

Compte-rendu

Direction : Surveillance
Pôle : Pilotage
Personnes en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent - Pharmaco-surveillance et bon usage – Formation restreinte Expertise et bon usage Séance du 05/05/2026

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	Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre le zona	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 Experts	☐	☒	☐
GERARD Alexandre	Membre Experts	☐	☒	☐
ZAMY Michèle	Membre Experts	☐	☒	☐
SANCHEZ PENA Paola	Membre Experts	☐	☐	☒
STORCK Wilhelm	Membre Suppléant	☐	☒	☐
GAUTIER Sophie	Membre Titulaire	☐	☐	☒
MOREL Aurore	Membre Suppléant	☐	☒	☐
FAILLIE Jean Luc	Membre Titulaire	☐	☐	☒
BAGHERI Haleh	Membre Suppléant	☐	☒	☐
CHOUCHANA Laurent	Membre Titulaire	☐	☐	☒
ROUBY Franck	Membre Suppléant	☐	☒	☐
POLARD Elisabeth	Membre Titulaire	☐	☒	☐
MASSY Nathalie	Membre Suppléant	☐	☐	☒
VALNET RABIER Marie Blanche	Membre Titulaire	☐	☐	☒
DAUTRICHE Anne	Membre Suppléant	☐	☒	☐
VEYRAC Gwenaëlle	Membre Titulaire	☐	☒	☐
MAHE Julien	Membre Suppléant	☐	☐	☒
PELE-DEDIEU Gérard	Membre représentant des usagers	☐	☒	☐
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Membre représentant des usagers	☐	☐	☒
SASSIER Marion	Experte ponctuelle	☐	☒	☐
LIPSZYC Lorène	Experte ponctuelle	☐	☒	☐
THOMAS Laure	Experte ponctuelle	☐	☒	☐

Participants ANSM

NOM Prénom	Direction	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
BENKEBIL Mehdi	SURV	☒	☐	☐
VIAL Thierry	SURV	☒	☐	☐

JACQUOT Baptiste	SURV	☒	☐	☐
FERARD Claire	SURV	☒	☐	☐
PAGE Annabelle	SURV	☒	☐	☐
TONNAY Véronique	SURV	☒	☐	☐
PIERRON Evelyne	SURV	☒	☐	☐
NAISSANT Gwladys	DMM1	☐	☒	☐
MAILLARD Zoé	DMM1	☐	☒	☐
AIT LBACHA Hicham	DMM2	☐	☒	☐
CROMMELYNCK Samuel	DMM2	☐	☒	☐
SHAIM Youssef	DMM2	☐	☒	☐

Introduction

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

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

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts : OUI.

Dossiers

Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab)

Laboratoire	MERCK SHARP & DOHME (MSD)
Direction produit concernée	Direction médicale médicament 1
Expert	CRPV de Caen

Présentation du dossier

Introduction

Ce neuvième rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la substance pembrolizumab, présente dans le médicament KEYTRUDA. Ce médicament a de multiples indications en oncologie. Il fait partie de la classe des agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1). Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 17/07/2015 mettant fin à son autorisation temporaire d'utilisation de cohorte et est commercialisé en France depuis le 14/09/2015. Cette enquête nationale de pharmacovigilance intervient dans un contexte où l'extension rapide des indications, le nouveau mécanisme de cette immunothérapie ainsi que l'identification de nouveaux effets indésirables principalement d'ordre immunologique justifient l'évaluation régulière des effets indésirables en post AMM. Les objectifs de cette enquête sont de documenter et caractériser au mieux les effets indésirables d'intérêts identifiés dans

les précédents rapports et d'identifier de nouveaux signaux de sécurité en se focalisant sur les cas graves remontés sur la période et les cas marquants.

Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, couvrant la période du 01/10/2023 au 30/09/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes :

- Les cas graves de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), du 01/10/2023 au 30/09/2025 ;
- Les cas marquants (CM) sur la période du 01/10/2023 au 30/09/2025, les CM jusqu'à fin 2025 ont également été pris en compte s'ils concernaient des EI d'intérêts ;
- Les cas graves envoyés par le laboratoire, du 01/10/2023 au 30/09/2025 ;
- Les données du 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 2466 cas d'EI (1857 issus de la BNPV / 609 de la base de PV du laboratoire). Parmi ces cas, 2361 ont été exclus car ils ne correspondaient pas aux critères de l'analyse (cas grave en lien avec un signal potentiel précédemment identifié ou un nouveau signal issu des cas marquants).

Après exclusion de ces cas, 105 cas graves ont été analysés. Les effets d'intérêt qui ont été observés sont : syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie, microangiopathie thrombotique, cardiomyopathie de Tako-Tsubo, fasciite à éosinophiles, ischémie digitale, mucite, réactivation de tuberculose, lupus érythémateux, kératite/ kératoconjonctivite.

Conclusions

Trois nouveaux signaux ont été confirmés sur la période au niveau européen : le syndrome de chevauchement myocardite-myosite-myasthénie, l'insuffisance pancréatique exocrine et la maladie cœliaque.

Parmi les signaux déjà identifiés en cours d'évaluation au niveau européen et dont les nouvelles données françaises de ce rapport confortent ces signaux, on retrouve la microangiopathie thrombotique, la cardiomyopathie de TakoTsubo et la fasciite à éosinophiles.

Parmi les nouveaux signaux potentiels issus de l'analyse des données de ce rapport d'enquête nationale, on retrouve l'ischémie digitale et la mucite. Des nouveaux cas de réactivation de tuberculose, de lupus érythémateux cutané et de kératite / kératoconjonctivite renforcent des signaux potentiels identifiés antérieurement.

D'autres effets indésirables restent sous surveillance par manque de nouvelles données sur cette période en particulier la vascularite leucocytoclasique, la

sclérodermie, l'acidose tubulaire rénale, la réactivation de l'hépatite B, la thrombose de la veine centrale de la rétine et les cas d'exposition pendant la grossesse ; ou par la présence de facteurs de risque dans les cas décrits notamment pour les cas d'insuffisance cardiaque et d'évènements thrombo-emboliques artériels. Certains effets indésirables issus de l'analyse des données de ce rapport d'enquête nationale seront à surveiller au vu des facteurs de risques présents dans les cas rapportés ou par manque de documentation, c'est le cas pour l'HTAP, le syndrome du canal carpien ou l'hypersomnie.

Enfin, l'expert du CRPV rapporteur est en faveur de la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance sans modification de son périmètre et de ses objectifs.

Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- Le risque de tuberculose. Il y aurait deux situations distinctes : des réactivations post BCG thérapie intravésicale (souche *Mycobacterium bovis* atténuée) et des réactivations de tuberculose classique (souche *Mycobacterium tuberculosis*) sous anti PD1. Un cas de tuberculose (souche *M bovis*) évoquant une possible intégration de cette infection dans l'origine d'un SAM (syndrome d'activation macrophagique) a été rapporté sur la période. Celui-ci a été documenté, un SAM pouvant favoriser la réactivation de la tuberculose par emballement immunitaire. Les infectiologues et rhumatologues ont été interrogés sur l'identification des traitements par ICI (inhibiteurs de points de contrôle immunitaire) comme facteur de risque, en pratique clinique et lors d'essais associant des ICI chez des patients sous BCG-thérapie ;
- Le syndrome de chevauchement (3M). La cinétique des symptômes s'avère variable, débutant souvent par des manifestations cardiaques (douleurs thoraciques/élévation de troponines) mais on peut voir également des dyspnées par paralysie diaphragmatique ou une atteinte des muscles oculaires en lien avec une myasthénie. Dans ce type de syndrome, il y a à la fois une atteinte musculaire et une atteinte de la jonction neuromusculaire. Concernant la myasthénie, la recherche d'anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine est réalisée dans la plupart des cas rapportés mais n'est pas toujours positive, suggérant un autre mécanisme physiopathologique pour ces syndromes. En matière de prise en charge des myotoxicités (survenant souvent dès la première cure), l'instauration d'une corticothérapie d'emblée à forte dose (avec traitement complémentaire si nécessaire) est mise en place pour les formes graves le plus précocement possible ; La survenue de l'un des effets du syndrome de chevauchement 3M lors d'un traitement par ICI doit amener à rechercher systématiquement les 2 autres effets au vu de la gravité potentielle et adapter la prise en charge par exemple une insuffisance musculaire respiratoire peut nécessiter une ventilation mécanique. Une sensibilisation des CRPV pour une harmonisation du codage pour ce syndrome a été évoquée.
- Les cas d'hyperprogressions tumorales. Un cas a été rapporté sur la période mais les informations disponibles ne permettent pas de distinguer une inefficacité thérapeutique d'une réelle hyperprogression ;

- Les cas d'ischémies digitales. Il s'agit d'un nouveau signal potentiel avec 3 cas graves notifiés durant la période d'analyse (au total, 6 cas cumulés depuis le début de l'enquête) et renforcé par les données de la littérature, ce qui pourra être remonté au niveau européen ;
- Les extensions d'indication du pembrolizumab. Il n'y a pas eu d'impact sur la nature des cas d'effets indésirables graves (EIG) ou d'interactions médicamenteuses (IAM) suite à ces extensions d'utilisation, mis en évidence sur la période de l'enquête ;
- L'exposition des nouveaux nés exposés in utero : il n'y a pas eu de nouveau cas d'exposition in utero déclaré sur la période mais le cas d'hypothyroïdie chez un nourrisson présenté dans le précédent rapport d'enquête a fait l'objet d'une publication (Émilie Vittaz, Antonin Vagnet, Marion Sassier, Étienne Noyez, Simone Alt, Thierry Vial. Neonatal hypothyroidism associated with in utero exposure to pembrolizumab or nivolumab. ENTIS OTIS Congress Sept 2024) : en termes de pharmacocinétique, il a été observé dans ce cas que la concentration en pembrolizumab dans le sang du cordon (à la naissance) était 3 fois supérieure à celle de la mère, confirmant le passage des immunoglobulines (IgG) chez le nouveau-né. Pour rappel, ce passage transplacentaire est mentionné dans le RCP, et il est également préconisé une contraception efficace pendant le traitement et les 4 mois suivants l'arrêt.

Conclusions du CSP

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et sont favorables à la poursuite de l'enquête en se focalisant sur les effets indésirables graves et d'intérêt (définis lors de la mise à jour de la méthodologie de l'enquête).

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre le zona

Laboratoire	GLAXOSMITHKLINE (GSK)
Direction produit concernée	Direction médicale médicament 2
Expert	CRPV de Paris Mondor

Présentation du dossier

Introduction

Ce 1er rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la glycoprotéine E du Virus Varicelle-Zona recombinante antigène majeur du VZV, avec adjuvant ASO1B, présent dans le vaccin SHINGRIX. Ce médicament est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 50 ans ou plus et chez les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona. Il est cependant recommandé par la HAS chez des sujets immunocompétents âgés de 65 ans et plus, et chez les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est

défaillant. Ce médicament agit en induisant une réponse immunitaire protectrice et appartient à la classe des vaccins. Il a obtenu une AMM Européenne en mars 2018, mais ce n'est qu'en octobre 2023 qu'il a été disponible en France. Cette enquête de pharmacovigilance intervient dans un contexte où le remboursement du vaccin a été obtenu en décembre 2024, puis a été suivi vers avril/mai 2025 d'une campagne de sensibilisation à cette vaccination, largement diffusée dans les médias. Depuis, une augmentation du nombre d'effets indésirables rapportés est constatée motivant l'ouverture d'une enquête de pharmacovigilance.

L'objectif de cette enquête est l'analyse de l'ensemble des effets indésirables du vaccin SHINGRIX.

Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance couvrant la période du 02/10/2023 au 31/10/2025, le CRPV rapporteur a analysé les données suivantes : l'ensemble des cas graves et non graves codés ayant une imputabilité OMS « suspect » ou « interaction » avec SHINGRIX issus de la BNPV avec les données de la détection automatisée du signal, l'ensemble des cas nationaux graves et non graves transmis par le laboratoire ainsi que la revue de la littérature qu'il a réalisée et complétée en fonction des effets indésirables d'intérêt par le CRPV; l'indice de disproportionnalité des effets indésirables dans Vigilyze®.

Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 2977 cas se répartissant en 2133 cas avec effets indésirables et 844 cas sans effets indésirables (926 cas issus de la BNPV / 2051 de la base de pharmacovigilance du laboratoire). Parmi ces cas, 5 ont été exclus de l'analyse en raison de l'identification de doublons et d'une autre étiologie pouvant expliquer l'effet indésirable. Après exclusion de ces cas, un total de 2972 cas dont 315 graves, 1813 non graves et 844 cas sans effet indésirable a été analysé. L'âge médian des patients ayant présenté un effet indésirable était de $72 \pm 10,4$ [min : 5 – max : 96] et le sexe ratio H/F était de 0,45.

Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions au point d'injection (n=445, attendu), infections zostériennes (n=411, inattendu), fièvre/sensation de chaleur (n=225, attendu), rash cutanés (n=117, attendu)/ érythèmes (n=168, attendu), prurit (n=104, attendu pour prurit au site d'injection), asthénie/fatigue (n=138, attendu), céphalées (n=126, attendu), extrémités douloureuses (n=120, inattendu), myalgies (n=109, attendu), arthralgies (n=95, attendu), syndromes pseudogrippaux (n=83, inattendu), paresthésies et dysesthésies (n=75, inattendu) et nausées (n=73, attendu). Parmi les cas BNPV correspondant aux réactivations VZV issus du rapport intermédiaire, 129 réactivations cutanées VZV et 8 zones ophtalmiques ont été rapportés, survenus majoritairement (69%) après la D1. Le délai d'apparition (tout zona confondu) après la D1 était de $8 \pm 13,6$ jours. Dans de rares cas, la réactivation VZV a été observée malgré une prophylaxie antivirale. L'évolution de la réactivation VZV était majoritairement favorable, et 7% ont gardé des séquelles (à type de neuropathie principalement). Parmi les cas issus des données du laboratoire, ont été

rapportés 279 cas supplémentaires d'infection zostérienne/herpétique (« Herpes viral infections » en HLT) dont 45 (16%) graves et 6 zonas ophtalmiques. Dans 210 cas (75%), l'infection zostérienne/herpétique est survenue après la D1. Le délai médian de survenue est de 13 jours (± 34 jours) après la D1.

En dehors des infections zostériennes, les effets d'intérêt observés sont : les syncopes/pertes de connaissance (n=14), les paralysies faciales (n=11), les surdités (n=3), les infections cutanées (cellulite, n=2), les encéphalites virales (n=2), les vertiges (n=43), les syndromes pseudo-grippaux (n=83), les maladies auto-immunes/poussées de maladie auto-immunes (n=22), les péricardites (n=3), les myocardites (n=3), les troubles du rythme de type arythmie (n=4), les paresthésies/dysesthésies, les effets thrombo-emboliques (n=6), les encéphalites non infectieuses/ méningoencéphalite indéterminée (n=2) et les pancréatites (n=2), dont 1 cas avec rechallenge positif.

Les cas sans effet indésirable concernaient principalement des problématiques en lien avec le vaccin (fuite de produit, fermeture du produit), d'exposition par voie cutanée principalement professionnelle, de schéma de vaccination incomplet. Un total de 697 erreurs médicamenteuses sans effet indésirable, un cas de vaccination chez une femme enceinte sans effet indésirable rapporté pour la maman comme pour le bébé (mais cas succinct) et 18 cas de mésusage sans effet indésirable ont été rapportés.

Enfin, l'analyse des données du PBRER, de la littérature et de la base mondiale de pharmacovigilance confortent les événements d'intérêt cités ci-dessus.

Les données fournies par le laboratoire ont été jugées à minima conformes à la demande de l'ANSM. Toutefois, le traitement des données aurait pu être davantage informatif (délai de survenue des effets indésirables, rang de dose, profil immunitaire des patients). La majorité des cas était peu documentée et donc peu exploitable.

Conclusions

Les signaux potentiels identifiés par le CRPV rapporteur et issus des données analysées dans ce 1^{er} rapport sont : les réactivations VZV, les syncopes/pertes de connaissance, les paralysies faciales, les infections cutanées (cellulite), les encéphalites virales, les vertiges. Un autre signal potentiel à prendre en compte est celui du syndrome pseudo-grippal mais sachant qu'il est déjà fait mention dans la rubrique effets indésirables du RCP, de fièvre, frissons, myalgies, arthralgies (qui en soient constituent un syndrome pseudo-grippal), on peut considérer que ce signal potentiel n'est pas à faire remonter dans ce 1^{er} rapport. Les effets indésirables suivants sont à surveiller : les surdités, les maladies auto-immunes/poussées de maladies auto-immunes, les péricardites, les myocardites, les troubles du rythme, les paresthésies/dysesthésies, les effets thrombo-emboliques, les encéphalites non infectieuses/méningoencéphalite et les pancréatites.

Enfin, le CRPV rapporteur propose la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Discussions en CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- Les cas de réactivation du virus zona/varicelle. Les données actuelles ne sont pas jugées suffisamment robustes par le rapporteur européen pour pouvoir

renforcer l'information produit; le sujet sera réévalué lors du prochain rapport périodique de sécurité au niveau européen. Les cas rapportés concernent majoritairement des patients sans antécédent de zona mentionné, et une confirmation médicale par prélèvement virologique a été rapportée dans 8 cas. Il est à noter qu'il y a certainement eu un sous-diagnostic (zona sans éruption cutanée ou Zona sine herpette) et par conséquent une sous-notification. Une réflexion est en cours sur la faisabilité de mener une étude pharmaco-épidémiologique au niveau des données françaises pour déterminer s'il y a un surrisque global de réactivation de zona et si l'immunodépression est un facteur de risque de réactivation de zona chez les personnes vaccinées, ces patients immunodéprimés étant la cible de la vaccination ;

- La définition de l'inefficacité et la sélection des cas chronologiquement les plus probables. Un questionnement subsiste sur le délai à partir duquel un cas de zona/réactivation de zona peut être considéré comme une inefficacité vaccinale. Une analyse ciblée sur les cas de zona/réactivation de zona survenus dans un délai de 0 à 14 jours après la vaccination a également été réalisée dans le cadre de cette enquête, afin de comptabiliser les cas les plus chronologiquement en faveur du vaccin, tandis que la littérature retient généralement un seuil de 21 jours pour ces cas les plus probables ;
- Les signaux potentiels de vertiges et syncopes. Au niveau européen, les syncopes n'étant actuellement suivies que dans les 2 heures post-vaccination, une demande, par la France, d'une revue cumulative de l'ensemble des syncopes y compris celles survenant au-delà de 2 heures a été acceptée par le rapporteur européen ;
- Les infections cutanées de type cellulite. L'hypothèse d'un effet lié à l'adjuvant (qui provoque une réaction inflammatoire locale très importante propice aux surinfections) est avancée, ce composé étant une spécificité de ce vaccin, bien qu'aucun signal potentiel d'infection cutanée n'ait été soulevé avec cet adjuvant ou le dérivé de cet adjuvant jusqu'à présent. Aucun facteur favorisant n'est clairement dégagé ;
- Les myosites. Le CRPV rapporteur a classé les myosites dans les troubles musculosquelettiques comme proposé par MedDra. Néanmoins, elles pourraient être classées dans les affections auto-immunes musculaires, ce qui pourrait alimenter et renforcer le signal potentiel sur les maladies auto-immunes ;
- Les co-vaccinations avec d'autres vaccins notamment contre la grippe / COVID-19. Les données de co-administration ne montrent aucun profil de sécurité d'emploi différent, en dehors d'une augmentation attendue de la réactogénicité systémique mais très majoritairement non grave et rapidement résolutive ;

Conclusions du CSP

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur, sont favorables à la poursuite de l'enquête et à l'évaluation de la faisabilité d'une étude pharmaco-épidémiologique dans le SNDS sur la réactivation du VZV avec SHINGRIX.

