

# Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE  
 Pôle : Gestion du signal  
 Personne en charge : Evelyne PIERRON

## COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL Séance du 17/03/2026

### Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1.	<b>Introduction</b>	
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêt et les situations de conflit d'intérêt	pour information
2.	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Revue de cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes	pour discussion
2.2	Questions diverses	pour information

## Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
AUFFRET Marine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BELLETT Florelle	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DRICI Milou	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LACON François	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre titulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TEINTURIER Nathalie	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
BENKEBIL Mehdi	Directeur SURV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAFORREST-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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
BONAMANT Marine	Interne SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BACHA Sabrina	Évaluatrice SURV / SIGNAL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BIDAULT Irène	Évaluatrice 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"/>
TONNAY Véronique	Référente SURV/ SECURISATION	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent Visio	Absent/excusé
YOLDJIAN Isabelle	Directrice DMM1	<input checked="" 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"/>
NAISSANT Gwladys	Cheffe de pôle DMM1 / ONCO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRETON Emilie	Evaluatrice DMM1 / ONCO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent Visio	Absent/excusé
VELLA Philippe	Directeur DMM2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
AIT-LBACHA Hicham	Cheffe de pôle DMM2 / MIE	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BENDAHOUS Sarah	Evaluatrice DMM2 / MIE	<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.

Le compte rendu du CSP signal du 17 février 2026 sera adopté par courriel.

## Dossiers

### LENVIMA 10 mg, gélule (lenvatinib/mésilate de lenvatinib)

#### Bulle pulmonaire - Abcès pulmonaire SAI

Numéro/type	12645/SRM
Laboratoire(s)	EISAI SAS - PUTEAUX
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO

### Présentation du dossier

Lors d'un bilan de suivi réalisé chez un patient septuagénaire, traité par l'association pembrolizumab lenvatinib pour un cancer rénal à cellules claires d'emblée métastatique (métastases pulmonaires), un scanner a mis en évidence deux lésions excavées pulmonaires évoquant en première intention une origine infectieuse. Devant un bilan étiologique infectieux et auto-immun négatif et l'efficacité du traitement anti-néoplasique, le rôle du lenvatinib dans la survenue de ces lésions excavées pulmonaires a été envisagé et le traitement par lenvatinib a été arrêté.

Il est important de noter que des cavitations de lésions tumorales pulmonaires peuvent traduire une efficacité du traitement, avec une nécrose tumorale, plutôt qu'une toxicité directe.

Par ailleurs, il existe des descriptions de nécroses tumorales spontanées en l'absence de traitement.

Un cas marquant similaire de cavitation tumorale avec le régorafénib a été transmis en 2024.

Bien que la notion de cavitation tumorale n'apparaisse pas dans le RCP du lenvatinib, il est fait mention du risque d'hémorragies sévères et de pneumothorax associés à une réduction/nécrose tumorale faisant suite au traitement par lenvatinib.

Cinq cas rapportant l'effet indésirable « cavitation de tumeur » ont été identifiés dans la base EudraVigilance. Parmi ces cas, quatre décrivent des complications de ces cavités à type de perforation, fistule et hémorragie déjà mentionnées dans la rubrique 4.8 du RCP de la spécialité LENVIMA.

### Conclusions du CSP

- Majorer le niveau de risque de ce cas en SRI
- Dans le prochain PSUR de 2027, les cas rapportant l'effet indésirable cavitation de tumeur avec le lenvatinib feront l'objet d'une attention particulière. Si de nouveaux éléments sont identifiés, un commentaire sera formulé.

L'avis est adopté à l'unanimité

## FLAGYL (métronidazole)

### Insuffisance hépatique - Insuffisance rénale - Vomissement - Décès

Numéro/type	12596/SRI
Laboratoire(s)	LABORATOIRES FIDIA - PUTEAUX
Direction produit concernée	DMM 2-POLE 4-MIE

### Présentation du dossier

Un enfant atteint d'un syndrome de Cockayne est décédé d'une insuffisance hépatique, associée à une insuffisance rénale, 4 jours après la fin d'un traitement de 10 jours par FLAGYL (métronidazole), prescrit pour une infection à *Clostridium difficile* (dans ses recommandations de 2024, le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) préconise l'utilisation du métronidazole en 1<sup>ère</sup> intention dans les infections modérées à *C. difficile*).

A noter que le diagnostic de syndrome de Cockayne était suspecté au moment de la prescription et a été confirmé post-mortem.

Le RCP des spécialités à base de métronidazole systémique signale, en rubriques 4.4 et 4.8, le risque d'hépatotoxicité sévère ou d'insuffisance hépatique aiguë, potentiellement fatale, pouvant survenir rapidement chez les patients atteints du syndrome de Cockayne.

Cependant, le syndrome de Cockayne n'est pas mentionné comme une contre-indication pour toutes les spécialités à base de métronidazole, mais uniquement pour celles indiquées dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* (par exemple, PYLERA en France). Cette distinction a été établie par le PRAC en octobre 2022, qui a statué sur l'ajout d'une contre-indication uniquement pour les spécialités à visée d'éradication d'*H. pylori*, considérant que les indications des autres spécialités à base de métronidazole pouvaient concerner des infections graves nécessitant un traitement immédiat.

Pour ces autres spécialités, les informations des rubriques 4.4 et 4.8 ont été renforcées avec la mention suivante : « Des cas d'hépatotoxicité sévère irréversible/insuffisance hépatique aiguë, y compris des cas d'issue fatale avec une apparition très rapide après l'initiation de l'utilisation systémique du métronidazole, ont été rapportés chez des patients atteints du syndrome de Cockayne ».

Il est également précisé que, « dans cette population, le métronidazole ne doit pas être utilisé sauf si le bénéfice est considéré comme supérieur au risque et si aucun traitement alternatif n'est disponible. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés juste avant le début du traitement, tout au long de celui-ci et après la fin du traitement, jusqu'à ce que la fonction hépatique se situe dans les limites des valeurs normales, ou jusqu'à ce que les valeurs initiales soient obtenues. Si les tests de la

fonction hépatique deviennent nettement élevés pendant le traitement, la prise du médicament doit être interrompue ».

Dans le RCP américain de FLAGYL, le métronidazole est contre-indiqué chez les patients atteints du syndrome de Cockayne (pas de distinction en fonction de l'indication). Cette notion avait été prise en compte dans l'évaluation du PRAC de 2022, ainsi que les articles de la littérature d'Ataee P. et al. (2020) et Wilson BT et al (2015).

Depuis 2022, trois autres cas similaires issus de la littérature ont été identifiés dans Eudravigilance, dont 2 cas de décès.

### Conclusions du CSP

- Contacter le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) afin d'envisager l'ajout d'un libellé spécifique dans ses recommandations de « Traitement anti-infectieux des infections digestives chez l'enfant » de 2024 concernant le risque d'hépatotoxicité sévère ou d'insuffisance hépatique aiguë chez les patients atteints d'un syndrome de Cockayne.
- Rediscuter (ANSM) la possibilité de faire évoluer les RCP européens en fonction des nouvelles données disponibles et des possibilités réglementaires le cas échéant.

L'avis est adopté à l'unanimité

## Points divers :

Dans le cadre des actions menées par l'ANSM concernant le cluster de cas graves d'hypersensibilité immédiate sous Ioméron 350 (ioméprol), survenus entre le 29 septembre et le 18 octobre 2025 dans deux établissements, une NUI a été envoyée aux États membres. Les résultats de cette NUI, ainsi que les cas de ce cluster, ont été transmis pour expertise à un expert des produits de contraste.

Dans le cadre de cette expertise, il a été conclu, qu'il s'agit a priori d'un effet aléatoire rare ne nécessitant pas de mesures exceptionnelles. Par ailleurs, la plupart des pays européens n'observent pas d'augmentation significative de réactions aux produits de contraste, et en particulier à l'ioméprol.

Les quelques augmentations de cas déclarés de réactions d'hypersensibilité semblent liées soit à l'augmentation des examens scanographiques avec injection, soit à l'augmentation de la part de marché de l'ioméprol.

La revue des données de la littérature récente n'a pas permis d'identifier un profil de risque majoré significatif d'hypersensibilité de l'ioméprol par rapport aux autres produits de contraste, étant donné l'hétérogénéité des populations étudiées et des cas présentés responsables de résultats parfois contradictoires.

Au vu de ces éléments, aucune mesure de pharmacovigilance supplémentaire ne s'est avérée nécessaire.

## Abréviations

ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
ATU :	Autorisation temporaire d'utilisation
BNPV :	Base nationale de pharmacovigilance
B/R :	Rapport bénéfice-risque d'un médicament (rapport efficacité versus sécurité du médicament)
CM :	Cas marquant
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
CNOP :	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV :	Centre régional de Pharmacovigilance
DMI :	Demande de modification de l'information relative aux données pharmacologiques et cliniques de l'AMM
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-PHARE:	Groupement d'intérêt scientifique d' 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.
NUI :	Non Urgent Information (EMA)
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PE :	Précautions d'emploi

PRAC :	Pharmacovigilance risk assessment committee (à l'EMA)
PSUR :	Periodic safety update report
PSUSA :	Periodic safety update report single assessment
PV :	Pharmacovigilance
PT :	Preferred term of MedDRA
RCP :	Résumé des caractéristiques du produit
SMQ :	Standardized MedDRA Queries
SMR :	Service médical rendu, évalué par la Haute Autorité de Santé
SOC :	System Organ Class
SRF :	Signal de risque faible
SRM :	Signal de risque moyen
SRI :	Signal de risque important