L'avis est adopté à l'unanimité.

VAXNEUVANCE, suspension injectable en seringue préremplie

(Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé).

VAXELIS, suspension injectable en seringue préremplie

(Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'Haemophilus de type b (adsorbé)).

Bradycardie - Désaturation en oxygène néonatale

Numéro/type	12226/SRI
Laboratoire(s)	MSD FRANCE - PUTEAUX, MSD FRANCE - PUTEAUX
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 4-MIE
Expert(s)	Madame Florelle BELLET Monsieur Chouki CHENAF

Conclusions du CSP

Un nouveau-né grand prématuré a été vacciné en cours d'hospitalisation, par un vaccin hexavalent (Vaxelis®) et un vaccin pneumococcique (Vaxneuvance®), à l'âge de 2 mois, avec survenue la nuit suivante d'une bradycardie persistante pendant 10 jours, accompagnée d'épisode de désaturation.

L'enfant est revenu en réanimation pour la vaccination à 3 mois, avec de nouveau bradycardie et désaturation. La vaccination des 4 mois se fera à nouveau en milieu hospitalier.

Les RCP des vaccins mentionnent bien le risque d'apnée chez les enfants prématurés, mais pas le risque de bradycardie, pourtant bien décrit dans la littérature et connu des pédiatres.

Ceci nécessite une prise en charge adaptée avec monitoring cardio-respiratoire, y compris pour les injections suivantes. Il a été discuté le fait que ce risque puisse être secondaire à une apnée et ne nécessitait pas alors d'après le rapporteur européen de description détaillée dans le RCP. Du fait de discussion à propos de précédents cas marquants (avec des vaccins hexavalents et/ou pneumococciques), il a été demandé un suivi des bradycardies isolées dans les prochains PSURs/PSUSA des vaccins hexavalents et pneumococciques administrés à deux mois d'âge.

Proposition :

Prévoir un suivi des bradycardies isolées (sans apnée) dans les prochains PSURs/PSUSA des vaccins hexavalents et pneumococciques administrés à deux mois d'âge pour lesquels cela n'a pas encore été effectué, et voir au cas par cas le besoin de commenter sur ce sujet dans le PSUSA.

Prévoir un retour d'information à la suite de ce suivi.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Questions diverses

Retour d'informations sur le fonctionnement de la formation restreinte signal,

Un des critères de présentation est la proposition de modification du niveau de risque avec majoration du niveau de risque mais il n'est pas proposé de minorer les niveaux de risque.

Analyse de risque : Le score final est calculé par addition des différents scores attribués pour chaque critère et qui ont des poids différents. Les différents critères ne sont pas « discutables » pour argumenter une majoration du niveau de risque car il s'agit de critère présent ou absent (par ex : enquête en cours ou pas, population particulière ou pas, autre cas marquant semblable ou pas, couple EI/effet identifié ou pas dans l'outil de détection automatisé des signaux...) et finalement la variable d'ajustement du niveau de risque repose sur la discussion du caractère particulièrement exceptionnel de la situation décrite, de la plausibilité clinique ou pharmacologique ou de la gravité du cas ; en effet, ce dernier critère ne permet pas toujours de refléter de façon discriminante la sévérité clinique du cas, en particulier les critères de gravité relatifs à une « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » ou à une « autre situation médicale grave ».

Report de présentation de cas marquants. Il est rappelé que certains cas marquants peuvent être reportés à la réunion suivante quand l'évaluation n'est pas complètement finalisée. On peut aussi ne pas proposer de présentation d'un cas marquant si il décrit une problématique qui a déjà été identifiée dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance dont la présentation en formation restreinte expertise est programmée.

Les membres proposent que soit fait un retour d'informations en réunion des cas marquants de niveau à haut risque (SHR) reçus sur la période entre 2 réunions.

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
DMM / DP :	Direction produit de l'ANSM devenue Direction Médicale Médicament
DPI :	Déclaration publique d'intérêts
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 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
SHR :	Signal à haut risque
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