

Compte-rendu

Direction : Surveillance

Pôle : Pilotage

Personne en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent - Pharmaco-surveillance et bon usage – Formation restreinte Expertise et bon usage

Séance du 27/01/2026

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 d'alitrétinoïne	Pour discussion
2.2	Enquêtes nationales de pharmacovigilance relatives aux spécialités à base de baricitinib et de tofacitinib	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de méthadone	Pour discussion
2.4	Déprescription des médicaments inappropriés	Pour discussion
3.	Point Divers	Pour information

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent / excusé
BERDAI Driss	Membre Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GERARD Alexandre	Membre Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZAMY Michèle	Membre Expert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SANCHEZ PENA Paola	Membre Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STORCK Wilhelm	Membre Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAUTIER Sophie	Membre Titulaire et experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOREL Aurore	Membre Suppléante	<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 Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VALNET RABIER Marie Blanche	Membre Titulaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAUTRICHE Anne	Membre Suppléante	<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 représentant des usagers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Membre représentant des usagers	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAYEN Anaïs	Invitée	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOURNEAU MARTIN Delphine	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRANDVUILLEMIN Aurélie	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICALLEF Joëlle	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FRAUGER Elisabeth	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
BENKEBIL Mehdi	Directeur SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller médical SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère 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"/>
JACQUOT Baptiste	Evaluateur SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Référente SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle SURV et modératrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Référente SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BONAMENT Marine	Stagiaire SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAGE Annabelle	Référente SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BROTONS Claire	Cheffe de pôle DMM2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SARAZIN Agathe	Evaluatrice DMM2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAUPU Juliette	Evaluatrice DMM2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAMHAJI Nicolas	Evaluateur DMM2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle DMM2	<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 : NON.

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.2	PELLEGRINO ARONICA Audrey	Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire Pfizer	1	01/01/2021 - 31/12/2021	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base d'alitrétinoïne

Laboratoire(s)	Stiefel laboratories legacy, GlaxoSmithKline et Pierre Fabre
Direction médicale médicament (DMM) concernée	DMM 2
Expert(s)	CRPV de Tours

Présentation du dossier

Introduction

L'alitrétinoïne (TOCTINO et son générique ALIZEM) est un rétinoïde indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Ils sont commercialisés en France, respectivement, depuis 2009 et 2019. Le 1er suivi (2009-2012) avait conclu à un profil d'EI très superposable à celui de l'isotrétinoïne, avec une incidence plus élevée de troubles neurologiques et psychiatriques, en particulier de dépression et d'idées suicidaires. Le 2ème suivi (2013-2015) avait conclu qu'il persistait une proportion importante d'EI graves inattendus (50%), dont la plupart listés avec l'isotrétinoïne. L'incidence des grossesses exposées était proche de celle observée avec l'isotrétinoïne. Il existait un mésusage (évalué à environ 10% des prescriptions), essentiellement pour l'indication. Il avait été conclu qu'une surveillance des prescriptions hors AMM pour l'âge et la durée était nécessaire. Dans un second temps, la prescription initiale de TOCTINO a été restreinte aux dermatologues, des mesures additionnelles de réduction du risque ont été ajoutées, et les mises en garde et précautions d'emploi concernant les effets psychiatriques ont été renforcées. Dans le 3ème suivi (2016-2019), figuraient toujours les troubles psychiatriques, avec des cas de dépression grave chez des patients sans facteur de risque. La problématique du risque majoré d'évènement cardiovasculaire grave semblait contrôlée, probablement par le suivi strict des patients traités. Enfin, comme dans les suivis précédents, il persistait un mésusage. Dans le 4ème suivi (2020-2021) l'incidence des EI graves était stable. Il persistait un mésusage important (indications hors AMM) et la détection de signal était positive pour l'hyperthyroïdie (nouveau signal à confirmer). Il a été conclu de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance compte tenu : d'un mésusage important et de la commercialisation d'un générique et des ventes en augmentation, du signal à confirmer : hyperthyroïdie et des anciens signaux à suivre : dépression afin le cas échéant de renforcer les mesures de maîtrise du risque à renforcer.

Méthode

Tous les cas graves déclarés aux CRPV et saisis dans la Base Nationale de Pharmacovigilance entre le 01/01/2022 et le 31/12/2024 pour lesquels TOCTINO ou ALIZEM étaient imputés suspect ont été analysés. Les firmes ont transmis tous les cas

graves d'effet indésirable, les cas de grossesses exposées et les cas de mésusage avec ou sans effet indésirable sur la même période.

Principaux résultats et discussion

Entre le 01/01/2022 et le 31/12/2024 soit en 36 mois, 10 cas d'effet indésirable grave ont été notifiés, correspondant à 10 effets indésirables graves. Pendant la même période on peut estimer l'exposition à [REDACTED] mois de traitement. L'incidence des EI graves notifiés est superposable à celle du suivi précédent ([REDACTED] EI/[REDACTED] mois de traitement). Les cas graves sont pour moitié (5/10) des effets indésirables psychiatriques, dont 1 compliqué de décès (passage à l'acte). Il s'agit de troubles de l'humeur (n=2), d'anxiété généralisée de novo ou compliquant une décompensation délirante (n=2) et d'une phobie d'impulsion (n=1), dont 4 chez des patients sans antécédent psychiatrique. Parmi les autres cas d'intérêt figure 1 hypothyroïdie centrale symptomatique (EI non listé) et 1 colite gauche (maladie inflammatoire intestinale est listé). L'hypothyroïdie centrale s'explique par une inhibition de la sécrétion de TRH, l'existence d'une diminution de la TSH avec diminution de T4 sans traduction clinique ayant été mise en évidence dans les essais cliniques. Par ailleurs, la détection de signal est positive dans la BNPV pour 2 effets non listés avec au moins 2 cas (hyperthyroïdie, poids diminué). L'hyperthyroïdie est un signal potentiel en suivi. Aucune grossesse exposée n'a été rapportée, mais il convient de rester vigilant sur l'application stricte du PPG. Comme dans les 4 rapports précédents, il existe un mésusage important. Cependant, à la différence des rapports précédents, l'utilisation hors AMM est plus fréquemment présente en cas d'EI grave (33% des EIG déclarés pour lesquels l'indication est connue) et concerne 3 des 5 troubles psychiatriques graves de ce rapport. Il s'agit surtout de prescriptions hors AMM pour l'indication, mais quelques fois aussi pour l'âge, ce qui est plus préoccupant en raison d'un profil de sécurité des rétinoïdes plus défavorable en pédiatrie (soudure prématurée des épiphyses).

Conclusions

Comparée au suivi précédent, l'incidence des EI graves notifiés est stable et le profil des EI graves rapportés est similaire aux effets déjà identifiés (essentiellement psychiatriques et neurologiques). En revanche, la part des EI graves psychiatriques augmente. Parmi les autres effets indésirables d'intérêt figure un cas d'hypothyroïdie centrale symptomatique (EI non listé). Il n'y a pas eu de notification de grossesse exposée au cours de ce suivi, mais il convient de rester vigilant sur le respect du PPG. Enfin, l'utilisation hors AMM (pour l'indication) reste une problématique, comme en témoigne sa proportion importante (33%) dans les cas graves déclarés pendant la période. Afin d'en comprendre les raisons et les risques potentiels (par exemple en cas de traitement prolongé), une évaluation de l'ampleur et du profil du mésusage pourrait être demandée aux firmes via une drug utilization study (DUS).

Nouveau signal : aucun

Signal potentiel à confirmer : hypothyroïdie centrale

Anciens signaux à suivre : dépression, mésusage, hyperthyroïdie

Nécessité de poursuite de l'enquête : oui (car proportion des EI psychiatriques graves en augmentation, mésusage important, commercialisation d'un générique).

Force des signaux et impact sanitaire :

Hypothyroïdie périphérique : signal fort et impact sanitaire faible

Dépression : signal fort et impact sanitaire élevé

Mésusage : signal fort et impact sanitaire élevé

Hyperthyroïdie : signal faible et impact sanitaire faible

Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- L'utilisation et les indications hors AMM. Les résultats de cette enquête ont été présentés dans un premier temps lors du CSP Médicaments de dermatologie. Les membres de ce CSP ont souligné que l'alitrétinoïne était principalement utilisée en dernière ligne pour des pathologies à offre thérapeutique limitée, souvent par des centres experts. La plupart des situations qualifiées de hors AMM relèvent en réalité d'un périmètre clinique proche de l'eczéma chronique des mains, l'indication du RCP reposant sur une définition sémiologique relativement large. Concernant l'utilisation pédiatrique, ils ont indiqué que certaines études montraient des données rassurantes au sujet du risque sur la croissance. Une surveillance est nécessaire, mais pas de contre-indication formelle. En revanche, ils ont estimé qu'il n'y avait actuellement pas assez de données pour justifier la mise en place d'un cadre de prescription compassionnelle pour l'eczéma chronique des mains en pédiatrie. Une prescription hors AMM peut être acceptable dans certaines situations (patients suivis en centre expert, dernière ligne de traitement, etc.). De plus, l'arrivée de nouvelles options thérapeutiques, notamment les JAK inhibiteurs, pourrait à terme réduire le recours à l'alitrétinoïne dans certaines de ces indications hors AMM. Un expert a évoqué que, si une action s'avérait nécessaire, un courrier aux dermatologues rappelant les indications de l'AMM et le cadre réglementaire d'une prescription hors AMM pourrait être envoyé. Les cas hors AMM sont majoritairement signalés aux laboratoires et sont peu informatifs pour le CRPV rapporteur qui mentionne qu'il s'agit bien du hors AMM (volontaire) puisque le laboratoire ne le qualifie pas en erreur médicamenteuse. S'est également posée la question des prescripteurs puisque la prescription initiale est limitée aux dermatologues qui connaissent bien les indications de ces produits ;
- L'existence d'une étude d'utilisation au niveau européen notamment pour identifier un mésusage. Aucune étude n'est prévue dans le Plan de Gestion des Risques (PGR), mais l'ANSM a demandé aux laboratoires de détailler systématiquement les cas de mésusage avec une analyse dans les PSUR, indépendamment de leur qualité, pour obtenir un état des lieux le plus détaillé possible. L'ANSM a par ailleurs demandé le dépôt de dossiers d'usage non conforme ;
- Le suivi des ventes et d'utilisation. Les données de vente montrent une utilisation limitée (environ █████ patients/mois), avec 10 cas graves déclarés en 3 ans, sans prendre en compte une sous notification potentiellement importante après plus de dix ans de commercialisation. La surveillance doit se poursuivre,

notamment pour évaluer l'impact de l'arrivée de nouvelles options thérapeutiques (anti-JAK) sur les pratiques de prescription ;

- Les effets indésirables psychiatriques. Un cas de suicide a été discuté, la gravité des effets psychiatriques justifie une surveillance renforcée, d'autant plus que la population traitée est différente de celle ciblée par l'échelle ADRS (Adolescent Depression Rating Scale), échelle utilisée pour évaluer la sévérité des symptômes dépressifs chez les adolescents. Bien que cette échelle soit mentionnée dans le guide médecin, son application à la population traitée par l'alitrétinoïne reste à préciser ;
- L'information de l'ANSM. Il existe un dossier thématique sur l'isotrétinoïne et ses risques (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/isotretinoine-orale-et-traitement-de-lacne-severe>), les autres rétinoïdes ne sont pas inclus, l'attention étant portée sur les risques liés à l'isotrétinoïne, compte tenu d'une exposition nettement plus importante (l'exposition à l'alitrétinoïne étant faible).

Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et la poursuite de l'enquête en ciblant sur les signaux à suivre notamment le mésusage.

Enquêtes nationales de pharmacovigilance relatives aux spécialités à base de baricitinib et de tofacitinib

Laboratoire(s)	Lilly, Pfizer, Abbvie, Alfasigma
Direction médicale médicament (DMM) concernée	DMM 2
Expert(s)	CRPV de Besançon, de Grenoble CRPV d'Angers, de Caen et de Dijon ont présenté brièvement les enquêtes nationales de PV sur abrocitinib, upadicitinib, filgotinib

Présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de baricitinib

Introduction

Ce 4^{ème} rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la substance baricitinib, présente dans le médicament OLUMIANT. Ce médicament est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, la dermatite atopique à partir de 2 ans, la pelade chez l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique à partir de 2 ans. Il fait partie de la classe des inhibiteurs de Janus kinase (JAK).

Ce médicament agit en inhibant les Janus kinase intracytoplasmiques 1 et 2.

Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 13/02/2017, et est commercialisé en France depuis septembre 2017.

Cette enquête nationale de pharmacovigilance intervient dans un contexte où il s'agissait à l'époque d'une nouvelle classe pharmacologique commercialisée. Depuis, l'EMA a entamé une réévaluation de toute la classe des inhibiteurs de Janus kinase

suite à une étude démontrant la non infériorité du tofacitinib, un autre inhibiteur de Janus kinase, sur le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) et de cancer, comparé à un anti-TNF alfa. Cette réévaluation a abouti en janvier 2023 à des mesures de réduction du risque avec restriction d'utilisation en l'absence d'alternatives chez les patients âgés ou à risque cardiovasculaire, de cancer ou thromboembolique, et réduction posologique.

L'objectif de cette enquête est la surveillance du profil de sécurité d'emploi de ce médicament, en ciblant certains effets indésirables d'intérêt : évènements cardiovasculaires et évènements thromboemboliques veineux (ETEV), notamment chez les moins de 65 ans, risque fatal lié à des infections, saignement, trouble de la mémoire, exposition pendant la grossesse et en population pédiatrique.

Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 01/07/2023 au 30/06/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 01/07/2023 au 30/06/2025, notamment les cas marquants, cas de mésusage, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable (EI) ;
- Les cas graves et non graves envoyés par le ou les laboratoires, du 01/07/2023 au 30/06/2025, notamment les cas de mésusage, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans EI ;
- Les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) dans la BNPV
- Les données de VigiBase ;
- Les données de la littérature scientifique ;
- Les chiffres de vente et les données d'exposition.

Les données du PSUR (Periodic Safety Update Reports) et du PSUSA (PSUR single assessment) du 14/02/2024 au 13/02/2025 ont aussi été consultées.

Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 158 cas d'EI et 2 cas sans EI (70 issus de la BNPV / 90 de la base de PV du laboratoire).

Parmi ces cas, 13 ont été exclus de l'analyse, tous des doublons entre la BNPV et le laboratoire. Après exclusion de ces cas, 147 cas dont 80 graves (soit 54,4%), 67 non graves, et 2 cas sans EI ont été analysés. Le sex ratio H/F est 0,43. L'âge moyen est $49,0 \pm 19,3$ ans (min 0 ; max 82), 6 cas concernaient la population pédiatrique. L'indication la plus fréquente du baricitinib était la PR (32%) et la pelade (31%). L'usage hors AMM est en progression, principalement dans la dermatomyosite. Le taux de notification est en baisse, depuis le début du suivi.

Les effets d'intérêt qui ont été observés sont : les cas d'évènements cardiovasculaires (MACE) et d'ETEV, en particulier chez les moins de 65 ans, ainsi que les cas de cancer.

Les 2 cas sans EI concernaient pour l'un une exposition au cours de la grossesse sans anomalie congénitale associée, et pour l'autre un schéma posologique inapproprié.

L'analyse des résultats montre que des cas en lien avec les risques potentiels de MACE et de cancer (mentionnées en rubrique 4.4 du RCP) sont rapportés sur la période ; ces risques restent sous surveillance. Le risque thromboembolique veineux est un risque confirmé (mentionné en rubriques 4.4 et 4.8 du RCP) ; 6 cas ont été identifiés sur la période de l'enquête chez des patients âgés de plus de 65 ans (présentant pour certains des facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse). Chez ces patients, une réduction posologique est recommandée, mais elle n'a pas été suivie pour deux d'entre eux. Les cas rapportés de saignements et troubles de la mémoire ne constituent pas un signal à ce stade, considérant les données disponibles (littérature, données mondiales). Il y a très peu de cas concernant l'exposition au cours de la grossesse, sans signal particulier à ce stade. La grossesse est une contre-indication à toute la classe des inhibiteurs de JAK.

En comparaison avec les données antérieures à ce rapport d'enquête, il apparaît qu'il y a légèrement plus de cas en population pédiatrique, en particulier dans des indications hors AMM mais sans profil d'effet indésirable particulier.

Un cas d'anémie normocytaire, résolutif uniquement après injection d'EPO, constitue un signal potentiel compte-tenu d'un rationnel pharmacologique et de cas similaires dans les essais cliniques. Un cas bien documenté de bradycardie constitue un EI à surveiller dans le prochain rapport.

Conclusions

Un seul nouveau signal potentiel est identifié par le CRPV rapporteur, issu des données analysées en pharmacovigilance : anémie normocytaire.

Les données de pharmacovigilance analysées sur la période confortent les signaux potentiels de MACE et cancers.

Les EI suivants sont à surveiller : exposition au cours de la grossesse, bradycardie, saignements, troubles de la mémoire.

Enfin, l'expert du CRPV rapporteur est en faveur de fermer l'enquête nationale de pharmacovigilance, compte-tenu du recul de 8 ans et du peu de nouveaux signaux mis en évidence lors de ce rapport.

Présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de tofacitinib

Introduction

Ce 3ème rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne tofacitinib, présent dans les médicaments XELJANZ 5 et 10 mg, 11 mg LP. Ces médicaments sont indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique et l'arthrite juvénile idiopathique. Ils font partie de la classe : immunosuppresseurs, inhibiteurs de la Janus Kinase (JAK).

Ces médicaments agissent en inhibant les Janus kinase intracytoplasmiques 1 et 2. Ils ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 21/03/2017 et sont commercialisés en France depuis le 17/07/2017.

Cette enquête nationale de pharmacovigilance intervient dans un contexte où il s'agissait, à l'époque, d'une nouvelle classe pharmacologique commercialisée, dont le

chef de file est le tofacitinib. Depuis, l'EMA (Agence européenne du médicament) a entamé une réévaluation de toute la classe des inhibiteurs de Janus Kinase suite à une étude démontrant la non-infériorité du tofacitinib sur le risque de MACE et de cancer, comparé à un anti-TNF alfa. Cette réévaluation a abouti, en janvier 2023, à des mesures de réduction du risque, avec restriction d'utilisation en l'absence d'alternatives chez les patients âgés ou à risque cardiovasculaire, de cancer ou thromboembolique, et à une réduction posologique pour certaines indications.

Les objectifs de cette enquête sont de cibler certains effets indésirables d'intérêt : événements cardiovasculaires et thromboemboliques veineux, notamment chez les moins de 65 ans, risque fatal lié à des infections, les cancers, les saignements, les troubles de la mémoire, et l'évaluation des risques des utilisations hors AMM.

Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 01/07/2023 au 30/06/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 01/07/2023 au 30/06/2025, notamment les cas marquants, cas de mésusage, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable (EI) ;
- Les cas graves et non graves envoyés par le ou les laboratoires, du 01/07/2023 au 30/06/2025, notamment les cas de mésusage, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans EI ;
- Les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) dans la BNPV
- Les données de VigiBase ;
- Les données de la littérature scientifique ;
- Les chiffres de vente et les données d'exposition.

Les données du PSUR (Periodic Safety Update Reports) 06/11/2023 au 05/11/2024 ont aussi été consultées.

Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 61 cas d'effets indésirables (EI) dont 6 issus de la littérature (55 cas analysés) et 18 cas sans EI (36 issus de la BNPV / 43 de la base de PV du laboratoire).

Parmi ces cas, 26 ont été exclus de l'analyse, soit parce qu'ils ne sont pas associés à des EI, soit parce qu'ils sont issus de la littérature, soit parce qu'ils sont en doublon.

Après exclusion de ces cas, le rapporteur retient 55 cas dont 37 graves et 18 non graves. La moyenne d'âge de la population est de 50,5 ans \pm 17,2 avec une majorité de femmes (63 %). Les effets d'intérêt observés sont : les événements thromboemboliques, les cancers, les EI relevés dans les cas dont l'indication est hors AMM, les décès, les issues de grossesse. Les cas d'infections sévères sont peu nombreux, contrairement au rapport précédent. Les cas inattendus graves (4 cas) et le cas marquant identifié sur la période ne permettent pas d'identifier de signaux potentiels par la présence de facteurs de risque ou d'autres diagnostics différentiels.

En comparaison avec les données antérieures à ce rapport d'enquête, les indications hors AMM existent (10 cas), mais sans profil d'effet indésirable particulier et ne permettent pas de relever de nouveaux signaux.

Les cas sans EI concernaient essentiellement les cas de grossesse (8 cas), sans signal à évoquer. La grossesse est une contre-indication à l'ensemble des inhibiteurs de JAK.

Des cas en lien avec les risques d'événements thrombo-emboliques et de cancer sont toujours rapportés sur la période, ces risques restent sous surveillance. Il n'est pas possible, à partir des données disponibles dans ce suivi, de confirmer ou d'infirmer un risque d'événements thrombo-emboliques chez les moins de 65 ans. Les effets indésirables sous surveillance lors du précédent rapport, liés à des saignements et à des troubles de la mémoire, ne sont pas retrouvés sur cette période, mais demeurent des EI à surveiller pour l'ensemble de la classe des inhibiteurs de JAK.

Conclusions

Il n'y a pas de nouveaux signaux potentiels identifiés par le CRPV rapporteur.

Les EI suivants sont maintenus « à surveiller » : troubles de la mémoire et des saignements, devant des cas nombreux dans la base mondiale de pharmacovigilance et les données de laboratoire, avec de potentiels mécanismes physiopathologiques.

Enfin, l'expert du CRPV rapporteur est en faveur de la fermeture de l'enquête, devant le peu de cas déclarés en France, l'absence de nombreux signaux potentiels, ainsi qu'une littérature rassurante.

Présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base d'abrocitinib

Introduction

Ce premier rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la substance abrocitinib, présente dans la spécialité CIBINQO. Ce médicament est indiqué dans la dermatite atopique. Il fait partie de la classe des inhibiteurs de JAK (Janus Kinase).

Ce médicament agit en inhibant préférentiellement la phosphorylation des protéines STAT induite par les cytokines par les paires de signalisation impliquant la JAK1. Il entraîne une réduction dose-dépendante des biomarqueurs sériques de l'inflammation dans la dermatite atopique.

Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 09/12/2021 et est commercialisé en France depuis le 07/09/2022.

Cette enquête s'intègre dans le cadre du suivi des autres inhibiteurs de JAK. En 2022, les résultats d'une étude avaient montré une plus forte incidence pour les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, thromboemboliques veineux, infectieux, tumoraux et de mortalité pour le tofacitinib comparé à un traitement par anti-TNF. Un effet commun aux inhibiteurs de JAK a été retenu. Les nouvelles données de l'arbitrage européen en 2023, ainsi que de l'opinion divergente de la France quant aux conclusions et recommandations validées par le CHMP, justifient de compléter le suivi du profil de sécurité des anti-JAK au niveau national par l'intermédiaire d'une enquête de pharmacovigilance ouverte donc pour l'upadacitinib, le filgotinib et l'abrocitinib, venant compléter les enquêtes déjà ouvertes pour le baricitinib et le tofacitinib.

L'objectif principal de cette enquête est de surveiller le profil de sécurité de l'abrocitinib. L'objectif secondaire est de suivre les effets d'intérêt particulier identifiés au préalable dans les enquêtes concernant le baricitinib et le tofacitinib : Affections cutanées ; Affections oculaires ; Cas d'issue fatale (notamment suite à une infection) ; Hors AMM.

Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période allant de la date de commercialisation en France de ce médicament jusqu'au 01/07/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 07/09/2022 au 01/07/2025 notamment les cas marquants, cas de mésusage, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable (EI) ;
- Les cas graves et non graves envoyés par la firme, du 07/09/2022 au 01/07/2025 notamment les cas de mésusage, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans EI ;
- Les données du dernier PSUR (Periodic Safety Update Reports) et du PSUSA (PSUR single assessment) ;
- Les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) dans la BNPV ;
- Les données de VigiBase ;
- Les données de la littérature scientifique ;
- Les chiffres de vente et les données d'exposition.

Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 25 cas d'EI et 2 cas sans EI (6 issus de la BNPV / 21 de la base de PV de la firme). Parmi ces cas, aucun n'a été exclu de l'analyse.

Au total, 25 cas d'EI, dont 8 graves, 17 non graves, et 2 cas sans EI ont été analysés (aucun cas issu du réseau des Centres Antipoison et Toxicovigilance), correspondant à 38 EI. Le ratio femme/homme est de 2 et la moyenne d'âge des patients est de 33 ans +/-10,1 (aucun patient < 18 ans).

Un tiers des cas étaient attendus et le plus souvent non graves. Les effets d'intérêt qui ont été observés sont : 1 cas d'embolie pulmonaire, 3 cas de zona, 1 cas d'infection grave et 1 cas de lymphome cutané. Parmi les effets inattendus ont été identifiés 4 cas d'atteinte hépatique, dont 2 graves, de profil cytolytique. Nous notons également 1 cas non grave d'hypertriglycéridémie et une suspicion de réaction d'hypersensibilité quelques heures après une première prise d'abrocitinib.

Les cas sans EI concernaient 2 expositions au cours de la grossesse, sans malformation ni complication fœtale rapportée.

Les données fournies par le laboratoire ont été jugées de mauvaise qualité avec beaucoup de données manquantes, particulièrement concernant la description des effets indésirables (chronologie et sémiologie).

L'analyse des résultats montre un signal potentiel d'atteinte hépatique. Cet effet indésirable est suivi au niveau européen, mais le signal n'est pas confirmé à ce jour. Nous identifions également un signal potentiel d'hypertriglycéridémie, effet indésirable visiblement commun aux inhibiteurs de JAK et déjà listé pour 4 d'entre eux. Enfin, les

effets indésirables de type réaction cutanée au niveau facial survenant dans les heures suivant une première prise pourraient ne pas être en lien avec une réaction d'hypersensibilité au vu d'une publication retrouvée.

Conclusions

Les données de ce premier rapport font apparaître des effets majoritairement non graves et attendus. Les effets indésirables ciblés dans le PGR identifiés au cours de la période de ce rapport n'apportent pas de nouvelle donnée pertinente. Parmi les signaux potentiels ont été identifiés les atteintes hépatiques et les hypertriglycémies, qui ne sont pas clairement mentionnées dans le RCP. Ces effets indésirables sont non graves au vu des données disponibles à ce jour.

L'expert du CRPV rapporteur recommande la poursuite de l'enquête.

Présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de filgotinib

Introduction

Ce premier rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance (PV) concerne la substance filgotinib, présente dans le médicament JYSELECA®. Ce médicament est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique. Il fait partie de la classe des inhibiteurs de la kinase associée à Janus (JAK). Le filgotinib est un médicament immunosuppresseur.

Ce médicament agit en inhibant préférentiellement la phosphorylation des protéines STAT induite par les paires de signalisation impliquant JAK1. Les voies JAK-STAT jouent un rôle essentiel dans les pathologies à médiation immunitaire, notamment la polyarthrite rhumatoïde et la rectocolite hémorragique.

Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 24/10/2020 et est commercialisé en France depuis le 26/05/2021.

Cette enquête nationale de pharmacovigilance s'intègre dans le cadre du suivi des autres inhibiteurs de JAK. En 2022, les résultats d'une étude avaient montré une plus forte incidence pour les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, thromboemboliques veineux, infectieux, tumoraux et de mortalité pour le tofacitinib comparé un médicament anti-TNF. Un effet commun aux inhibiteurs de JAK a été retenu. Les nouvelles données de l'arbitrage européen en 2023, ainsi que de l'opinion divergente de la France quant aux conclusions et recommandations validées par le CHMP, justifient de compléter le suivi du profil de sécurité des inhibiteurs de JAK au niveau national par l'intermédiaire d'une enquête de PV ouverte pour le filgotinib, l'abrocitinib et l'upadacitinib, venant compléter les enquêtes déjà ouvertes pour la baricitinib et le tofacitinib.

L'objectif principal de cette enquête est de surveiller le profil de sécurité du filgotinib. L'objectif secondaire est de suivre les effets d'intérêt particulier identifiés au préalable dans les enquêtes concernant le baricitinib et le tofacitinib (affections cutanées, oculaires, cas d'issue fatale notamment suite à une infection, hors-AMM).

Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 26/05/2021 au 01/07/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 26/05/2021 au 01/07/2025 notamment les cas marquants, cas de mésusage, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable (EI) ;
- Les cas graves et non graves envoyés par les laboratoires, du 26/05/2021 au 01/07/2025 notamment les cas de mésusage, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans EI ;
- Les données du PSUR (Periodic Safety Update Reports) et du PSUSA (PSUR single assessment) du 24/03/2024 au 23/09/2024 ;
- Les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) dans la BNPV ;
- Les données de VIGIBASE ;
- Les données de la littérature scientifique ;
- Les chiffres de vente et les données d'exposition.

Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 228 cas d'EI et 7 cas sans EI (26 issus de la BNPV / 209 issus des bases de PV des laboratoires).

Parmi ces cas, 152 ont été exclus de l'analyse (cas issus des essais cliniques, doublons, défaut qualité sans EI).

Après exclusion de ces cas, 83 cas dont 36 graves, 46 non graves et 1 cas sans EI ont été analysés (aucun cas issu du réseau des CAPTV) correspondant à 147 EI. Le ratio femme/homme était de 15 :1 et la moyenne d'âge des patients étaient de 62 ans +/- 13 (13 patients > 75 ans ; aucun patient < 18 ans).

Trente-six pour % des cas sont survenus chez des personnes > 75 ans et étaient quasiment tous graves. Cette catégorie d'âge est ciblée dans le PGR parmi les données manquantes. Les données de cette enquête nécessitent de renforcer la surveillance dans cette population. Les autres effets d'intérêt qui ont été observés concernent des effets ciblés dans les risques importants du PGR de filgotinib et sont des infections graves ou opportunistes : ce sont les pneumonies à *P. jiroveci* et la Maladie de Whipple. A propos des infections opportunistes, il n'y a pas à ce jour de recommandation de prophylaxie anti-infectieuse en particulier chez les patients âgés. L'HTA, l'alopécie et les troubles de la mémoire sont des effets à surveiller.

Les cas sans EI concernaient trois cas de mésusage avec utilisation du filgotinib dans une indication non approuvée et deux cas avec prescription à une posologie non validée. Deux cas d'erreurs étaient rapportés.

Les données fournies par les laboratoires ont été jugées peu informatives avec beaucoup de données manquantes, en particulier concernant la description des effets indésirables (chronologie, sémiologie) et les données patient (antécédents médicaux, médicaments concomitants).

Conclusions

Les données de ce premier rapport font apparaître des effets majoritairement non graves. Elles confirment le risque d'effets indésirables ciblés dans le plan de gestion des risques de filgotinib notamment les risques importants d'infections opportunistes et graves avec les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* et la maladie de Whipple qui sont des EI d'intérêt. Les EI survenant chez les personnes âgées > 75 ans sont des EI d'intérêt.

Les effets indésirables suivants sont à surveiller : hypertension artérielle, alopécie et troubles de la mémoire.

Le CRPV rapporteur recommande la poursuite de l'enquête sans modification de son périmètre.

Présentation de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base d'upadacitinib

Introduction

Ce premier rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne l'upadacitinib présent dans le médicament RINVOQ® 15 mg, 30mg et 45 mg. Ce médicament est indiqué chez l'adulte dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondyloarthrite axiale non radiographique, la spondylarthrite ankylosante active, l'artérite à cellules géantes, la rectocolite hémorragique active, la maladie de Crohn active et, enfin, chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans la dermatite atopique.

Il s'agit d'un immunosuppresseur, de la classe pharmacologique des inhibiteurs de Janus Kinases (JAK). Il agit en inhibant sélectivement et de façon réversible la signalisation de JAK1 ou JAK1/3 qui sont des enzymes intracellulaires transmettant des signaux de cytokines ou de facteurs de croissance impliqués, notamment dans les réponses inflammatoires.

Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 16/10/2019 et est commercialisé en France depuis le 01/07/2020.

Cette enquête de pharmacovigilance intervient dans un contexte de suivi de tous les inhibiteurs de JAK (upadacitinib, filgotinib et abrocitinib, enquêtes déjà ouvertes pour le baricitinib et le tofacitinib). En effet, la publication de l'étude de surveillance post-autorisation ORAL a montré une plus forte incidence pour les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, thromboemboliques veineux, infectieux, tumoraux et de mortalité pour le tofacitinib comparé à un traitement par anti-TNF. Un effet de classe est avancé et confirmé en janvier 2023 menant à des restrictions d'utilisation (absence d'alternative thérapeutique, précautions chez les plus de 65 ans avec des facteurs de risque thromboemboliques, posologie réduite).

L'objectif principal de cette enquête est de surveiller le profil de sécurité de l'upadacitinib. L'objectif secondaire est de suivre les effets d'intérêt particulier identifiés au préalable dans les enquêtes du baricitinib et du tofacitinib : affections cutanées, affections oculaires, cas d'issue fatale (notamment suite à une infection), utilisation hors AMM.

Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 01/07/2020 au 01/07/2025, les CRPV rapporteurs ont analysé :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 01/07/2020 au 01/07/2025 notamment les cas marquants, les cas d'utilisation hors AMM, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable (EI) ;
- Les cas graves et non graves envoyés par la firme, du 01/01/2021 au 01/07/2025 notamment les cas d'utilisation hors AMM, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans EI ;
- Les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) dans la BNPV ;
- Les données de VigiBase® ;
- Les données de la littérature scientifique ;
- Les chiffres de vente et les données d'exposition ;
- Les RCP (Résumé des caractéristiques du produit) étrangers de l'upadacitinib et des autres inhibiteurs de JAK.

Les données du dernier PSUR (Periodic Safety Update Reports) et du PSUSA (PSUR single assessment) du 16/02/2024 au 15/08/2024 ont aussi été consultées.

Au vu de la volumétrie importante des cas laboratoire, l'analyse qualitative a porté sur les cas graves et les cas non graves focalisés sur les affections cutanées, oculaires, les cas d'issue fatale (notamment suite à une infection), les cas hors AMM, de saignement, de perte de mémoire, de thrombo-embolie veineuse et artérielle chez le sujet âgé de moins de 65 ans avec des co-morbidités cardiovasculaires, et les cas d'exposition durant la grossesse (problématiques faisant suite aux derniers rapports d'expertise de baricitinib et tofacitinib). Une analyse uniquement quantitative a porté sur le reste des cas non graves. Les cas les plus pertinents (inattendus ou avec une forte volumétrie) ont fait l'objet d'une analyse détaillée.

Principaux résultats et discussion

Au total, les CRPV rapporteurs ont reçu 3567 cas (3316 issus de la firme et 251 des Centres Régionaux de Pharmacovigilance). Après application des critères d'exclusion (doublons, données issues de la littérature, d'études cliniques, manque de pertinence), 1569 cas avec EI et 178 cas sans EI ont été inclus et analysés.

Parmi les cas avec EI, sont retrouvés 372 graves et 1197 non graves correspondant à 2592 EI, majoritairement non graves (77% vs 23%). Aucun cas issu du réseau des Centre Antipoison et Toxicovigilance n'a été inclus.

Le ratio femme/homme est de 1.9 et la moyenne d'âge des patients est de 44.4 ans +/-17,3 (40 patients < 18 ans).

Les effets d'intérêt inattendus qui ont été observés sont nombreux : infections opportunistes même chez des patients jeunes sans facteur de risque (1 bartonnellose disséminée, 2 infections à mycobactéries atypiques, 8 pneumocystoses), 5 mélanomes, 44 atteintes hépatiques majoritairement cytolytiques dont 4 cas avec des transaminases >10N sans insuffisance hépatocellulaire, 8 rosacées, 7 pneumopathies interstitielles, 16 dyspnées, 11 HTA dont 1 compliquée d'un PRES, 6 thrombopénies et 6 altérations de la couleur du sperme puis des cas uniques bien documentés de

vascularite leucocytoclasique, hidrosadénite, lupus érythémateux cutané, polychondrite et thrombocytose. En ce qui concerne les événements thromboemboliques attendus avec ce médicament, il a été identifié 45 effets thromboemboliques veineux et artériels graves survenant chez des patients de moins de 65 ans avec des facteurs de risque cardiovasculaires. En plus des IDM, AVC, EP, TVP rapportés et attendus, d'autres événements thromboemboliques artériels inattendus sont notifiés (5 AIT et un cas marquant d'occlusion artérielle digitale).

Les cas sans EI concernaient 49 erreurs, 68 utilisations hors AMM et 24 expositions au cours de la grossesse, sans malformation ni complication fœtale rapportée.

Les données fournies par le laboratoire ne sont globalement pas médicalement contributives.

L'analyse des résultats montre un signal potentiel pour tous les événements thromboemboliques chez le sujet âgés de moins de 65 ans. Cet effet indésirable est suivi au niveau européen pour tous les antiJAK particulièrement pour les infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires, thromboses veineuses profondes mais d'autres effets sont rapportés comme des accidents ischémiques transitoires et des occlusions artérielles périphériques.

En raison d'éléments probants issues des autres sources et de l'identification d'un potentiel mécanisme pharmacologique, la pneumocystose et la rosacée constituent 2 autres signaux potentiels.

Est également identifié un signal potentiel de cytolysse hépatique autre que l'augmentation des transaminases qui est attendue, effet indésirable suivi également au niveau européen.

En raison de plusieurs cas décrits dans le dernier PSUR et/ou dans VigiBase®, les hypertensions artérielles (notamment celles compliquées de PRES), et les dyspnées (de caractère isolé à confirmer) sont 2 autres signaux potentiels.

En raison de plusieurs cas rapportés d'altération de la couleur du sperme avec une chronologie évocatrice, celui-ci est un dernier signal potentiel.

Enfin, les effets indésirables de type de thrombopénies, infections à mycobactéries atypiques et les pneumopathies interstitielles sont des EI à surveiller car les données issues des autres sources documentaires ne sont pas contributives à ce jour.

Conclusions

Sept signaux potentiels identifiés par les CRPV rapporteurs et issus des données analysées en pharmacovigilance sont : les événements thrombotiques veineux et artériels chez les moins de 65 ans, la rosacée, la pneumocystose, les cytolyses hépatiques, la dyspnée, l'hypertension artérielle et l'altération de la couleur du sperme. En plus des EI listés dans le PGR, 3 EI sont à surveiller : les pneumopathies interstitielles, les thrombopénies et les infections à mycobactérie atypique. Enfin, les experts des CRPV rapporteurs sont en faveur de la poursuite de l'enquête sans modification de son périmètre ni de ses objectifs.

Discussions en CSP sur ces différents dossiers

Les principales discussions ont porté sur :

- Le risque de fractures osseuses. Les fractures osseuses sont mentionnées dans le résumé des caractéristiques produit du Tofacitinib suite à des premiers

cas dans le premier rapport d'enquête, mais ce n'est pas mentionné pour les quatre autres spécialités. Une expertise sera réalisée dans le prochain rapport d'enquête, bien qu'il y ait d'autres médicaments co-suspects et d'autres antécédents à prendre en compte comme des chutes ou de l'ostéoporose. Il n'y a pas eu de déclaration de fractures osseuses avec le filgotinib à ce jour ;

- Les cas de pneumocystose. Le risque global d'infections graves est mentionné dans la rubrique Mises en garde (rubrique 4.4) des RCP des anti-JAK. Parmi ces infections graves, les pneumocystoses sont précisées en rubrique Effets indésirables (rubrique 4.8) uniquement pour le tofacitinib. Il a été demandé s'il existait des recommandations d'antibioprophylaxie notamment chez les immunodéprimés et si les sociétés savantes seraient informées de cette problématique. Le risque pour le tofacitinib était bien identifié, avec des cas dans les deux premiers rapports dont des décès évitables. Le RCP du tofacitinib a été étoffé sur ce risque d'infection en particulier. Le paragraphe modifié dans le RCP ne comporte néanmoins pas de recommandations d'antibioprophylaxie notamment chez les immunodéprimés mais mentionne le besoin d'attention particulière quand le tofacitinib est associé avec des corticoïdes et la contre-indication en cas d'infections. L'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) a publié en 2022 des recommandations pour le dépistage et la prophylaxie des infections chroniques et opportunistes chez les adultes atteints de maladies inflammatoires auto-immunes (<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2022/11/03/ard-2022-223335.full.pdf>) ;
- La différence du nombre d'effets indésirables entre les différentes substances, qui ne s'explique pas toujours par les données de vente ou l'exposition. Le tofacitinib et le baricitinib sont commercialisés depuis plus longtemps, le profil de sécurité est connu et conforme au RCP, il est fort probable qu'il y ait une plus forte sous-notification des effets indésirables avec ces deux substances.

Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions des CRPV rapporteur pour baricitinib et tofacitinib et la fermeture des enquêtes de pharmacovigilance pour ces 2 produits.

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de méthadone

Laboratoire(s)	Laboratoire Bouchara Recordati et AP-HP
Direction médicale médicament (DMM) concernée	DMM 2
Expert(s)	CRPV de Tours

Présentation du dossier

Introduction

Ce 3ème rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la méthadone avec deux spécialités commercialisées, la METHADONE AP-HP et le ZORYON.

La METHADONE AP-HP sirop est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

La METHADONE AP-HP gélule est indiquée en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

ZORYON est indiqué dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs.

La méthadone fait partie de la classe des agonistes opioïdes. C'est un agoniste complet des récepteurs opioïdes mais aussi des récepteurs delta et kappa. Deux autres activités (antagonisme du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et inhibition de la recapture des monoamines) contribuent à ses effets analgésiques. De plus, la méthadone bloque les canaux hERG pouvant favoriser un allongement de l'intervalle QT.

La METHADONE AP-HP sirop a obtenu son AMM en mars 1995, et est commercialisé depuis juin 1995.

La METHADONE AP-HP gélule a obtenu son AMM en septembre 2007, et est commercialisé depuis avril 2008.

ZORYON (sirop et gélule) a obtenu son AMM en décembre 2018, et est commercialisé depuis août 2020.

Dès sa mise sur le marché en France comme médicament de substitution aux opiacés, la méthadone a fait l'objet d'une surveillance en addictovigilance, pharmacovigilance, toxicovigilance via les réseaux nationaux des CEIP-A, des CRPV et des CAP-TV, compte tenu de son profil pharmacologique et toxicologique, ainsi que de son risque de détournement et de mésusage. Ces enquêtes avaient conduit à la mise en place de mesures spécifiques (modification du RCP sur le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, ajout d'une contre-indication en cas d'association médicamenteuse de la méthadone avec la naltrexone, suite à plusieurs cas graves de syndrome de sevrage). Puis lors du bilan à 3 ans, l'enquête de pharmacovigilance avait été clôturée en l'absence de nouveaux signaux identifiés. Sa surveillance renforcée en addictovigilance et toxicovigilance, avait été poursuivie compte tenu de l'existence de cas d'intoxications pédiatriques et de la persistance de situations de mésusages et de décès.

En novembre 2019, le rapport national d'addictovigilance sur la méthadone intègre les données médicales et pharmacologiques d'addictovigilance pour la période du 16/04/2017 au 15/04/2019, ainsi que celles des 11 ans de suivi (avril 2008 - avril 2019) déjà présentés à l'ANSM. Ce rapport alerte notamment sur la poursuite de l'augmentation du détournement de la méthadone et de ses complications cliniques graves incluant les décès. De 2020 à 2022, les décès liés à une surdose en méthadone chez les usagers de drogues (rapport addictovigilance 2021 et rapport du dispositif DRAMES, Décès en Relation avec les Médicaments et les Substances, données 2020) continuent d'augmenter. En 2022, des règles de bon usage de la méthadone seront rappelées par l'ANSM. Sur cette période également, la remontée de nouveaux cas de pharmacovigilance par la procédure des cas marquants (notamment des cas

graves de syndrome de sevrage suite à la prise de nalméfène et un cas d'allongement de l'intervalle QT compliqué de troubles rythmiques d'évolution fatale avec de la méthadone utilisée pour des douleurs d'origine cancéreuse), la commercialisation des spécialités ZORYON ainsi que des cas d'exposition accidentelles observés chez des enfants (ayant fait l'objet d'une communication par l'ANSM) ont notamment conduit, fin 2021, à réouvrir l'enquête nationale de pharmacovigilance sur la méthadone incluant sa nouvelle indication dans la douleur cancéreuse.

Ainsi, un 2ème rapport portant sur la période du 1/05/2012 au 1/05/2022 a mis en avant 3 signaux, avec les spécialités METHADONE AP-HP :

- Un signal concernant la non prise en compte d'interactions médicamenteuses de type pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques exposant les patients sous méthadone à des complications cliniques pouvant s'avérer sévères (syndrome de sevrage, surdoses aux opioïdes, décès,...). Ces cas sont liés à des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (naltrexone, nalméfène, quétiapine, sertraline, naloxéol, osimertinib, vandétanib...) dont certaines sont nouvelles (avec les gabapentinoïdes, prégabaline et gabapentine, le cannabidiol, le naloxéol, dérivé PEGylé de la naloxone, le fluconazole...);
- Un signal sur l'association de la méthadone avec les médicaments anticancéreux dont certains allongent l'intervalle QT, association qui risque de devenir plus fréquente compte tenu de la commercialisation de la méthadone dans la douleur cancéreuse et peut donc exposer les patients à un risque plus important d'allongement de l'intervalle QT.
- Un signal concernant les erreurs avec la méthadone (erreurs de délivrance à un autre patient, de prescription liées au logiciel de prescription, de prescription dans l'initiation de la méthadone (initiation chez des sujets naïfs aux opiacés, initiation pour la dépendance à la cocaïne ou à l'alcool, initiation avec la gélule, augmentation trop rapide des posologies de la part du prescripteur ou du patient...), dans le maniement du médicament par le patient par rapport aux doses prescrites, prise en compte/sensibilisation insuffisante de facteurs favorisant la survenue d'effets indésirables (par exemple : vomissements/diarrhée, hypokaliémie et risque d'allongement du QT).

Sur cette période de ce 2ème rapport, ZORYON, a été diffusé à un nombre restreint de patients avec un nombre d'effets indésirables rapportés peu nombreux et attendus. A noter qu'en juin 2024, la liste des « never events », événements liés à des erreurs médicamenteuses évitables et graves, a été mise à jour et intègre certains risques d'erreurs liés à la METHADONE.

Depuis fin novembre 2024, la commercialisation des spécialités ZORYON a été arrêtée suite aux difficultés rencontrées pour le référencement de ce médicament dans les structures hospitalières en raison du référencement déjà présent des spécialités METHADONE AP-HP.

L'objectif de ce 3ème rapport d'enquête est de décrire les effets indésirables rapportés avec la méthadone (METHADONE AP-HP et ZORYON) et de surveiller le profil de sécurité du ZORYON. Cette évaluation portera plus précisément sur les 3 signaux du précédent rapport.

Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, sur la période du 02/05/2022 au 30/04/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- Les cas graves et non graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), notamment les cas marquants, les cas de syndrome de sevrage, de surdoses aux opioïdes, les erreurs médicamenteuses ;
- Les cas graves et non graves envoyés par la firme pharmaceutique ;
- Les données de la littérature scientifique ;
- Les données d'exposition à partir de l'étude de pharmacoépidémiologie METHALICA réalisée sur le SNDS de 2017 à 2024.

Principaux résultats et discussion

Le nombre annuel de patients sous méthadone AP-HP est resté stable (██████ en 2022 à ██████ en 2024) de même pour ZORYON (██████ en 2022 à ██████ en 2024). Au total, le CRPV rapporteur a analysé 202 cas d'EI et 56 cas sans EI (170 issus de la BNPV / 88 de la firme pharmaceutique). Parmi ces cas, 18 ont été exclus de l'analyse (cas inexploitable car non informatifs). Ont été retenus 240 cas (152 cas de la BNPV, dont 24 cas issus du réseau des CAPTV / 88 cas du laboratoire), dont 133 graves et 107 non graves. L'âge moyen des patients est de 37,5 ans (+/-22,5 ans). Le sex ratio (H/F) est de 1,15.

Parmi les 152 cas issus de la BNPV, les effets d'intérêt qui ont été observés sont : des surdoses (n=30 dont 2 décès), des syndromes de sevrage (n=17), des allongements de l'intervalle QT (n=14) et des intoxications accidentelles pédiatriques (n=5, toutes d'évolution favorable). Les cas de surdoses sont survenus chez des patients avec un IMC (indice de masse corporelle) supérieur ou égal à 30 pour 5 cas. Les 30 cas sont cotés graves (hospitalisation /réanimation/ mise en jeu du pronostic vital). Un contexte d'intoxication médicamenteuse volontaire (n=18), d'initiation du traitement ou d'augmentation de la posologie (n=6), d'erreurs médicamenteuses (n=3), d'interactions médicamenteuses (avec du fentanyl, antifongiques) (n=2) ont pu être à l'origine ou favoriser la survenue d'une surdose.

Sur les 17 cas de sevrage, 14 sont graves. Douze sont liés à des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamiques avec la prise de la méthadone avec un antagoniste récepteurs opioïde μ (nalméfène, naltrexone) et 2 avec un agoniste partiel des récepteurs opioïde (buprénorphine). A noter parmi ces cas, qu'une prise en charge en réanimation a été nécessaire pour 6 cas, dont un cas sévère associé à un allongement de l'intervalle QT ayant nécessité un choc électrique externe, favorisé par une hypokaliémie, des vomissements et une diarrhée induits par le syndrome de sevrage brutal.

Les cas d'allongement de l'intervalle QT (n=14) surviennent majoritairement dans un contexte d'associations avec 1 ou plusieurs médicaments qui allongent le QT (12 cas sur 14) : adagrasib + chlorpromazine + amitriptyline + ondansetron, cyamémazine + halopéridol + métoclopramide, erythromcyine, levofloxacin, olanzapine, tiapride, vandetanib, fluoxétine, lenvatinib + ciprofloxacine + metoclopramide, rovamycine, tamoxifène, venlafaxine). A noter parmi ces 12 cas, 4 concernent des patients en cours de traitement oncologique (adagrasib, vandetanib, lenvatamib et tamoxifène). Seuls 4 cas sont rapportés avec une posologie de méthadone de plus de 120 mg. Les 3 cas

constatés avec le ZORYON sont une surdose, une uvulite isolée, une encéphalopathie (contexte de prise concomitante de céphalosporine et de lithium).

Parmi les cas du laboratoire, 2 cas avec effet indésirable sont rapportés avec ZORYON (surdose et vomissements). Parmi les 7 cas graves (sur 61 rapportés par le laboratoire) avec la METHADONE AP-HP, sont rapportés : 3 cas de syndrome de sevrage dont 1 lié à une interaction avec la carbamazépine, 2 cas de troubles endocriniens, 1 cas d'allongement du QT et 1 cas de rétention urinaire.

Les résultats de ce rapport de pharmacovigilance sont identiques au précédent quant aux caractéristiques qualitatives du profil de sécurité de la méthadone :

- Le profil de sécurité de ZORYON sur la période reste inchangé
- Le profil d'effets indésirables de la METHADONE AP-HP se caractérise par des cas de surdoses, d'allongement du QT, des syndromes de sevrage, des intoxications pédiatriques, et d'autres troubles déjà mentionnés dans le RCP (sommolence, gynécomastie, œdèmes, insuffisance surrénalienne,...).

Ce rapport national de pharmacovigilance se différencie du précédent sur la dynamique de 2 tableaux cliniques concernant les surdoses et les allongements du QT.

En effet, sur la période de 3 ans couverte par ce rapport (mi-2022 à mi-2025), 30 cas de surdoses remontés par les CRPV ont été analysés dont 2 décès ce qui constitue une évolution marquante en comparaison de la décennie couverte par le précédent rapport (2012 à 2022) caractérisés par 73 cas de surdoses dont 3 décès.

Même constat avec les 14 cas d'allongements du QT remontés par les CRPV sur cette période de 3 ans, contre 22 cas sur la décennie couverte par le précédent rapport.

Si le nombre de syndrome de sevrage a diminué (n=17 sur la période de 3 ans de ce rapport versus 112 sur la période de 10 ans du précédent rapport), la sévérité de son tableau clinique et le caractère évitable appellent toujours à une meilleure sensibilisation d'autant que les médicaments en cause sont utilisés dans la dépendance alcoolique, qui est une comorbidité fréquente chez les patients sous méthadone.

Conclusions

La part des interactions médicamenteuses de type pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques avec la méthadone est encore dans ce rapport à l'origine d'effets indésirables pouvant s'avérer sévères et qui surtout sont évitables par une meilleure connaissance de la pharmacologie de la méthadone permettant une meilleure prévention basée soit sur une alternative médicamenteuse moins à risque ou alors sur une adaptation des posologies.

Comme pour le précédent rapport, la problématique des interactions médicamenteuses constitue toujours un signal, avec une dynamique croissante (plus de cas rapportés sur les 3 ans de ce rapport) pour 2 tableaux cliniques : les surdoses aux opioïdes et les allongements du QT.

La survenue de situations d'utilisation concomitante de la méthadone avec des médicaments allongeant également l'intervalle QT (et leur dynamique croissante depuis le précédent rapport incite à une réflexion collective sur une optimisation de l'information sur ces interactions médicamenteuses avec la méthadone, au-delà de sa

mention dans le RCP, afin d'en améliorer leurs connaissances par les professionnels de santé, les patients et d'en limiter leur survenue,

L'association de la méthadone avec les traitements oncologiques dont certains allongent le QT est toujours rapportée et peut donc exposer les patients à un risque plus important d'allongement du QT. Ce signal est d'autant important à souligner qu'il y aura un risque d'utilisation hors AMM de la méthadone AP-HP suite à l'arrêt de commercialisation de la méthadone (ZORYON) dans les douleurs cancéreuses.

D'autres effets indésirables pouvant être graves compte tenu des caractéristiques pharmacologiques de la méthadone peuvent être secondaires à la survenue de situations de mésusage et/ou d'erreurs médicamenteuses. Ceci constitue un marqueur indirect de banalisation de ce médicament, alors même que ce médicament efficace, a aussi un profil pharmacologique et toxicologique à bien connaître. Cela en fait un médicament particulièrement à risque en cas d'erreurs médicamenteuses et il nécessite une vigilance importante. Ceci constitue toujours un signal.

Le reste du profil d'effets indésirables est superposable à ce qui est décrit dans le RCP, sans nouvel effet indésirable ou signal potentiel, ce qui n'est pas surprenant compte tenu du recul sur ce médicament en France et à l'international.

Nous proposons que le suivi national de pharmacovigilance de la méthadone soit poursuivi avec une nouvelle revue de données dans 3 ans, sauf élément nouveau, en se focalisant notamment sur les surdoses, les allongements du QT, les syndromes de sevrage, les erreurs médicamenteuses, les expositions pédiatriques accidentelles, afin de pouvoir comparer sur une même période de temps, l'évolution de la situation.

Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- L'inscription sur la liste des never events de la méthadone (Bulletin officiel Santé - Protection sociale – Solidarité: <https://ansm.sante.fr/actualites/la-liste-des-never-events-est-actualisee>) : erreur lors de l'utilisation de la méthadone (erreur de dosage, de concentration ou confusion entre les spécialités de ces 2 substances). Cette inscription date du 31/05/2024, et est trop récente pour en mesurer l'impact dans ce 2^{ème} rapport de pharmacovigilance. Des cas d'erreur surviennent encore et resteront à surveiller dans le prochain rapport ;
- La proportion des cas de surdose et de sevrage rapportée à l'exposition. Entre les deux périodes, l'exposition à la méthadone a augmenté, mais la proportion de ces cas reste stable. Ils sont par ailleurs quasi-exclusivement rapportés avec les spécialités METHADONE AP-HP.

L'expert rapporteur et plusieurs membres ont évoqué une banalisation de l'utilisation de la méthadone. Diverses hypothèses sont évoquées, notamment en lien avec une diminution de la vigilance, l'acquisition de mauvaises pratiques et/ou un manque de connaissance ou d'actualisation des connaissances concernant ces produits, pouvant être inhérent à l'utilisation de produits disponibles depuis maintenant 30 ans (pour la forme sirop en récipient unidose) ;

- Les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation qui n'alertent pas ou insuffisamment concernant le risque d'interaction médicamenteuse avec la méthadone ;
- Le sujet du circuit de dispensation et de l'impact quant au risque d'interaction médicamenteuse. En effet, la méthadone peut être délivrée en officine ou en Centre de Soins, d'Accompagnement, de Prévention en Addictologie (CSAPA). Dans le dernier cas, dû à l'anonymisation de la dispensation, d'autres professionnels de santé peuvent ne pas avoir connaissance d'un traitement par méthadone, ce qui peut exposer à un risque accru d'interaction. Une autre situation à risque est aussi notée, dans le cas où la méthadone et un autre produit à risque d'interaction sont présents sur des ordonnances différentes et présentées en officine à des temps différents ;
- L'encadrement de l'utilisation de la méthadone pour les douleurs d'origine cancéreuse suite à l'arrêt de commercialisation des spécialités ZORYON. Un membre a évoqué le statut de la spécialité MEPHENON actuellement disponible sous autorisation d'accès compassionnel (<https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/mephenon>), et s'est interrogé sur la mise en place d'un dispositif similaire pour accompagner et encadrer l'utilisation de la méthadone pour des douleurs d'origine cancéreuse.;
- Les autres rapports d'enquête. Le rapport d'addictovigilance sera présenté en CSP Psychotropes, stupéfiants et addictions le 3 février 2026 et le rapport concernant l'analyse des données des centres antipoison sera présenté en CSP Interface avec le réseau de toxicovigilance le 10 février 2026 ;
- La communication à envisager, au regard des données apportées par les rapports de pharmacovigilance, d'addictovigilance et de toxicovigilance. Des membres ont insisté sur la nécessité d'atteindre les bonnes cibles pour des actions de sensibilisation sur le bon usage de la méthadone et les risques d'interactions médicamenteuses, spécifiquement les addictologues, les oncologues, ainsi que les pharmaciens afin de renforcer la vigilance quant aux interactions médicamenteuses lors de la délivrance. Un besoin de communication auprès des patients est aussi évoquée par un membre.

Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur, la poursuite de l'enquête (en ciblant notamment sur les surdoses, les allongements du QT, les syndromes de sevrage, les erreurs médicamenteuses, les expositions pédiatriques accidentelles) et sur la nécessité de sensibiliser les prescripteurs et les patients sur le bon usage de la méthadone et les risques liés à un mésusage.

Déprescription des médicaments inappropriés

Laboratoire(s)	Tous
Directions concernées	DMM1, DMM 2 et SURV

Présentation du dossier IATROPREV

Présentation par le CRPV de Lille du dispositif IATROPREV, entrant dans le cadre de l'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2018 permettant d'expérimenter de nouvelles organisations dans le domaine de la santé. La première phase d'expérimentation a débuté en 2020 dans les Hauts de France.

Les porteurs du projet sont les services de gériatrie, pharmacie et pharmacologie des CHU de Lille et Amiens, les partenaires l'URPS Pharmaciens et médecins libéraux de la faculté de médecine et de pharmacie, avec le soutien de l'ARS et l'assurance maladie.

Objectifs :

Les objectifs de cette expérimentation sont l'optimisation médicamenteuse dans la perspective de réduire le risque iatrogène chez les personnes âgées polymédiquées et une meilleure coordination des soins entre la ville et l'hôpital grâce à un partage d'informations et la mise en place de concertations inter-professionnelles entre les différents acteurs de soins.

Méthodologie :

Le repérage des patients à risque se fait à l'hôpital et en ville. Une fois inclus dans le dispositif IATROPREV, une réévaluation thérapeutique est réalisée avec une préoccupation particulière concernant les médicaments prescrits. Ensuite, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) entre l'équipe hospitalière (gériatre et pharmacien clinicien) et les professionnels de premiers recours (médecin traitant et pharmacien d'officine) dédiée à l'optimisation médicamenteuse est organisée et un plan pharmaceutique personnalisé/plan personnalisé de soins (PPP) est défini. Un suivi était prévu après 45 et 90 jours.

Résultats :

En juillet 2024, à la fin des inclusions, 549 patients ont été inclus dont 504 patients par une entrée hospitalière et 45 par une entrée ville. La moyenne d'âge des patients était de 86 ans, 63% étaient des femmes et leur traitement comprenait environ 10 médicaments.

A l'inclusion, les classes thérapeutiques les plus prescrites étaient le système cardiovasculaire (24,4%) et le système nerveux central (22%). Les médicaments les plus prescrits étaient les analgésiques (7,9%), les antithrombotiques (7,8%) et les psycholeptiques (7,1%).

Sur les 504 patients inclus à l'hôpital, 427 ont été suivis à 45 jours (77 exclus : 54 décédés, 13 réhospitalisés et 10 institutionnalisés ou perdus de vue) et 389 suivis à 90 jours (exclus : 22 décédés, 13 réhospitalisés et 3 institutionnalisés ou perdus de vue).

Les 7383 recommandations de la RCP étaient une révision thérapeutique (63%), un suivi clinico-biologique (26%), une vaccination (8%) et la gestion des traitements (3%). Un total de 4977 révisions thérapeutiques a été recommandé. Un médicament était « ajouté/introduit et à réévaluer » (37%), « arrêté/indication à réévaluer » (38%),

modifié/substitué (20%), pas de changement (42%). A l'inclusion le nombre moyen de médicaments par patient était de 9,9, et après les recommandations, il était de 9,8. Ainsi, le nombre de médicament n'a pas diminué mais une meilleure prescription a été définie. Les résultats ont fait l'objet d'une publication¹.

Les données de 211 patients issus de l'expérimentation IATROPREV ont été appariées par la CNAM aux données de 549 témoins du SNDS.

Conclusion :

En conclusion, le dispositif IATROPREV s'adresse à des patients avec une complexité thérapeutique majeure et ne propose pas uniquement de la déprescription dans les révisions thérapeutiques. La RCP permet d'obtenir une implémentation importante des recommandations thérapeutiques et a un intérêt dans la coordination ville-hôpital avec un échange direct entre les professionnels de santé impliqués.

Depuis janvier 2026, la deuxième phase de l'expérimentation a débuté et a pour objectifs de tester :

- Les conditions de mise en œuvre du parcours dans des établissements de santé différents et de toutes tailles ;
- Le rattachement du gestionnaire de parcours à une communauté professionnelle territoriale de santé (CPTS) ou mutualisé entre plusieurs établissements ;
- L'articulation du parcours IATROPREV 2 avec les dispositifs existants ;
- Un pilotage opérationnel porté par la région pilote (Hauts-de-France), auprès des trois autres régions expérimentatrices (Bretagne, Occitanie, Pays de la Loire) ;
- Une animation territoriale renforcée autour de la prévention de la iatrogénie.

Le dispositif fera également l'objet d'une évaluation à partir d'indicateurs d'efficacité, d'indicateurs de satisfaction des patients et des professionnels de santé, d'indicateurs de processus et d'indicateurs de moyens.

Les résultats de la phase 2 prévus en 2029 permettront de confirmer les premiers résultats.

Synthèse des retours des membres du CSP

A la séance du 3 novembre 2025, les membres du CSP Pharmacovigilance ont été consultés sur la déprescription des traitements inappropriés, les classes thérapeutiques prioritaires, les outils.

Une synthèse des retours principaux a été présentée.

La déprescription est une démarche longue mais essentielle, en particulier pour les patients âgés polymédiqués. Elle doit être valorisée par des consultations longues de déprescription, accessibles aux médecins traitants, gériatres et pharmacologues. L'objectif est d'optimiser les traitements, réduire la iatrogénie et améliorer la qualité de vie des patients

¹ Cornille, C., Beuscart, J. B., Décaudin, B., Puisieux, F., Girault, R., Mondet, L., ... & Lenglet, A. (2025). Medication review in older adults at hospital discharge: an analysis of data from the IATROPREV study. *European Geriatric Medicine*, 1-12.

Les classes thérapeutiques considérées prioritaires lors d'une réflexion de déprescription sont les psychotropes, les hypnotiques, les statines, les antihypertenseurs, les IPP, les AINS et le paracétamol en automédication, les antalgiques opioïdes, les antibiotiques et les diurétiques et bêta-bloquants.

Les outils considérés utiles seraient de sélectionner et centraliser les outils existants pour les professionnels de santé et les patients, des supports vulgarisés pour les patients et leur entourage, des supports de formation pour les professionnels de santé, incluant des cas cliniques illustratifs. Une réflexion autour des logiciels de prescription serait également à envisager afin que ne soit pas reconduite d'emblée une ordonnance dans son intégralité lors d'un renouvellement, mais médicament par médicament.

Les freins potentiels identifiés sur la déprescription sont notamment au niveau de la coordination entre les spécialistes et médecins traitants, un manque de temps lors de la consultation, un manque de formation des professionnels de santé à l'entretien motivationnel (accompagnement éducatif pour augmenter la motivation du patient à changer ses comportements pour favoriser l'amélioration de sa santé ou pour réduire le risque d'apparition de pathologies)².

Afin d'améliorer l'adhésion des patients, il serait préférable de parler de "rationalisation" plutôt que de "déprescription" et mettre en avant les bénéfices (réduction des effets indésirables).

Concernant le rôle des professionnels de santé, ressort la nécessité du partage des informations complètes sur les traitements du patient, la réévaluation régulière de l'état clinique du patient pendant et après la déprescription et la nécessité de vérifier l'observance du patient par rapport à la déprescription, et éviter les "retours en arrière" ou l'automédication.

Le rôle des CRPV dans la déprescription serait notamment d'aider à la coordination entre les spécialistes et médecins traitants via des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) ou consultations spécialisées, de légitimer les démarches de déprescription initiées par les médecins traitants et de relayer la communication pour la formation des professionnels de santé et la sensibilisation du grand public.

La déprescription nécessite l'adhésion de plusieurs acteurs qu'il est nécessaire de mobiliser. Les travaux de l'ANSM seront également partagés avec d'autres institutions et les différents outils d'aide à la déprescription seront ainsi relayés.

² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501842/fr/entretien-motivationnel

