

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 20/01/2026

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 novembre 2025 et du 09/12/2025	Pour adoption
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	Membre titulaire	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
AUFFRET Marine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACON François	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
YELEHE-OKOUMA Mélissa	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Participants ANSM

NOM Prénom	Direction	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
BENKEBIL Mehdi	Directeur SURV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAForest-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe SURV	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BACHA Sabrina	Evaluateur SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIDAULT Irène	Evaluateur SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CALLOT Delphine	Evaluateur SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMERY-MOREL Frédérique	Cheffe de Projet RS SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente SURV/ SECURISATION	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Référente Prévention du mésusage SURV/ SECURISATION	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TONNAY Véronique	Référente SURV/ SECURISATION	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VITTAZ Emilie	Evaluateur SURV / RGA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BONAMANT Marine	Interne SURV/ SECURISATION	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ADELAIDE Marie-Camille	Apprentie SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MENARD Honorine	Stagiaire SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOM Prénom	Direction	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
YOLDJIAN Isabelle	Directrice DMM1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SAINTE-MARIE Isabelle	Directrice adjointe DMM1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DELVILLE Marianne	Cheffe de pôle DMM1 / BioHER	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LIEVRE Valérie	Evaluatrice DMM1 / BioHER	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NOM Prénom	Direction	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
VELLA Philippe	Directeur DMM2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DHANANI Alban	Directeur adjoint DMM2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle DMM2 / DREAM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice DMM2 / DREAM	<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.

L'adoption des comptes rendus du CSP du 18 novembre et du 9 décembre 2025 se fera par courriel.

IMUREL (azathioprine)

Myélosuppression

Numéro/type	12225/SRI
Laboratoire(s)	H.A.C. PHARMA - CAEN
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 3-GASTRO
Expert(s)	Madame Valérie GRAS-CHAMPEL Madame Marie-Laure LAROCHE

Présentation du dossier

Ce cas rapporte une pancytopenie sur myélosuppression sous Azathioprine chez un patient âgé d'une trentaine d'années, traité depuis 3 mois pour une uvéite. Une mutation du gène de la TPMT a été découverte lors de l'hospitalisation du patient. Aucune recherche d'un déficit en TPMT n'a été réalisée avant l'instauration du traitement, contrairement à l'information présente dans le RCP de la spécialité Imurel sur les adaptations posologiques à prévoir chez les patients présentant un déficit génétique partiel en TPMT, voire le recours préférentiel à un autre traitement en cas de déficit complet.

Le RCP de la spécialité Imurel mentionne le risque de myélosuppression lié à une mutation du gène de la TPMT et informe ainsi les professionnels de santé de l'intérêt du dépistage de la TPMT, qui reste à l'appréciation du prescripteur. Un dépistage systématique apparaît difficilement envisageable, notamment en raison du délai d'obtention des résultats, qui ne permettrait pas une prise en charge optimale du patient.

Une surveillance doit être effectuée de manière hebdomadaire par une Numération de la Formule Sanguine (NFS), qui constitue le critère le plus important pour le suivi des patients et la détection précoce d'un trouble hématologique.

Un expert gastro-entérologue, hépatologue et pharmacoépidémiologiste a été consulté et confirme que le délai d'obtention en ville des résultats du dépistage n'est pas compatible avec le délai nécessaire à la mise sous traitement. Par ailleurs, il est bien établi que le dosage ou le génotypage de la TPMT ne permet pas d'éviter toutes les neutropénies.

La proposition d'un suivi par le pharmacien de la réalisation d'une NFS n'a pas été retenue car le pharmacien ne peut contrôler toutes les semaines la NFS pendant les 8 premières semaines de traitement comme cela est prévu.

Conclusions du CSP

Continuer de privilégier le suivi du risque de myélosuppression sous azathioprine via la réalisation de NFS régulière sans attendre le résultat du dépistage.

L'avis est adopté à l'unanimité.

CARIBAN 10 mg/10 mg, gélule à libération modifiée (succinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine)

Apnée du nouveau-né - Désaturation en oxygène néonatale - Extrasystoles - Exposition maternelle durant toute la grossesse

Numéro/type	12489/SRI
Laboratoire(s)	EFFIK
Direction produit concernée	GROSS
Expert(s)	Madame Sylvine PINEL Madame Bénédicte LEBRUN-VIGNES

Présentation du dossier

Ce cas marquant rapporte la survenue d'apnée avec désaturation à partir du deuxième jour de vie et de plusieurs extrasystoles à l'enregistrement ECG au cinquième jour de vie (J5) chez un nouveau-né à terme (40 SA + 2 jours). Aucune autre étiologie que médicamenteuse n'a été identifiée.

La mère, en raison de nausées persistantes, avait reçu du Cariban (doxylamine, chlorhydrate de pyridoxine) à la posologie de 4 comprimés par jour (soit 40 mg/jour de doxylamine) au cours des quatre premiers mois de grossesse, puis 1 comprimé par jour jusqu'à l'accouchement.

La doxylamine, antihistaminique de première génération, possède une activité anticholinergique et sédative. Une précaution d'emploi liée à cet effet est mentionnée en section 4.6 du RCP du Cariban : « *En raison des propriétés anticholinergiques et sédatives du succinate de doxylamine (voir rubrique 5.1), en cas de traitement de la mère jusqu'à l'accouchement, des précautions doivent être prises avec le nouveau-né* ». Cette information est harmonisée avec celle des autres spécialités à base de doxylamine, telles que le Donormyl.

Une demande a été formulée pour préciser, dans le RCP, les signes cliniques attendus chez le nouveau-né en cas d'exposition *in utero* à ce médicament correspondant à ces propriétés sédatives et atropiniques. Il a été rappelé que la modification du RCP peut s'avérer complexe au regard des procédures européennes et qu'il n'y avait pas de données majeures pouvant le justifier à ce stade. Le prochain PSUSA est prévu en 2033.

Une mise à jour de la page internet intitulée : "Traitement des nausées durant la grossesse" sur le site de l'ANSM est prévue, avec une nouvelle présentation et l'intégration notamment des informations sur Cariban qui n'était alors pas sur le marché lors de sa première publication

Conclusions du CSP

Mettre à jour la page internet de l'ANSM dédiée au « Traitement des nausées durant la grossesse » avec les informations sur la spécialité Cariban et de préciser ainsi les risques à la naissance liés aux propriétés sédatives et anticholinergiques de la doxylamine utilisée en fin de grossesse.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Questions diverses

Plusieurs cas marquants impliquant le pembrolizumab ont été rapportés récemment. Leur évaluation était initialement prévue dans le cadre d'un PSUSA dont la périodicité a été révisée, conduisant à un report de celui-ci à 2028. De ce fait, une réunion a été organisée début janvier avec le rapporteur de l'enquête afin d'ajuster le calendrier de remise du rapport, initialement fixé en janvier, au 5 mars 2026, permettant ainsi d'intégrer ces nouveaux cas marquants reçus postérieurement à la date de gel des données.

Ces cas marquants concernent les effets indésirables suivants :

- Le Syndrome 3M (Myasthénie grave, Myocardite, Myosite), pour lequel une variation a été déposée par le laboratoire en vue de son inclusion dans le RCP.
- Un cas marquant d'ulcère cornéen, pour lequel il a été précisé que le risque de kératite/kératoconjonctivite était un signal potentiel déjà identifié dans le cadre de l'enquête. Ces atteintes oculaires feront l'objet d'une discussion dans le prochain rapport, incluant notamment le cas marquant récent.
- Par ailleurs, le risque de tuberculose qui est un signal déjà connu, lié au caractère immunosuppresseur du pembrolizumab a été de nouveau abordé mais sous un autre aspect car le dernier CM reçu posait la question de la survenue d'une tuberculose sous pembrolizumab chez un patient antérieurement traité pour son cancer de la vessie par BCGthérapie. Un focus est donc prévu sur ce risque dans le prochain rapport.
- Enfin, un cas marquant de vascularite acrale avec nécrose digitale a aussi attiré notre attention du fait de sa sévérité. Ce type d'atteinte avec "nécrose cutanée" dans un contexte de vascularites cutanées, est listé dans le RCP en note de bas de page des réactions cutanées sévères. Cependant, le cas particulier des nécroses des extrémités et/ou de vasoconstriction des petits vaisseaux ne sont pas présentes dans le RCP. Un focus est donc prévu sur ce risque dans le prochain rapport.

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
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 :	Consile 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 scientifique 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
NFS :	Numération de la Formule Sanguine
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