

# 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 04/11/2025

### Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	
1	Ordre du Jour et gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de minoxidil	Pour discussion
3.	Déprescription des traitements inappropriés	Pour discussion
4.	Point Divers	Pour information

## Membres et autres participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excusé
BERDAI Driss	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SALVO Francesco	Membre Experts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
STORCK Wilhelm	Membre Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre Titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Membre Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAILLIE Jean Luc	Membre Titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAGHERI Haleh	Membre Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre Titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROUBY Franck	Membre Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POLARD Elisabeth	Membre Titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSY Nathalie	Membre Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VALNET RABIER Marie Blanche	Membre Titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DAUTRICHE Anne	Membre Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VEYRAC Gwenaëlle	Membre Titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHE Julien	Membre Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
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"/>
<b>Pôle pilotage</b>				
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Pôle sécurisation</b>				
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2</b>				
<b>Pôle 3 : Dermatologie, déficits enzymatiques, médecine interne, hépatologie, gastro-entérologie</b>				
CAMHAJI Nicolas	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCEZ Nathalie	Cheffe de pôle	<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 aux spécialités à base de minoxidil

<b>Laboratoires</b>	Johnson & Johnson santé beauté France (kenvue), Bailleul, Biogaran, Cooper, Eurodep Pharma, Galderma, Pierre Fabre, Sandoz, Teva, Viatris et Zydus
<b>Direction produit concernée</b>	Direction médicale médicaments 2
<b>Expert(s)</b>	CRPV de Paris Pitié-Salpêtrière / Saint-Antoine

## Présentation du dossier

### Introduction

Cette enquête nationale de pharmacovigilance a été ouverte à la suite du signalement de deux cas marquants (un cas de lymphome endovasculaire cérébral d'évolution fatale et un cas d'anévrisme de l'aorte) concernant des patients traités au long cours par minoxidil topique pour une indication d'alopecie androgénétique. Plus largement, se pose la question du risque potentiel d'effets indésirables locaux et systémiques liés

à un usage non conforme à l'AMM (mésusage et hors AMM) de ce médicament d'accès libre et dont les ventes augmentent régulièrement depuis 10 ans. Les objectifs principaux de cette enquête nationale étaient 1) de confirmer un signal potentiel concernant les effets indésirables locaux et systémiques lors de l'utilisation au long cours, 2) de caractériser un signal avéré d'usage non conforme et 3) de présenter une synthèse qualitative des données disponibles sur les effets indésirables graves (locaux et systémiques) du minoxidil à partir des cas notifiés et des données de la littérature, avec une attention particulière sur l'utilisation prolongée et l'usage non conforme (hors AMM, mésusage), en particulier chez les patients de moins de 18 ans et de plus de 65 ans. L'objectif secondaire était d'évaluer l'influence du délistage de la formulation à 5% sur le taux de notification des cas graves.

## Méthode

Les données nationales utilisées étaient les notifications de cas impliquant le minoxidil (2% ou 5%) par voie topique enregistrées jusqu'au 31/12/2024 dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et par les laboratoires détenteurs de l'AMM en analysant 1) l'ensemble des cas graves, 2) les cas non graves concernant les patients de moins de 18 ans ou de plus de 65 ans, ou un usage non conforme identifié 3) les résultats de la détection automatisée de signaux, 4) le listing des cas marquants et 5) les chiffres de vente de 2003 à 2024. Les données internationales utilisées étaient 1) les derniers PSUSA, 2) les données de VigiBase incluant l'analyse de disproportionnalité et 3) les données de la littérature ciblées sur les sujets d'intérêt (effets indésirables graves, usages non conformes).

## Principaux résultats et discussion

Un total de 278 cas graves spontanés (hors cas littérature) rapportant 931 effets dont 376 inattendus (40%) ont été analysés. Ils concernaient des patients âgés en moyenne de 44 ans (+/- 17) avec un sexe ratio M/F de 1,1. Le critère de gravité était « effet médicalement significatif » dans 71% des cas, et on notait un cas de décès (cas marquant de lymphome endovasculaire cérébral). Concernant l'usage non conforme, lorsque les données étaient disponibles, les patients concernés étaient âgés de moins de 18 ans dans 3,2% des cas, et étaient des femmes utilisant du minoxidil à 5% dans 14% des cas ; à noter que les patients étaient âgés de plus de 65 ans dans 9,3% des cas, utilisation considérée conforme à l'AMM la plus récente (AMM européenne). La durée du traitement dans ce cadre était de plus d'un an dans 17% des cas et de plus de 10 ans dans 5,4% des cas.

Parmi les 1404 cas non graves transmis, l'usage non conforme concernait 72 patients de moins de 18 ans (mésusage), et 554 femmes utilisant du minoxidil à 5% hors AMM ; à noter que les patients étaient âgés de plus de 65 ans dans 381 cas. Compte tenu de l'hétérogénéité des requêtes réalisées et des données transmises, il n'est pas pertinent de préciser la proportion de cet usage non conforme dans ces cas non graves. Les données concernant la durée du traitement n'étaient pas exploitables.

Avec les données disponibles, il n'a pas été possible d'identifier un lien entre la durée du traitement et le caractère local ou systémique de l'effet indésirable.

L'analyse des cas de pharmacovigilance et de la littérature retrouvait d'autres utilisations non conformes (ex : stimulation de laousse de la barbe, des sourcils et cils, utilisation dans la pelade, l'alopecie post-chimiothérapie).

Globalement, il n'a pas été identifié de surrisque en lien avec les utilisations non conformes du minoxidil topique.

L'incidence des cas graves rapportés en pharmacovigilance en regard des chiffres de vente était très faible (■ cas grave pour 1 million de doses quotidiennes de 2 mL) et semblait stable dans le temps. Les effets les plus fréquemment rapportés étaient les effets locaux (cutanés, réactions au site d'application), sans signal identifié, et les utilisations non conformes. L'analyse des effets graves systémiques d'intérêt n'a pas identifié de signaux concernant les tumeurs, les effets vasculaires, les effets psychiatriques, hépatiques, oculaires, neurologiques et cardiaques. Concernant la dysérection/impuissance, il s'agissait d'un effet à surveiller.

Enfin, il n'a pas été possible de répondre à l'objectif secondaire d'évaluer l'influence du délistage de la formulation à 5% sur le taux de notification des cas graves.

Cette enquête a par ailleurs identifié une hétérogénéité des résumés des caractéristiques produits (RCP) y compris pour les spécialités de même concentration, portant en particulier sur les restrictions d'utilisation selon l'âge et le genre et sur les effets indésirables.

## Conclusions du CRPV rapporteur

Dans les limites des informations disponibles et de leur interprétation, le signal potentiel concernant les effets indésirables locaux et systémiques lors de l'utilisation au long cours n'a pas été confirmé au terme de cette enquête.

Il existe un signal potentiel de force faible et de risque sanitaire faible à modéré concernant le mésusage chez les sujets de moins de 18 ans et d'usage hors AMM de la forme à 5% chez la femme. Ce signal concerne également l'utilisation, quelle que soit la concentration du minoxidil, sur d'autres localisations cutanées que le cuir chevelu (barbe) pour stimuler la croissance pilaire, ce mésusage étant proné notamment sur internet/réseaux sociaux. Il existe par ailleurs un signal potentiel (force faible, et risque sanitaire faible) plus difficile à quantifier concernant l'utilisation dans d'autres indications que l'alopecie androgénétique. Malgré l'absence de surrisque identifié en lien avec ces usages non conformes, ceux-ci constituent des situations potentiellement à risque d'effets indésirables locaux et/ou systémiques, pouvant justifier un renforcement de l'information dans un contexte d'augmentation de l'exposition à ce médicament en vente libre. La dysérection/impuissance, constitue un effet à surveiller.

Une harmonisation des RCP des différentes spécialités est souhaitable.

Enfin, malgré une très faible incidence de la notification de cas graves, l'intérêt de la poursuite de cette enquête ciblée sur les cas graves peut se discuter compte tenu de l'augmentation constante des ventes de minoxidil topique (notamment à 5%), de son statut et des utilisations non conformes constatées.

En marge de cette enquête, il faut noter l'utilisation émergente du minoxidil par voie orale dans l'alopecie androgénétique.

## Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- L'harmonisation des RCP. La direction médicale en charge de ce médicament a réalisé un état des lieux des discordances des RCP en vue d'une harmonisation ;
- Les effets indésirables psychiatriques. Un membre du CSP a interrogé la possibilité d'un lien avec le minoxidil, onze cas de troubles de l'humeur ayant été signalés, dont 3 cas avec le finastéride associé. Le minoxidil était seul suspect dans 6 cas, un déchallenge positif du minoxidil était noté dans 3 cas. La durée du traitement était inférieure à 1 an dans au moins 5 cas. Les troubles de l'humeur sont difficiles à interpréter chez des patients traités pour une alopécie androgénétique, le retentissement de celle-ci pouvant être important et variable d'un individu à l'autre. Les données de la littérature sont peu probantes. L'interprétation de ces données reste complexe et nécessite une poursuite du suivi ;
- Les cas de tumeurs. Différents types de cancers ont été rapportés, mais aucun cas supplémentaire de lymphome n'a été identifié par rapport au cas initial ayant déclenché l'enquête ;
- Les interactions médicamenteuses. A ce stade, il n'a pas été identifié de nouvelle interaction ;
- Les documents d'information sur la calvitie (alopecie androgénétique). Un membre du CSP évoque la nécessité de développer ou de mettre à jour des documents d'information concernant non seulement l'alopecie mais également la pousse de la barbe et les sourcils pour les patients et les professionnels de santé a été évoquée, afin de clarifier les usages et les risques associés aux médicaments utilisés dans cette indication ;
- L'utilisation du minoxidil chez la femme enceinte. Aucun élément nouveau n'a été rapporté concernant l'utilisation du minoxidil pendant la grossesse par rapport à ce qui est mentionné dans le RCP ;
- L'augmentation des données de ventes. L'utilisation du minoxidil en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que le report des patients qui pourraient arrêter d'utiliser du finastéride suite aux dernières communications de l'ANSM concourent à une augmentation de l'utilisation du minoxidil ;
- La surveillance des ventes pour détecter un mésusage. Il a été proposé de surveiller les chiffres de ventes, en particulier pour identifier un éventuel mésusage de la forme orale (en s'intéressant par exemple à des posologies inférieures à celles indiquées dans l'hypertension artérielle). Un membre considère que des recommandations de la HAS seraient les bienvenues ;
- Les usages non conformes à l'AMM, i.e. usage hors AMM et mésusage. Le comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) suit de près les utilisations chez les moins de 18 ans et les plus de 65 ans, les utilisations chez les femmes pour le minoxidil 5% ainsi que l'utilisation en dehors de celle sur le cuir chevelu. A noter, en France, il n'a pas été signalé d'usage non conforme avec la forme orale.

Chez les plus de 65 ans, l'utilisation est souvent longue avec un éventuel passage systémique plus important en raison de la fragilité cutanée. Les RCP

sont hétérogènes, cependant l'utilisation chez les plus de 65 ans est considérée conforme à l'AMM la plus récente (AMM européenne). De plus, il n'a pas été détecté de surrisque dans cette population. Si les patients commencent avant 65 ans et que le traitement est efficace, il est compliqué de considérer la poursuite du traitement au-delà de 65 ans comme un mésusage ;

- L'utilisation du minoxidil sur la barbe et le contact avec les enfants. La question de l'utilisation du minoxidil sur la barbe, notamment en cas de contact avec des enfants, ainsi que son impact sur la pilosité, a été abordée. Il existe une mention dans le RCP dans la rubrique mises en garde : « *Des cas d'hypertrichose ont été rapportés chez des nourrissons après contact cutané au niveau des sites d'application du minoxidil de patients (soignants) utilisant du minoxidil topique. L'hypertrichose était réversible, en quelques mois, lorsque les nourrissons n'étaient plus exposés au minoxidil. Le contact entre les enfants et les sites d'application du minoxidil doit donc être évité.* » ;
- La veille des réseaux sociaux. Une veille active des réseaux sociaux a été proposée par un membre du CSP, avec la possibilité de recourir à un signalement via l'article 40 auprès du procureur de la République en cas de détection de promotion du médicament par des influenceurs. Il a été rappelé par l'ANSM que tout influenceur faisant la promotion d'un médicament auprès du grand public s'expose à une sanction pénale.
- Les effets oculaires. Des cas documentés dans la littérature, notamment de choriorétinopathie, liés à l'utilisation du minoxidil sur les cils et les sourcils, ont été mentionnés.
- L'utilisation de la forme orale du minoxidil. Une conférence de consensus publiée dans JAMA Dermatology a été mentionnée, soulignant l'intérêt d'une utilisation de la forme orale, à des doses bien inférieures à celles utilisées dans l'hypertension artérielle. La question d'un travail spécifique en pharmacovigilance sur cette forme orale a été soulevée, en s'appuyant sur les données cumulées disponibles ; à noter, il n'y a pas de demande d'AMM de la forme orale dans l'alopecie actuellement ;
- L'exonération de la réglementation des substances vénéneuses du minoxidil administré en application locale à une concentration de 5 % en 2012. Les raisons du délistage du minoxidil à 5 % en 2012 ont été interrogées ;
- La poursuite de l'enquête. Les membres du CSP ont recommandé la poursuite de l'enquête, notamment en raison d'une possible augmentation de l'utilisation du minoxidil. Cette décision vise à mieux comprendre les tendances d'usage et les risques associés.

## Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et sont favorables à la poursuite de l'enquête notamment avec un suivi des effets oculaires et psychiatriques.

## Déprescription des traitements inappropriés

Laboratoires	Tous
Direction produit concernée	Directions médicales médicaments 1 et 2

### Présentation du dossier

L'ANSM travaille sur la déprescription dans le cadre de ses échanges avec la CNAM et la HAS sur le bon usage des médicaments. Certains outils d'aide à la déprescription sont proposés par différentes institutions. Notamment un réseau français de déprescription a été créé dont les objectifs sont de produire des recommandations, de faire de la recherche et de la pédagogie et également de représenter une seule voix auprès des tutelles et à l'international.

L'ANSM sollicite l'avis du CSP sur les points suivants : les classes thérapeutiques qui seraient selon les membres les plus prioritaires pour la déprescription, et pour quelles raisons ; les types d'outils qui seraient utiles pour les PS et les patients et les lignes directrices ; les freins éventuels de la part des prescripteurs et des patients ; le rôle que peuvent ou pourraient avoir les CRPV dans la déprescription; les relais qui seraient à prévoir par les associations de patients.

Les membres ont soulevé qu'un plan d'actions commun aux institutions est nécessaire pour sensibiliser les professionnels de santé car il n'est pas certain que tous ont connaissance des outils existants.

Les membres ont soulevé également que pour faire adhérer les professionnels de santé et les patients à la déprescription, des éléments positifs objectifs doivent leur être présentés, tels que l'impact sur la santé individuelle et la santé publique. Le rôle des associations de patients est aussi indispensable dans le relai des informations.

En parallèle à la déprescription, un travail sur la prévention de la cascade thérapeutique doit être initié, c'est-à-dire sur la prescription de médicament pour traiter un effet indésirable d'un autre médicament sans que la prescription initiale soit réévaluée.

Ce sujet fera l'objet d'échanges ultérieurs avec les membres du CSP afin de leur laisser du temps pour apporter leurs avis sur les réflexions engagées.

Les membres sont amenés à transmettre les éléments relatifs aux points soumis à leurs avis.