

Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE

Pôle : Gestion du signal

Personne en charge : Evelyne PIERRON

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT Pharmaco-Surveillance et Bon Usage Formation restreinte SIGNAL

Ordre du jour de la séance du 14/04/2026

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

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/ excusé
AUFFRET Marine	Membre	☐	☒	☐
BELLET Florelle	Membre	☐	☐	☒
CHENAF Chouki	Membre	☐	☒	☐
DRICI Milou	Membre	☐	☐	☒
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre	☐	☒	☐
FEDRIZZI Sophie	Membre	☐	☐	☒
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre	☐	☒	☐
JANTZEM Hélène	Membre	☐	☒	☐
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	☐	☐	☒
LACONIN François	Membre	☐	☒	☐
LARGARCE Laurence	Membre	☐	☒	☐
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre	☐	☐	☒
LEPELLEY Marion	Membre	☐	☐	☒
LAROCHE Marie-Laure	Membre	☐	☐	☒
PINEL Sylvine	Membre	☐	☒	☐
TEINTURIER Nathalie	Membre	☐	☒	☐
THOMAS Laure	Membre	☐	☒	☐
YELEHE Mélissa	Membre	☐	☐	☒
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	☐	☐	☒
FAIDI Souad	Chargée de mission SURV	☐	☐	☒
LAFOREST-BRUNEAU Agnès	Directrice adjointe	☒	☐	☐
POROKHOV Béatrice	Conseillère auprès de la direction SURV	☐	☒	☐

Pôle gestion du signal				
ADELAIDE Marie-Camille	Apprentie	☐	☐	☒
BIDAULT Irène	Evaluatrice	☒	☐	☐
BACHA Sabrina	Evaluateur	☒	☐	☐
EMERY-MOREL Frédérique	Evaluatrice	☒	☐	☐
CALLOT Delphine	Evaluatrice	☒	☐	☐
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	☒	☐	☐
Pôle sécurisation				
BONAMANT Marine	Interne	☒	☐	☐
TONNAY Véronique	Référente pharmacovigilance sécurisation	☒	☐	☐
MONZON Emilie	Référente usage non conforme	☐	☒	☐
Pôle pilotage				
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	☐	☒	☐
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS				
Pôle 1 Oncologie				
		☐	☒	☐
NAISSANT Gwladys	Cheffe de pôle	☐	☒	☐
MAILLARD Zoe	Evaluatrice	☐	☒	☐
LALLIER Laurine	Evaluatrice	☐	☒	☐

Introduction

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour.

Dossiers

MITOMYCINE (spécialité non précisée)

Cluster 6 cas : Panniculite

Numéro/type	12677/SRM
Laboratoire(s)	ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS - LILLE
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO

Présentation du dossier

Il s'agit de 6 cas de panniculite inflammatoire survenues entre 2021 et 2024 de façon retardée après un traitement par chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) comprenant de la mitomycine C et publiés par un service hospitalier de dermatologie. Il s'agit d'indications hors AMM.

Les explorations microbiologiques sont négatives pour 5 patients sur 6 (potentielle contamination d'échantillon) et les 6 patients ont reçu des antibiotiques s'avérant inefficaces.

La toxicité cutanée connue avec ce médicament est principalement liée au risque de nécrose cutanée retardée après extravasation.

Pour ces cas publiés, la localisation aux abords des drains avec une localisation préférentielle du côté du passage de la mitomycine est en faveur du rôle de ce médicament. Pas d'autres médicaments suspects (platine en concomitant dans 3 cas seulement).

Discussion sur une majoration du niveau de risque du fait de la gravité particulière de certains de ces cas, du caractère retardé de sa survenue pouvant rendre difficile un diagnostic rapide, nécessaire pour une meilleure prise en charge.

Il n'y a pas de recommandation formelle de l'utilisation de la mitomycine dans la CHIP d'après la société européenne ESMO (European Society for medical oncology), dans ses recommandations publiées en 2022. A noter que la mitomycine était mentionnée dans certaines des indications considérées comme validées pour la CHIP dans les conclusions de la HAS en 2021 concernant l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la CHIP associée ou non à une cytoréduction préalable.

Il est discuté le moyen d'informer les praticiens qui utilisent ce médicament hors AMM avec des effets indésirables qui ne peuvent être mentionnés au RCP. Il est proposé au préalable de contacter l'établissement de santé qui a publié cette série de cas (dont le dernier cas cité date de 2024) ainsi que d'autres qui ont l'expérience des traitements par CHIP afin de connaître leurs pratiques quant à l'utilisation de la mitomycine.

Selon les informations recueillies, le(s) laboratoire(s) concerné(s) pourront être sollicités pour déposer un signalement d'usage non conforme et on pourra élargir la portée de cette publication, y compris avec la HAS.

Conclusion du CSP :

Majoration du niveau de risque.

Se rapprocher de quelques établissements de santé utilisateurs de la CHIP pour apprécier les pratiques quant à l'utilisation de la mitomycine dans ce cadre pour déterminer la suite à donner.

L'avis est adopté à l'unanimité

TRASTUZUMAB (spécialité non précisée)
Hyalinose segmentaire et focale avec syndrome néphrotique

Numéro/type	12676/SRM
Laboratoire(s)	ROCHE REGISTRATION GMBH - GRENZACH-WYHLEN
Direction produit concernée	DMM 1-POLE 1-ONCO

Présentation du dossier

Il concerne un patient septuagénaire, qui après un premier épisode de syndrome oedémateux, a présenté un an plus tard un tableau d'anasarque et de syndrome néphrotique aboutissant à un diagnostic de hyalinose segmentaire et focale dans sa forme collapsante sévère. A noter que la première biopsie n'avait pas été contributive. Ce patient a eu un traitement par trastuzumab pour cancer du sein, à raison de 14 cures sur les 10 mois précédant les premiers signes cliniques. Pas d'étiologie infectieuse, ni auto-immune retrouvée.

Il est discuté une majoration du niveau de risque d'un niveau moyen à important du fait de la documentation précise de cette atteinte glomérulaire avec biopsie rénale et de la sévérité particulière de cette forme collapsante qui a un mauvais pronostic rénal avec progression plus rapide vers l'insuffisance rénale. Le risque d'atteinte rénale est listé dans le RCP de la façon suivante (en prenant l'exemple de l'Herceptin) : *trouble rénal (fréquent) ; Glomérulonéphrite membraneuse et Néphropathie glomérulaire (fréquence indéterminée)*.

A noter que 3 cas ont été identifiés dans EudraVigilance avec le PT "Glomérulonéphrite avec hyalinose segmentaire et focale" pour la substance Trastuzumab. De plus, 3 cas ont été identifiés dans EudraVigilance avec le PT « Glomérulonéphrite avec hyalinose segmentaire et focale » pour les substances Trastuzumab emtansine et Trastuzumab deruxtecan.

La discussion a porté sur l'intérêt de mieux caractériser les cas possibles et de bien mentionner le risque de syndrome néphrotique comme point d'entrée de la description clinique qui est plus précis que « *trouble rénal* », ce d'autant qu'il n'y a pas systématiquement de biopsie pratiquée pour caractériser l'atteinte rénale.

Il a pour cela été fait référence au RCP américain qui mentionne qu'en post-commercialisation, de rares cas de syndrome néphrotique avec preuves histologiques de glomérulopathie ont été rapportés, avec un délai de survenue entre 4 mois et 18 mois environ après l'instauration du traitement par Herceptin et des lésions anatomopathologiques incluant notamment glomérulonéphrite membraneuse, glomérulosclérose focale et glomérulonéphrite fibrillaire.

Une revue dans le prochain PSUR des cas décrivant un tableau de syndrome néphrotique permettra de mieux caractériser les atteintes glomérulaires rapportées et le cas échéant d'avoir des précisions anatomopathologiques si une biopsie a été réalisée.

Conclusions du CSP :

Majoration du niveau de risque.

Commentaire pour le prochain PSUR (déc. 2027) pour demander une revue des cas de syndrome néphrotique et les caractéristiques des atteintes glomérulaires rapportées.

L'avis est adopté à l'unanimité

Questions diverses

Un des membres a fait état de la persistance du pic important des déclarations de pharmacovigilance à type de manifestations d'hypersensibilité avec l'immunoglobuline humaine normale FLEBOGAMMA, et en nombre aussi plus important que les autres immunoglobulines.

En effet, comme l'an dernier à la même période, nous assistons à un pic de saisie, mais plus important, de déclarations de cas d'urticaire principalement, avec le Flebogamma. Il s'agit d'effets attendus avec une prise en charge maîtrisée. Nous avons eu un retour du laboratoire sur l'analyse des 3 lots utilisés pour les premiers clusters de cas. Il n'y a pas eu de défaut de qualité identifiée. L'hypothèse déjà émise d'un lien avec un ou plusieurs donneurs communs est en cours d'investigation. Cette hypothèse avait déjà été émise précédemment avec la FDA et à ce jour aucun test ne serait efficace pour détecter le donneur susceptible d'induire une réaction hyperimmune chez les receveurs d'Ig, mais les recherches continuent.

Le laboratoire constate régulièrement un taux de notification en France globalement plus important en comparaison du reste du monde.

L'interprétation du taux de notification est délicate car s'agissant d'un effet attendu, on peut s'attendre à une sous-notification mais devant une augmentation de la fréquence de survenue apparente, une interrogation des cliniciens pourrait entraîner une augmentation des notifications. On peut craindre aussi un report vers une autre immunoglobuline qui aboutirait ensuite vers une baisse de la notification. Les chiffres de ventes des derniers mois sont assez stables et il faudrait plutôt mesurer les données d'utilisation réelles (avec les données de remboursement) qui ne sont récupérées qu'avec un certain délai.

La surveillance se poursuit et il est important que les clusters continuent à être déclarés en suspicion de défaut qualité à l'ANSM pour que les investigations se poursuivent.

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)
CHIP	Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale
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-PHAR:	Groupe d'intérêt scientifique Expertise publique en épidémiologie des produits de santé
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT:	High Level Group Term level of MedDRA
HLT :	High Level Term level of MedDRA
MEdDRA :	Medical Dictionary for Regulatory Activities ou dictionnaire médical des affaires réglementaires.
OMS :	Organisation mondiale de la santé

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