

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 30/06/2026

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 relatif aux spécialités à base de méthylphénidate	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux analogues GLP1	Pour discussion
2.3	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins utilisés contre le virus respiratoire syncytial (VRS)	Pour discussion
2.4	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux traitements utilisés contre le virus respiratoire syncytial (VRS)	Pour discussion
2.5	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux utilisés dans le traitement des patients infectés par le virus Monkeypox	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 + Expert Ponctuel	☐	☒	☐
FAILLIE Jean Luc	Membre Titulaire + Expert Ponctuel	☐	☒	☐
BAGHERI Haleh	Membre Suppléant	☐	☐	☒
CHOUCHANA Laurent	Membre Titulaire	☐	☐	☒
ROUBY Franck	Membre Suppléant	☐	☐	☒
POLARD Elisabeth	Membre Titulaire	☐	☐	☒
MASSY Nathalie	Membre Suppléant + Expert Ponctuel	☐	☒	☐
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	☐	☒	☐
CRACOWSY Jean-Luc	Expert ponctuel	☐	☒	☐

Participants ANSM

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

FAIDI Souad	SURV	☐	☒	☐
CHALTOUT Nassim	SURV	☐	☒	☐
JACQUOT Baptiste	SURV	☒	☐	☐
PION Charlotte	SURV	☐	☒	☐
ALLUE Delphine	SURV	☒	☐	☐
FERARD Claire	SURV	☒	☐	☐
BOUCHEMIA-TILIOUA Ilhem	SURV	☒	☐	☐
MONZON Emilie	SURV	☒	☐	☐
PAGE Annabelle	SURV	☐	☒	☐
PERRIOT Sylvain	SURV	☐	☒	☐
SANCTUSSY Dina	SURV	☐	☒	☐
BACHA Sabrina	SURV	☐	☒	☐
BIDAULT Irène	SURV	☐	☒	☐
CALLOT Delphine	SURV	☐	☒	☐
EMERY MOREL Frédérique	SURV	☐	☒	☐
PIERRON Evelyne	SURV	☐	☒	☐
BICHARA Ariane	SURV	☐	☒	☐
VITTAZ Emilie	SURV	☐	☒	☐
LAURENT Anne	DMM1	☐	☒	☐
TIQUET Laure	DMM1	☐	☒	☐
TARDIEU Marie	DMM1	☐	☒	☐
GARRET Martin	DMM2	☐	☒	☐
TADDEI Cécile	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 : NON.

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.1	BERDAI Driss	Co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude en matière d'essais cliniques, et précliniques avec le laboratoire Janssen	1	03/02/2021 - 31/12/2022	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☐
2.2 et 2.4	PELLEGRINO ARONICA Audrey	Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire Pfizer	1	01/01/2021 - 31/12/2021	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☐
2.3	PELLEGRINO ARONICA Audrey	Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire Sanofi	1	01/01/2024 - 31/12/2024	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☐

Dossiers

Suivi national de pharmacovigilance relatif aux spécialités à base de méthylphénidate

Laboratoire(s)	Arrow, Biocodex, Biogaran, EG, Infectopharm, Janssen, Takeda, Viatris
Direction produit concernée	DMM2
Expert(s)	CRPV de Reims et CRPV de Grenoble

Présentation du dossier

Introduction

Ce 13ème rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne le méthylphénidate présent dans les spécialités CONCERTA® LP, MEDIKINET®, METHYLPHENIDATE ARROW® LP, METHYLPHENIDATE BIOGARAN® LP, METHYLPHENIDATE EG® LP, METHYLPHENIDATE VIATRIS® LP, QUASYM® LP, RITALINE®, RITALINE® LP sous leurs différentes formes.

Le méthylphénidate est un psychostimulant indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, ainsi que chez l'adulte pour certaines spécialités et sous certaines conditions d'indications depuis 2021. Le méthylphénidate est également indiqué dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans pour la spécialité RITALINE® 10 mg, comprimé sécable (libération immédiate).

L'objectif de ce rapport est un suivi global du profil d'effets indésirables du méthylphénidate sur l'ensemble de la population exposée et la réalisation d'un bilan concernant les données en lien avec l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et les valvulopathies sous méthylphénidate.

Méthode

L'analyse a été réalisée à partir des cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) entre le 01/01/2025 et le 31/12/2025, du cumul des cas jusqu'au 31/12/2025 pour les requêtes « Hypertension pulmonaire » et « Troubles des valves cardiaques », des cas français notifiés aux laboratoires sur les mêmes périodes, des données de la détection automatisée du signal (DAS) dans la BNPV, des données mondiales provenant de Vigibase (base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé), des données non exhaustives de la littérature internationale, des chiffres de vente et des données d'exposition. Un expert en cardiologie a été mandaté par l'ANSM pour analyser l'ensemble des cas d'hypertension pulmonaire et de valvulopathies.

Principaux résultats et discussion

En France, sur la période du 01/01/2025 au 31/12/2025, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) rapporteur a reçu un total de 494 cas à analyser avec 197 cas provenant des CRPV saisis dans la BNPV et 297 cas provenant des huit laboratoires commercialisant le méthylphénidate.

Après exclusion de 156 cas (doublons, addictovigilance, ...), 338 cas sont retenus pour l'analyse. La moyenne d'âge des patients est de 20,7 ans +/- 14,5 ans [2-62 ans] avec 49,4 % de cas concernant des enfants et 38,2 % de cas concernant des adultes, et on comptabilise 174 hommes et 133 femmes soit un sex ratio de 1,3.

Les cas sont en majorité non graves. Les cas graves représentent 22,2 % des cas analysés dont un décès avec pour effet indésirable codé le terme « mort » (cas laboratoire non documenté, ne permettant pas d'être analysé).

Pour les 691 effets indésirables analysés, les effets les plus représentés font partie, par ordre de fréquence des « affections psychiatriques » (n=123 ; 18 %), des « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (n=91 ; 13 %), des « lésions, intoxications et complications d'interventions » (n= 89 ; 13 %), et des « affections du système nerveux » (n=79 ; 11 %), ce qui est globalement conforme aux années précédentes.

Sur la période, un nouveau cas de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) a été notifié. Toutefois, il présente des facteurs confondants (venlafaxine co-suspectée et consommation de cannabis). Quatre cas d'hypersexualité et comportements sexuels inappropriés ont également été rapportés. Cependant, ces cas sont très succincts (médicaments co-prescrits non renseignés notamment). Le SVCR ainsi que l'hypersexualité et les comportements sexuels inappropriés sont des effets indésirables à surveiller.

Les mésusages, les utilisations hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et les erreurs médicamenteuses persistent comme risque. Les tensions d'approvisionnement et/ou de ruptures de stock sont visibles dans ce rapport. Aucun signal n'a été mis en évidence concernant l'exposition pendant la grossesse. La poursuite de la surveillance reste primordiale surtout avec l'augmentation d'adultes traités par méthylphénidate et l'article de Srinivas et al., 20251 qui associe la prise de méthylphénidate pendant la grossesse et le risque accru de fausse couche.

Le bilan global concernant les données d'HTAP et de valvulopathies a permis de mettre en évidence un cas contributif en termes de détection de signal pour l'HTAP (datant de 2021), et deux cas pour les valvulopathies (datant de 2012 et 2015) dont un cas avec réversibilité à l'arrêt. Avec ce cas présentant une réversibilité à l'arrêt, le signal est plus marqué pour les valvulopathies que pour l'HTAP. En France, l'échocardiographie réalisée presque systématiquement au cours du traitement par méthylphénidate pourrait expliquer une détection plus aisée des cas de valvulopathie français d'autant plus que les valvulopathies sont souvent asymptomatiques à un stade précoce. Depuis 2021, avec l'extension d'indication en initiation dans le TDAH de l'adulte et la prescription initiale annuelle qui peut être réalisée par les spécialistes en ville, le nombre de patients traités par méthylphénidate croît exponentiellement. Néanmoins, il n'a pas été constaté d'augmentation de cas d'HTAP et valvulopathies depuis cette date. Cependant, avec une population traitée globalement plus âgée, il est important de maintenir la surveillance de pharmacovigilance notamment dû à la structure proche de l'amphétamine du méthylphénidate et la possibilité d'un

remodelage valvulaire différent entre un enfant et un adulte, ainsi que l'utilisation chez l'adulte certainement prolongée. Une évaluation des données européennes concernant ces sujets est prévue pour 2030.

Conclusions

Il n'y a pas de nouveau signal potentiel identifié par le CRPV rapporteur.

Les EI suivants sont « à surveiller » : SVCR, hypersexualité et comportements sexuels inappropriés, hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathies. Le mésusage/hors AMM, les erreurs médicamenteuses et l'exposition pendant la grossesse doivent aussi continuer à être suivis.

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

Discussion du CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- Les risques de valvulopathies et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Il a été rappelé que le méthylphénidate est apparenté aux amphétamines, bien que ses propriétés soient moins sérotoninergiques. Il a été souligné les risques de valvulopathie et d'HTAP, sur la base des données disponibles à ce jour, semblent très rares et ces risques ne sont pas confirmés ;
- Les modalités de surveillance cardiaque. Les experts précisent que la surveillance cardiaque recommandée à l'initiation du traitement n'est pas liée aux risques de valvulopathies ou d'HTAP, mais s'inscrit dans le contexte général de la stimulation cardiovasculaire (risques d'ischémie, de troubles du rythme ou de cardiopathie sous-jacente). La pratique de l'échocardiographie régulière reste très hétérogène en Europe, ce qui explique le libellé prudent du RCP dans la partie *Dépistage avant traitement*, à savoir : « Si nécessaire, selon la pratique en vigueur au niveau national, les adultes recevant le méthylphénidate pour la première fois devront consulter un cardiologue avant de commencer le traitement afin de vérifier l'absence de contre-indications cardiovasculaires ». Cela est dû au fait que certains pays se soient opposés à une formulation plus contraignante. En France, cette surveillance est obligatoire. Par ailleurs, il a été confirmé que les variations de poids au cours du traitement n'altèrent pas la qualité ou la faisabilité des échocardiographies, notamment chez les enfants ;
- Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR). Celui-ci est décrit à partir du début des années 2010 en tant que nouvelle entité clinique. Une augmentation du nombre de cas est notée ces dernières années dans la base mondiale VigiBase (notamment en lien avec des co-prescriptions de sertraline ou de triptans). Au niveau national (BNPV), seuls 4 cas sont enregistrés au total, dont un seul sur la période actuelle présentant des facteurs confondants (consommation de cannabis et co-prescription de venlafaxine). Le SVCR reste un effet indésirable à surveiller ;

- Les effets indésirables psychiatriques et comportementaux. Sur les 691 effets indésirables analysés, les affections psychiatriques arrivent en tête (18 %). Les membres du comité s'interrogent sur la part de la pathologie sous-jacente par rapport à l'imputabilité réelle du médicament. Concernant les cas rapportés de comportements sexuels inappropriés et d'hypersexualité sur la période d'analyse (chez des enfants), les détails et la documentation médicale (médicaments co-prescrits non renseignés) des cas issus des industriels ne permettent pas une analyse approfondie ;
- Le circuit du médicament. Il a été relevé un cas de prescription par un médecin généraliste. Il est constaté que les logiciels de dispensation en pharmacie ne génèrent pas d'alertes systématiques en cas d'ordonnances non valides.

Conclusion du CSP

Les membres sont en accord avec la poursuite de l'enquête et avec les conclusions du CRPV rapporteur (pas de nouveau signal potentiel identifié, EI suivants « à surveiller » : SVCR, hypersexualité et comportements sexuels inappropriés, hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathies).

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux analogues GLP1

Laboratoire(s)	Astrazenca, Lilly, Novonordisk, Sanofi, Sun Pharma
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CRPV de Montpellier

Présentation du dossier

Introduction

Les agonistes du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (AR-GLP-1) sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 (insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique). Certains, comme le liraglutide, le sémaglutide et le tirzépate (co-agoniste des récepteurs GLP-1 et GIP) sont également indiqués dans le traitement de l'obésité sous certaines conditions. En 2022, l'ANSM a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance regroupant l'ensemble des enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur différents AR-GLP-1 en une enquête élargie à toute la classe pharmacologique. Cette enquête a pour objectif le suivi de la sécurité des AR-GLP-1 centré sur les cas d'effets indésirables (EI) en lien avec des problématiques de sécurité identifiées, y compris dans un contexte de mésusage. Le présent rapport est le 3ème rapport de cette enquête élargie.

Méthodes

L'enquête comprend l'analyse ciblée des cas d'effets indésirables d'intérêt rapportés avec les spécialités commercialisées TRULICITY® (dulaglutide), VICTOZA® (liraglutide), SAXENDA®, LIRAGLUTIDE Sun® (liraglutide), XULTOPHY® (liraglutide + insuline degludec), OZEMPIC® (sémaglutide), WEGOVY® (sémaglutide) et MOUNJARO® (tirzépatide) codées en suspect ou interaction et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) ou par les laboratoires titulaires des AMM. Ce rapport présente les effets indésirables d'intérêt rapportés avec les AR-GLP-1 pendant la période du 01/02/2025 au 31/01/2026. Une revue des décès, des cas marquants et de la littérature disponible a été effectuée. Les EI d'intérêt ciblés dans la méthodologie ou au fil de la transmission des cas marquants au CRPV rapporteur étaient : l'utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement et les troubles de la fertilité (analyse réalisée par des experts de la cellule Reproduction grossesse allaitement de l'ANSM), le mésusage dans un contexte d'utilisation pour perte pondérale, les interactions médicamenteuses, les carences, les cytolyses hépatiques, les accidents cérébrovasculaires (focus hépatotoxicité et cardiovasculaire recentrés sur ces atteintes), les urolithiases, les cholangiocarcinomes, les effets ophtalmologiques hors neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), les dysfonctions érectiles et les cholécystites (avec le sémaglutide). Des analyses selon l'indication ont été réalisées lorsque l'information était disponible. Dans le cadre d'un signal européen portant sur des cas de volvulus gastro-intestinal sous sémaglutide, une recherche de cas similaires survenus durant la période d'étude a été réalisée. Les données d'exposition présentées ont été fournies par les laboratoires titulaires des AMM. Les données générales des derniers plans de gestion des risques (PGR) en vigueur et PSURs évalués au niveau européen (y compris les rapports d'évaluation du PRAC, comité pour l'évaluation des risques en matière de PV) ont été également prises en compte dans l'analyse.

Principaux résultats et discussion

Du 01/02/2025 au 31/01/2026, l'exposition à un AR-GLP-1 inclus dans cette enquête était estimée à 840 827 patients-années, dont 50,9 % pour OZEMPIC®, 33,7 % pour TRULICITY®, 4,8 % pour XULTOPHY®, 4,1 % pour MOUNJARO®, 3,6 % pour VICTOZA®, 2,6 % pour WEGOVY® et 0,3 % pour SAXENDA®. Pour LIRAGLUTIDE Sun®, l'exposition cumulée sur la période demeure très limitée en raison de sa mise récente sur le marché. Sur cette période, 2 801 cas ont été notifiés en France incluant 515 cas graves (18,4 %) dont 13 décès. L'incidence des notifications était de 0,6 cas graves pour 1000 personnes-années et le nombre de cas graves rapportés par mois en France était de 43 cas/mois. Les patients présentant un cas grave avaient une moyenne d'âge de 53,1 ans (écart-type 16,7 ans) et 64,9 % étaient des femmes. Les cas étaient le plus souvent notifiés par des professionnels de santé (69,9 %). Les AR-GLP-1 suspects étaient par ordre décroissant OZEMPIC® (37,5 %), WEGOVY® (32,0 %), MOUNJARO® (16,1 %) et TRULICITY® (10,9 %). Les indications étaient : diabète de type 2 (34,8 %), contrôle du poids (33,6 %) ou inconnue/autre (31,7 %). Les cas graves différaient selon l'indication. Pour l'indication contrôle du poids, les déclarations concernaient des patients plus jeunes ($44,2 \pm 16,7$ ans), plus majoritairement des femmes (78,0 %) et les médicaments les plus souvent impliqués étaient WEGOVY® (50,9 %) et MOUNJARO® (33,5 %), suivis d'OZEMPIC® (11,0 %). Parmi les 13 décès, l'imputabilité des AR-GLP-1 a été considérée comme possible

dans 2 cas fatals de pancréatite aiguë (1 sémaglutide, 1 dulaglutide – EI listé dans les RCP/Notices) et un cas de cancer du pancréas (sémaglutide – risque potentiel important dans le PGR) et comme indirecte mais retenue dans deux cas fatals d'acidose lactique à la metformine favorisée par une déshydratation.

Les classes de systèmes d'organes (SOC) les plus représentées parmi les effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales (34,2 %) et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (10,9%). L'analyse des effets d'intérêt rapportait : 11 cas d'effets indésirables graves parmi les effets ophtalmologiques hors NOIAN (après exclusion de 19 cas trop peu documentés en termes de délai de survenue et/ou clinique et/ou d'âge du patient), 10 cas d'interactions médicamenteuses (impliquant majoritairement des médicaments à marge thérapeutique étroite ou des médicaments exposant à des effets graves en cas de surdosage) dont deux d'évolution fatale par acidose lactique sous metformine, 8 cas non graves de carence (6 cas de carences micronutritionnelles [fer, vitamines B12, D], un cas de carence protéique et un cas de malnutrition ; aucun cas de sarcopénie), 4 cas de dysfonction érectile, 3 cas graves de cytolysé hépatique, 2 cas graves d'accident cérébrovasculaire (un cas d'accident ischémique transitoire et un cas d'accident vasculaire cérébral ischémique chez des patients à haut risque cardiovasculaire) après exclusion de 3 cas sans information sur le terrain et le bilan réalisé, 2 cas graves de cholangiocarcinome, 1 cas marquant de cholécystite avec OZEMPIC® (rapporté après la fin de la période de la présente enquête) et aucun cas grave d'urolithiase. Deux cas graves de volvulus, peu documentés et sans données chronologiques ni évolutives exploitables, ont été identifiés. Concernant les cas en lien avec un mésusage d'AR-GLP-1 dans un contexte de perte pondérale, on retrouvait 36 cas dont 17 graves avec un âge médian de 29 ans, une forte prédominance féminine (83,3 %) et impliquant préférentiellement OZEMPIC® (58,3 %). Le mésusage impliquait une obtention du médicament en dehors d'un cadre médical dans deux tiers de ces cas (n=23) et des posologies trop élevées dans 92,6 %. Les vomissements, diarrhées et douleurs abdominales représentaient la majorité des effets rapportés (72,2%). Près de la moitié de l'ensemble des cas étaient rapportés comme graves (n=17) incluant 5 cas de pancréatite aiguë.

Conclusions

Le rapporteur identifie plusieurs signaux de sécurité nécessitant des mesures de prévention ou une surveillance renforcée. L'analyse de décès illustrent la gravité potentielle des effets indésirables associés aux AR-GLP-1, en particulier des complications pancréatiques, mais également le rôle possible d'interactions ou de mécanismes indirects favorisant des décompensations sévères, notamment l'acidose lactique sous metformine dans un contexte de déshydratation. Concernant le mésusage, la persistance de survenue de cas graves évitables confirme la nécessité de renforcer les actions d'encadrement des circuits d'obtention et de poursuivre les actions de communication et de prévention à destination du grand public, des patients et des professionnels de santé. L'information sur le risque d'interactions médicamenteuses potentiellement graves avec les médicaments à marge thérapeutique étroite ou présentant des effets indésirables dose-dépendants doit être renforcée afin de prévenir ces effets graves évitables. Concernant le risque de carence, l'information relative à la prévention, la surveillance et la prise en charge du

risque carentiel et de dénutrition pourrait être renforcée en se basant sur les recommandations des sociétés savantes. Une évaluation pourrait être réalisée au niveau européen en vue d'un renforcement de l'information concernant les signaux potentiels suivants : cytolyses hépatiques avec tirzépatide, les accidents cérébrovasculaires avec tirzépatide, les aggravations de la rétinopathie diabétique avec dulaglutide, liraglutide et tirzépatide, les neuropathies optiques non NOIAN avec sémaglutide et tirzépatide, les dysfonctions érectiles avec sémaglutide (nouveau signal potentiel sur la présente période d'enquête par rapport aux précédentes), et les cholécystites avec sémaglutide. Aucun signal n'a été relevé pour les urolithiases, les atteintes cornéennes et les cholangiocarcinomes. Les cas de volvulus gastro-intestinal ne permettent pas de contribuer de manière significative à l'évaluation du signal européen sous sémaglutide mais sont à surveiller dans l'attente des conclusions du signal européen. Les données actuelles disponibles concernant l'exposition des agonistes GLP-1 au cours de la grossesse, avec un focus sur la période du 01/02/2025 au 31/01/2026 sont encore limitées, mais elles ne permettent pas de retenir d'augmentation du risque d'anomalies congénitales, ni d'augmentation clairement démontrée du risque de fausse couche. Par ailleurs, l'évaluation du risque de complications obstétricales (prématurité, troubles hypertensifs, déséquilibre métabolique) reste difficile à interpréter notamment en raison du profil des patientes exposées (diabète, obésité, en particulier). Le rapporteur souhaite la poursuite de l'enquête nationale recentrée sur les AR-GLP-1 utilisés dans le contrôle du poids et sur certains focus spécifiques : le mésusage pour perte pondérale, les interactions médicamenteuses, les carences (incluant notamment le risque de sarcopénie) et les éventuels signaux émergents.

Discussions du CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- Les interactions médicamenteuses (IAM). Le comité a passé en revue plusieurs signaux potentiels d'interactions des AR-GLP-1 en cours d'évaluation par le PRAC : en association avec la warfarine et les dérivés coumariniques, entraînant des diminutions/anomalies de l'INR ; avec le lithium, entraînant une augmentation des taux de lithium ; et le tirzépatide en association avec la lévothyroxine ;
- L'évaluation du risque de grossesse non désirée sous tirzépatide et l'exposition aux contraceptifs oraux, une analyse complémentaire est en cours au niveau européen afin notamment d'évaluer la part de l'obésité et du surpoids et, d'autre part le retard de vidange gastrique induit par le tirzépatide ;
- Une étude de pharmaco-épidémiologie menée par le Centre Drugs-Safe est en cours sur le risque d'IAM avec les anticoagulants et conséquences du type AVC (hémorragique ou ischémique). Concernant la problématique plus globale des risques associés à l'acidose lactique avec la metformine des échanges sont en cours suite à la sollicitation de la HAS par l'ANSM ;
- Les accidents cérébrovasculaires avec les AR-GLP-1. Le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) de juin 2026 a finalisé l'évaluation d'une demande visant à étendre l'utilisation de Mounjaro (tirzépatide) afin de réduire

le risque d'événements cardiovasculaires graves chez les adultes atteints de diabète de type 2 et présentant déjà une maladie cardiovasculaire. Bien que le CHMP n'ait pas recommandé l'octroi d'une nouvelle indication, l'inclusion des données pertinentes soumises avec la demande dans l'information sur le produit a été acceptée¹ ;

- Les cas de mésusage, falsifications d'ordonnances et accès illégal. Les discussions ont mis en avant une augmentation préoccupante des cas de mésusage, touchant majoritairement des femmes jeunes. Le comité s'inquiète de l'essor des circuits d'obtention hors cadre médical (achats sur internet, partages entre patients) ainsi que des dérives liées aux plateformes de téléconsultation non réglementées. Il est souligné que l'ouverture du remboursement de certaines spécialités pourrait inciter à une hausse des falsifications d'ordonnances (fausses ordonnances et faux certificats) pour éviter l'achat direct, onéreux, sur internet. La CNAM suit ce sujet de très près, et l'ANSM procède régulièrement à la saisie du procureur de la République pour signaler les sites internet ou canaux illicites dont elle a connaissance ;
- La faisabilité d'une recherche de marqueurs prédictifs de certains risques spécifiques ou non selon l'aGLP-1 lors de l'instauration d'un traitement, avant leur survenue. La pertinence en pratique d'une surveillance des patients pour les risques suivants a été discutée par les membres : la recherche d'un terrain à risque d'atteintes pancréatiques en se basant notamment sur le positionnement des sociétés savantes, la prise en charge spécialisée en cas de lithiase ; le risque de neuropathies optiques non NOIAN dont l'évaluation est en cours au niveau européen selon les PSUSAs ; le risque de perte de cheveux/alopecie (cf. rapport d'enquête précédent, perte de cheveux listée en tant qu'EI dans les RCP/Notice de WEGOVY) en tenant compte par exemple des données de sécurité qui seraient disponibles sur la prédominance homme / femme. La pertinence de ces considérations pour une mise à jour des informations des RCP/Notices des aGLP-1 a également été discutée ;
- La prise en charge des patients en cas de carences nutritionnelles/ micronutritionnelles (dont fer, vitamines B12, D). Le risque de carences lors des pertes de poids rapides est jugé préoccupant en considérant d'autant plus l'augmentation de l'exposition aux aGLP-1 pour perte de poids. Depuis le 15 juin 2026, le dispositif d'accompagnement à la prescription des médicaments à base d'AR-GLP-1 a été étendu à Wegovy® (sémaglutide) dans l'indication obésité et à Mounjaro® (tirzépatide) dans les indications obésité et diabète de type 2. Pour les indications liées à la perte de poids, la primoprescription ouvrant droit au remboursement est réservée à certains médecins habilités. Les membres soulignent l'importance de respecter les conditions d'usage autorisées des AR-GLP-1 dans un cadre médical permettant la surveillance de la perte de poids et du risque de carences, associés à des conseils nutritionnels adaptés. Les bilans biologiques de recherche de carences vitaminiques ne sont pas systématiquement remboursés, ce qui pourrait freiner leur réalisation par les patients ;

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-june-2026>

- Concernant le parcours de soin pour les patients adultes en situation d'obésité, établi par les sociétés savantes de nutrition et les centres spécialisés dans l'obésité (CSO), la nécessité d'une adaptation des professionnels de santé pour le suivi de ces patients a été évoquée. Ces recommandations mettent en exergue un accompagnement nutritionnel et le maintien d'une activité physique stricts ;
- L'utilisation hors-AMM des AR-GLP-1 en remplacement ou en association avec la metformine pour limiter la prise de poids sous psychotropes a également été évoquée.. La question d'obtenir des données sur la population adolescente a été posée par les membres ;
- La problématique des carences pourra être réabordée si nécessaire dans le cadre du CST dédié aux AR-GLP-1 ;
- La nécessité d'une communication nationale au-delà des sujets médicamenteux et des mesures/actions du plan national de lutte contre l'obésité en cours présenté par le Ministère de la Santé. Il s'agirait d'axer une communication sur des problématiques de santé publique telles que la prise en charge de l'obésité en pratique courante, le sport, les dysfonctionnements érectiles. La nécessité pour l'ANSM de poursuivre ses échanges, en intégrant en particulier ces sujets, avec Santé Publique France et les autres instances concernées (ex. CNAM, HAS etc) a été soulignée ;
- Le suivi des femmes enceintes et allaitantes. Ce suivi fait l'objet d'une expertise ad hoc dont la première a été présentée en [comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement du 09/06/2026](#). Bien qu'aucun risque n'ait été identifié, les données limitées ne permettent pas de conclure formellement et des interrogations persistent notamment sur le risque de fausse couche. Les analyses se poursuivent dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance.

Conclusions du CSP

Les membres sont en en faveur de la poursuite de l'enquête de PV recentrée sur les AR-GLP-1 utilisés dans le contrôle du poids et sur les focus suivants : mésusage pour perte pondérale, interactions médicamenteuses, carences, autres signaux émergents. Ils sont également en faveur d'une nouvelle sensibilisation du rappel du bon usage nécessaire pour ces médicaments utilisés dans la perte de poids. La surveillance se poursuit pour la grossesse et l'allaitement.

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins utilisés contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

Laboratoire(s)	GSK et Pfizer
Direction produit concernée	DMM2
Expert(s)	CRPV de Rouen

Présentation du dossier

Introduction

Ce second rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne la glycoprotéine F du VRS (A et B) stabilisée en forme préfusion, sans adjuvant, présente dans le vaccin ABRYSV0, l'antigène RSVPreF3 dérivé de la protéine F avec adjuvant AS01E présent dans le vaccin AREXVY et l'ARNm simple brin codant la glycoprotéine F du VRS A, stabilisée dans sa conformation de préfusion, présent dans le vaccin mRESVIA. Ces médicaments sont indiqués dans l'immunisation active en prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au virus respiratoire syncytial (VRS), initialement chez les adultes de 60 ans et plus avec des extensions progressives et une autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle chez les sujets adultes de 18 ans et plus. ABRYSV0 est en outre autorisé pour l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS. Ces vaccins sont en France recommandés par la HAS chez les sujets de 75 ans et plus et les 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques ou cardiaques susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS ; pour la vaccination des femmes enceintes, la HAS recommande une administration d'ABRYSV0 entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée. Ces médicaments agissent en induisant une réponse immunitaire protectrice et appartiennent à la classe des vaccins. ABRYSV0 a obtenu son AMM le 23/08/2023 et est commercialisé en France depuis le 28/08/2024, l'AMM de AREXVY date du 06/06/2023 avec une commercialisation en France depuis le 04/09/2023, le vaccin mRESVIA a obtenu l'AMM le 22/08/2024 et est commercialisé en France depuis le 08/12/2026.

Cette enquête nationale de pharmacovigilance intervient dans le contexte de la mise à disposition de ces nouveaux vaccins afin de surveiller leur profil de sécurité d'emploi. A l'issue de la présentation du premier rapport couvrant la période allant de la commercialisation au 28 février 2025 inclus correspondant à la première campagne de vaccination en France, les membres du CSP, en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur, ont souhaité la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance, avec un accent sur la surveillance des accouchements prématurés et menaces d'accouchements prématurés (MAP), ainsi que sur la surveillance des erreurs médicamenteuses et des expositions professionnelles.

Méthodes

Pour ce second rapport d'enquête couvrant la période du 1er mars 2025 au 28 février 2026, le CRPV rapporteur a analysé les cas graves et non graves notifiés sur la période provenant de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des laboratoires (effets indésirables (EI), erreurs médicamenteuses sans EI, mésusages, issues de grossesses), les cas marquants, les données de la Détection Automatisée du Signal (DAS) dans la BNPV et les signaux identifiés par les laboratoires, les données des PSUR (Periodic Safety Update Reports) et des PSUSA (PSUR single assessment), pour ABRYSV0 couvrant la période du 1er décembre 2024 au 30 mai 2025, pour AREXVY, couvrant la période du 03 novembre 2024 au 02 mai 2025, pour mRESVIA couvrant la période du 31 mai 2025 au 29 Novembre 2025, les données

d'exposition fournies par les laboratoires, les données de VigiBase et de la littérature scientifique.

Principaux résultats et discussion

Au total, concernant ABRYSCO, le CRPV rapporteur a reçu un total de 171 cas sur la période (63 issus de la BNPV / 108 de la base de PV du laboratoire), 79 cas d'EI et 92 cas sans EI.

Parmi ces cas, 2 ont été exclus de l'analyse : un doublon et un cas non lié. Deux cas provenant de CRPV ont été ajoutés à l'analyse : un cas d'erreur médicamenteuse avec administration de VABYSMO à la place d'ABRYSCO et un cas rétrospectif de mort fœtale in utero.

Ainsi au total, 78 cas d'EI (53 CRPV / 25 laboratoire) dont 51 graves, 27 non graves et 93 cas sans EI ont été analysés. Parmi les 78 cas rapportant un EI, 33 (42,3%) rapportent des effets non spécifiques de la grossesse dont 9 cas graves. Il s'agit majoritairement de cas de réactogénicité attendus (57,5%) et d'évolution rapidement favorable. Ces cas sont survenus pour 26 chez des femmes enceintes avec 5 cas graves rapportant un syndrome pseudo-grippal, une thrombose veineuse superficielle de la jambe à J4 du vaccin, une myocardite à J3 de l'injection n'ayant pas nécessité de traitement spécifique et 2 cas de paralysie faciale périphérique. Les sept autres cas sont survenus chez des patients vaccinés hors grossesse, avec 4 cas graves, 3 chez des patientes âgées avec 1 fibrillation auriculaire à J14, 2 tableaux de toxidermies bulleuses, à J1 de la vaccination pour l'un, sans information pour l'autre. Un cas de mésusage chez une enfant rapporte la décompensation d'une pathologie pulmonaire sous-jacente et mentionne une inefficacité vaccinale à 48 heures du vaccin non imputable compte tenu du délai de survenue.

Les 45 autres cas (57,7%), dont 42 graves, rapportent des effets spécifiques de la grossesse et concernent des femmes enceintes (âge moyen 31 ans) ou leurs enfants (77,7%) ; Parmi ces cas, 10 cas maternels avec 7 cas d'accouchements prématurés dont 71,5% survenus au-delà de 36 SA dans un délai post-vaccination de 12 heures à 17 jours ; on note chez certaines patientes des antécédents favorisant cette évolution (MAP, diabète). S'ajoutent 2 cas de contractions utérines et 1 hémorragie du post-partum dans laquelle l'implication du vaccin semble difficile à retenir. Cinq cas concernent le fœtus avec 3 morts fœtales in utero et 2 cas de tachycardie fœtale, l'une dans un contexte maternel d'hyperthermie post-vaccinale avec perception de diminution des mouvements fœtaux évocatrices de souffrance fœtale, d'évolution rapidement favorable, l'autre à J16 avec récurrence après la naissance. Les 30 autres cas concernent des nouveau-nés et nourrissons avec un cas de cataracte congénitale et 29 cas de bronchiolite, survenus chez des patients d'âge médian de 30 jours, tous graves mais d'évolution favorable lorsque celle-ci est connue. Le terme de la grossesse au moment de la vaccination et l'intervalle entre la vaccination et l'accouchement sont rarement connus ; néanmoins, dans 6 des 13 cas où ce dernier est évaluable, il est inférieur à 1 mois, inférieur à 15 jours pour 3.

Sur la période de ce suivi, on retrouve 93 cas sans effet indésirable. Cinq rapportent la naissance de bébés ne présentant pas d'anomalie. Les autres cas rapportent des erreurs et des problématiques liées à l'utilisation du produit. Additionnés aux 8 cas d'effets indésirables faisant également état d'erreurs (EI décrits parmi les 78 ci-dessus), ce sont 96 cas qui rapportent des erreurs (38 cas), des problématiques liées

à l'utilisation du produit (16 cas + 22 sous-tendant d'autres problèmes), des expositions professionnelles (23 cas) et des mésusages (19 cas).

Les données fournies par le(s) laboratoire(s) ne sont globalement pas assez contributives pour l'analyse.

L'analyse des résultats sur cette période montre que les complications du travail, notamment de menace d'accouchement prématuré/accouchement prématuré et événements de mortalité, relevées lors du précédent rapport, persistent et nécessitent toujours d'être surveillées.

Les cas d'inefficacité ne constituent pas stricto sensu un signal potentiel mais les administrations tardives interrogent quant à l'efficacité vaccinale attendue ; les raisons qui sous-tendent ces délais seraient intéressantes à explorer afin d'envisager des possibilités d'y remédier.

Les cas inattendus survenus sur cette période de myocardite, toxidermies bulleuses, zona, fibrillation auriculaire, restent isolés sans qu'il y ait dans les cas internationaux ou la littérature d'éléments permettant d'évoquer à ce stade un signal potentiel mais restent des effets d'intérêt à suivre ; les paralysies faciales pour lesquelles une disproportion de notifications, peut-être biaisée par l'association aux syndromes de Guillain-Barré, existe au niveau international, sont pour nous des effets à surveiller.

Par ailleurs, on relève toujours sur cette période un nombre important d'erreurs médicamenteuses qui semblent évitables et constituent un signal fort de risque élevé compte-tenu des populations exposées pour lesquelles des mesures de réduction de risque ont été mises en place avec la mise en ligne le 27 novembre 2025 par l'ANSM d'une fiche d'information alertant sur les risques de confusion entre les médicaments destinés à la prévention des infections VRS, l'actualisation du carnet de maternité avec introduction de la vaccination contre le VRS, disponible depuis le 01/03/2026, et, début 2026, la modification du libellé de l'indication chez la femme enceinte par le laboratoire à la demande des autorités européennes, mesures dont il sera intéressant de confirmer l'impact lors de la prochaine campagne vaccinale.

Concernant le vaccin AREXVY, sur la période du suivi, 9 cas (1 CRPV et 8 laboratoire) dont 2 graves ont été rapportés ; deux cas d'infection COVID 19 et un cas laboratoire correspondant à la mise à jour d'un cas CRPV vu dans le premier rapport et sans nouvelle information ont été exclus de la suite de l'analyse. Parmi les 6 cas restants, on retrouve un cas médicalement significatif de bronchite apparu à J7 de la vaccination et 5 cas d'erreurs : 4 erreurs de prescription (dont 2 interceptées) et une erreur de reconstitution n'ayant pas donné lieu à une administration.

Ces 6 cas, dont seul 1 décrit un effet indésirable, grave, ne soulèvent pas de signal de sécurité potentiel. Le cas de bronchite, dont le lien avec la vaccination n'est pas étayé ici, ne fait écho à aucune préoccupation du suivi international ou disproportion observée dans Vigibase. Bien que peu nombreux, les cas d'erreurs de prescription semblent refléter une certaine confusion quant à la nécessité de revacciner, les quatre erreurs de prescription relevant des mentions de « à faire chaque année avec le vaccin contre la grippe ». Cette confusion semble entretenue par la périodicité de la campagne de vaccination qui se superpose à celle de la grippe saisonnière / COVID 19 et la communication qui l'entoure. Il s'agit d'un point d'intérêt à prendre en considération.

Concernant le vaccin mRESVIA, celui-ci n'a pas fait l'objet de cas de pharmacovigilance en France au cours de la période d'intérêt.

Conclusions

A l'issue de la campagne de vaccination 2025-2026 contre le VRS, il n'y a pas, avec les vaccins AREXVY ou ABRYSV0, d'élément de sécurité émanant des cas rapportés en France de nature à remettre en question le bénéfice de la vaccination dans les populations concernées respectives.

Cependant, pour ABRYSV0, on note toujours un nombre relativement important de troubles du travail qui, bien que les études de pharmacoépidémiologie soient rassurantes, méritent d'être surveillés de même que les événements de mortinatalité. Par ailleurs un grand nombre de cas d'inefficacité vaccinale interrogent du fait notamment de vaccinations, dans nombre de cas, proches du terme. Des cas de paralysies faciales rapportées sur la période incitent à surveiller cet effet.

Les expositions professionnelles restent nombreuses sur cette période ; potentiellement responsables de sous-dosages elles nécessitent une surveillance renforcée et sans doute d'investiguer plus avant les problèmes divers liés à la préparation qui sont bien souvent relevés être à l'origine de ces expositions.

On relève par ailleurs toujours un signal potentiel, compte-tenu des populations concernées, quant aux erreurs médicamenteuses qui traduisaient sur cette période la méconnaissance persistante des populations ciblées par ce vaccin avec des administrations à des nouveau-nés/ nourrissons et à des termes inadéquats de grossesse ; une communication multimodale a été mise en place depuis fin 2025, dont il serait intéressant d'en mesurer l'impact. Un rappel lors de l'initiation de la prochaine campagne de vaccination quant à la place de ces vaccins pourrait être l'occasion d'évoquer l'absence de revaccination annuelle recommandée à ce jour compte-tenu des confusions relevées également avec AREXVY.

Concernant mRESVIA, celui-ci ayant été mis à disposition tardivement, aucun cas de pharmacovigilance n'a été recueilli sur le territoire national au cours de la période d'intérêt.

Compte-tenu de ces éléments, du caractère récent de ces vaccins dont les indications AMM ont été étendues et des particularités des populations cibles, le CRPV propose la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance de ces vaccins.

Discussions du CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- La surveillance des risques spécifiques à la grossesse (Abrysvo). Les complications du travail ont été évoquées, notamment les accouchements prématurés, les menaces d'accouchement prématuré (MAP) et les événements de mortinatalité sous Abrysvo. Les études de pharmacoépidémiologie se montrent rassurantes et ne mettent pas en évidence d'augmentation significative du risque de naissance prématurée dans le cadre de son utilisation entre 32 et 36 SA, toutefois une surveillance renforcée sur ces effets devra être poursuivie. Le comité note également plusieurs cas d'inefficacité vaccinale (29 cas de bronchiolites chez les nourrissons), souvent corrélés à des administrations maternelles très proches du terme, ce qui interroge sur le délai nécessaire à l'acquisition d'une immunité transplacentaire efficace ;
- Les signaux d'intérêts. Concernant les paralysies faciales périphériques (3 cas enregistrés en France sur la période), le comité estime que les éléments actuels

sont insuffisants pour caractériser un signal. Néanmoins, cet effet indésirable, listé dans le RCP du vaccin mResvia, fait l'objet d'une disproportion statistique de notifications au niveau international. Le comité s'accorde sur la nécessité de maintenir une surveillance étroite ;

- Les erreurs médicamenteuses et les outils de sécurisation. Le nombre d'erreurs médicamenteuses (38 cas d'erreurs avérées sur 96 problématiques d'utilisation) reste élevé et stable par rapport à la campagne précédente, témoignant d'une méconnaissance persistante de la population cible (administrations directes et erronées à des nouveau-nés au lieu de la mère, non-respect des termes de grossesse, etc.). Pour y remédier, des outils de réduction des risques ont été déployés (fiche d'alerte ANSM de novembre 2025, modification des packagings et libellés, ajout dans le carnet de grossesse et dans le carnet de santé lors de la prochaine édition, communication aux différents conseils de l'ordre et partie prenantes). Le comité souligne également des disparités régionales : les modifications relatives aux vaccins et à l'anticorps (nirsevimab) n'ont pas été intégrées de manière homogène dans les déclinaisons des carnets de grossesse, ce qui nuit à l'efficacité de ces outils de prévention ;
- La stratégie vaccinale et le risque de confusion sur la revaccination (AREXVY). Bien que le profil de sécurité d'AREXVY soit jugé satisfaisant, les quelques cas d'effets indésirables rapportés mettent en évidence des erreurs systématiques de prescription. Des professionnels de santé tendent à prescrire une revaccination annuelle en l'assimilant à tort aux campagnes de rappel de la grippe saisonnière ou du COVID-19, alors qu'aucune revaccination n'est recommandée à ce jour ;
- Les axes de communication. Le comité insiste sur la nécessité d'adapter les axes de communication selon la cible. Pour le grand public et les parents, la terminologie doit être vulgarisée : le terme « bronchiolite » est bien mieux intégré et identifié comme une préoccupation concrète que l'acronyme « VRS ». Pour les professionnels de santé, les actions doivent cibler les modalités précises d'utilisation, les populations cibles et les difficultés techniques de manipulation ou de préparation qui génèrent des expositions professionnelles et des risques de sous-dosage.

Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et en faveur de la poursuite de l'enquête de PV des vaccins contre le VRS. Ils sont également en faveur d'une sensibilisation annuelle des professionnels de santé sur le risque d'erreur médicamenteuse.

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux traitements utilisés contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

Laboratoire(s)

Pfizer

Direction produit concernée	DMM2
Expert(s)	CRPV de Nice

Présentation du dossier

Introduction

Ce 3ème rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne le nirsévimab, Beyfortus®, un anticorps monoclonal dirigé contre le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) mis à disposition en France en septembre 2023. Il est indiqué chez les nouveau-nés et les nourrissons durant leur 1ère saison épidémique à raison d'une administration unique de 50mg pour les nourrissons <5kg ou de 100mg pour ceux ≥5kg. Une extension d'indication a été octroyée en 2024 pour les enfants vulnérables vis-à-vis du VRS durant leur 2ème saison épidémique avec une seconde dose unique de 200mg. Il fait donc partie de la classe des anticorps monoclonaux antiviraux. Etant donné son caractère innovant, la population concernée et la campagne d'immunisation mise en place sur le territoire, il a été décidé l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance dès 2023, couvrant la totalité des informations de pharmacovigilance pouvant survenir sur le territoire national. L'évaluation des données de pharmacovigilance sur la 1ère année de suivi a permis d'identifier 3 signaux potentiels de pharmacovigilance : affections respiratoires (type dyspnée, désaturation, pause respiratoire) et affections systémiques (type syndrome grippal, baisse de prise alimentaire, hypotonie) et un signal potentiel d'accident vasculaire cérébral suite à la notification d'un cas isolé. Dans ce contexte, il a été décidé de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance sur une évaluation de l'ensemble des données, avec toutefois un allègement de l'évaluation des observations de bronchiolites à VRS, restreinte aux cas les plus sévères ou d'intérêt (résistances, exacerbations), compte-tenu des limites de leur évaluation en notification spontanée.

Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, l'ensemble des observations de pharmacovigilance de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et du Laboratoire exploitant transmises entre le 01/03/2025 et le 28/02/2026 ont été évaluées :

- les cas graves et non graves (une requête hebdomadaire était effectuée) de la BNPV comprenant les cas marquants, les cas de mésusages, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable.
- Les cas graves ou non graves du Laboratoire exploitant
- Les données du PSUR et variations éventuelles
- Les données de la Détection Automatisée de 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 des essais cliniques

Les données analysées ont été évaluées également au regard de l'évaluation effectuée sur les deux années précédentes.

Principaux résultats et discussion

Un total de 215 cas (451 dont 259 évènements indésirables graves) dont 91 graves a été analysé ; 93 cas BNPV dont 61 graves et 122 cas laboratoire dont 30 graves. Une très grande majorité de cas (113/215, 52.6%) concerne des bronchiolites à VRS, de gravité variable suivant les cas mais sans évolution fatale. Il n'y a pas de facteur de risque identifié dans les cas déclarés, ni de donnée pouvant suggérer l'émergence d'une résistance ou d'anticorps exacerbant la bronchiolite. Les données d'études en vie réelle, nationale comme internationale, confirment l'efficacité de ce traitement aux échelons individuel, populationnel et de système de santé. Il n'y a pas eu de cas de mort subite ou de décès rapporté sur la période de suivi. Il n'y a pas de nouveau cas venant renforcer un signal de pharmacovigilance précédemment identifiés : AVC, apnée / bradypnée ou hypotonie hyporéactivité. A noter un nouveau cas d'AVC en données ad'hoc. Il n'a pas été rapporté de réaction d'hypersensibilité avec critère de sévérité, que ce soit suite à une première administration ou en lien avec la réexposition en seconde saison épidémique.

Parmi les autres observations analysées, des réactions attendues au site d'injection et des réactions cutanées ont à nouveau été rapportées. Enfin, encore de nombreux cas décrivent des situations d'erreurs médicamenteuses diverses pouvant être le reflet de la multiplicité des situations (doses différentes suivant le poids et la saison épidémique, déploiement de la vaccination contre le VRS chez la femme enceinte), mais sans conséquence clinique dans la plupart d'entre eux. Un déploiement d'outils pouvant contribuer à diminuer les erreurs médicamenteuses a été effectué récemment ; il n'est pas encore possible de pouvoir en apprécier leur impact.

Conclusions

Il ne ressort pas de l'analyse de cette 3ème période d'enquête nationale de pharmacovigilance de nouveau signal ou de préoccupation majeure de pharmacovigilance. En l'absence de nouveau cas, les signaux initialement identifiés ne sont pas renforcés. Le signal d'AVC devrait néanmoins continuer à être surveillé sans que ce risque ne soit pour autant confirmé. Les données internationales semblent superposables avec ce qui est rapporté dans cette enquête nationale de pharmacovigilance : de nombreux cas d'erreurs médicamenteuses sans critère de sévérité, des bronchiolites à VRS sans cas fatal, sans donnée pouvant suggérer des résistances virales ou des anticorps exacerbant une bronchiolite.

Il persiste donc des situations d'erreurs médicamenteuses, avec la mise à disposition de nouvelles stratégies préventives contre le VRS, susceptibles d'apporter de nouvelles confusions et situations d'erreurs entre traitements. Par ailleurs, le recul est insuffisant à ce jour pour estimer l'impact du déploiement récent des outils de minimisation du risque. Enfin, le signal sur un risque d'AVC reste potentiel sans être confirmé et nécessite d'être suivi. Nous proposons donc une poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Discussions du CSP

Les principales discussions ont porté sur :

- Les signaux de sécurité. Le CRPV rapporteur a mentionné le maintien du signal potentiel d'accident vasculaire cérébral (AVC), suite à l'identification d'un nouveau cas en dehors de la période d'étude, après le gel des données pour cette analyse, portant le total à deux cas rapportés sur trois ans pour environ 860 000 enfants exposés. En l'absence de série de cas, ce risque reste potentiel et non confirmé, mais justifie le maintien d'une surveillance. De plus, aucun élément nouveau n'est venu renforcer les autres signaux initialement identifiés lors du rapport précédent (apnées/bradypnées, hypotonie-hyporéactivité) ;
- Les données de réactogénicité et le risque anaphylactique. Le profil général de sécurité d'emploi est rassurant : aucune réaction d'hypersensibilité immédiate avec critère de sévérité n'a été rapportée, y compris chez les enfants réexposés à une seconde dose au cours de leur deuxième saison épidémique. Néanmoins, dans le cadre du dernier rapport européen d'évaluation (PSUSA), des commentaires et analyses spécifiques ont été initiés concernant de potentiels cas internationaux de réactions anaphylactiques, un point qui restera sous surveillance ;
- Les cas d'erreurs médicamenteuses (EM). Comme pour le précédent dossier, le comité relève la persistance de nombreuses erreurs médicamenteuses (91 cas sur la période), bien que la quasi-totalité soit restée sans conséquence clinique pour les nourrissons. Ces erreurs reflètent la confusion par les professionnels de santé concernant le schéma d'administration (posologies différentes selon le poids et la saisonnalité) ainsi que la confusion entre l'anticorps monoclonal et les vaccins utilisés contre le VRS, entre autres liée à la concomitance des deux stratégies thérapeutiques (confusion entre l'immunisation passive par BEYFORTUS à administrer au nourrisson et l'immunisation active par ABRYSSVO à administrer à la femme enceinte afin de protéger son nourrisson). Des mesures de communication ont d'ores et déjà été déployées en France lors de la dernière campagne d'utilisation du BETFORTUS et des vaccins contre le VRS. Afin de réduire le risque d'erreurs médicamenteuses, cela sera reconduit pour la prochaine campagne. A ce stade, le recul est encore jugé insuffisant pour mesurer l'impact réel de ces outils de réduction des risques récemment déployés en France.

Conclusions du CSP

Les membres sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et en faveur de la poursuite de l'enquête de PV et d'une resensibilisation annuelle des PS sur le risque EM.

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux médicaments antiviraux utilisés dans le traitement des patients infectés par le virus Monkeypox

Laboratoire(s)

SIGA

Direction produit concernée	DMM2
Expert(s)	CRPV de Poitiers

Présentation du dossier

Introduction

Ce second rapport concerne le técovirimat, un antiviral dirigé contre la protéine VP37, enveloppe hautement conservée des orthopoxvirus. Il a bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne sous « circonstances exceptionnelles » en janvier 2022 pour le traitement de la variole simienne. Dans ce contexte et compte-tenu des données de sécurité limitées chez l'Homme, un dispositif de surveillance renforcée des effets indésirables a été mis en place par l'ANSM à partir du 31 mai 2022.

Lors de la présentation en CSP pharmaco-surveillance et bon usage – formation retreinte expertise et bon usage du 30 avril 2024, il a été indiqué que les 4 cas analysés n'apportaient aucun nouvel élément relatif au profil de sécurité du técovirimat qui semblait favorable et dominé par la survenue d'effets indésirables non graves. Les données internationales ont indiqué que les cas d'inefficacité/résistance, notamment dans la population immunodéprimée, étaient à surveiller dans l'attente des résultats des essais cliniques. Un rapport intermédiaire transmis le 13/02/2025, sur les données de pharmacovigilance de la période 01/01/2024 au 31/12/2024, n'avait mis en évidence aucun signal potentiel.

Ce second rapport, dont l'objectif était de surveiller le profil de sécurité d'emploi du técovirimat, présente les données de pharmacovigilance cumulées sur la période 2024-2025.

Note importante, l'Agence Européenne du Médicament a recommandé en mars 2026 de restreindre l'usage du técovirimat qui ne devra plus être utilisé dans le traitement des patients infectés par le virus mpox faute de preuves d'efficacité clinique suffisantes.

Méthodes

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance couvrant la période du 01/01/2024 au 31/12/2025, 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, 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, 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) ;

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 des essais cliniques.

Principaux résultats et discussion

Au total, le CRPV rapporteur a reçu 1 cas transmis par le laboratoire qui a été exclu car correspondant à une forme galénique du técovirimat non disponible en France. Faute de nouveaux cas recensés au plan national, le profil de sécurité n'a pas pu être évalué sur la base de ces seules données. Cette absence de notifications doit toutefois être mise en perspective avec l'utilisation limitée du médicament, corrélée à la cinétique de l'épidémie. Néanmoins, l'analyse des données internationales (PSUR, littérature et VigiBase) ne montre aucun signal de pharmacovigilance. Elle souligne toutefois des risques de résistance chez les immunodéprimés et une moindre exposition au técovirimat chez les patients VIH sous certains traitements antirétroviraux.

Conclusions

Compte tenu de l'absence de preuve d'efficacité dans la variole simienne, de la révision de son indication par l'EMA et de la faible circulation actuelle du virus en France, l'expert rapporteur propose la clôture de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

Discussions du CSP

Les principales discussions ont porté sur la réévaluation du rapport bénéfice-risque et l'avis de l'EMA. Le comité a pris acte de la recommandation majeure émise par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en mars 2026, visant à restreindre l'usage du técovirimat. En effet, dans le cadre de l'utilisation contre le mpox, les derniers essais cliniques du tecovirimat n'ayant pas apporté de preuves d'efficacité clinique suffisantes, la molécule ne doit plus être utilisée dans le traitement des patients infectés par le virus mpox. Cependant, le tecovirimat reste autorisé dans le traitement de la variole et de la vaccine (cowpox). Il est à noter que les vaccins restent disponibles et recommandés dans la stratégie globale de prévention contre le virus mpox.

Conclusions du CSP

Les membres du CSP sont en faveur de la fermeture de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

