Compte-rendu

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : Gestion du signal
Personne en charge : Evelyne PIERRON (modérateur : Irène BIDAULT)

Comité Scientifique Permanent « Pharmaco-Surveillance et Bon Usage »
Formation restreinte SIGNAL
Séance du 22/09/2026

Ordre du jour

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

Membres et autres participants

Nom des participants	Statut	Présent sur site	Présent visio	Absent/ excusé
AUFFRET Marine	Membre titulaire	☐	☒	☐
BELLET Florelle	Membre titulaire	☐	☐	☒
CHENAF Chouki	Membre suppléant	☐	☒	☐
DUBOURDIEU Jean-Louis	Membre titulaire	☐	☒	☐
FEDRIZZI Sophie	Membre suppléant	☐	☐	☒
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre titulaire	☐	☒	☐
JANTZEM Hélène	Membre suppléant	☐	☒	☐
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre titulaire	☐	☒	☐
LACOIN François	Membre titulaire	☐	☒	☐
LAGARCE Laurence	Membre titulaire	☐	☐	☒
LAROCHE Marie-Laure	Membre suppléant	☐	☐	☒
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre suppléant	☐	☒	☐
LEPELLEY Marion	Membre suppléant	☐	☐	☒
PINEL Sylvine	Membre titulaire	☐	☐	☒
ROCHER Fanny	Membre titulaire	☐	☒	☐
TEINTURIER Nathalie	Membre titulaire	☐	☒	☐
THOMAS Laure	Membre titulaire	☐	☒	☐
YELEHE-OKOUMA Mélissa	Membre suppléant	☐	☐	☒

Participants ANSM

Nom des participants	Statut	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
BENKEBIL Mehdi	Directeur SURV	☒	☐	☐
POROKHOV Béatrice	Conseillère auprès de la direction SURV	☐	☒	☐
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle SURV / SIGNAL	☒	☐	☐
BACHA Sabrina	Evaluatrice SURV / SIGNAL	☒	☐	☐
BIDAULT Irène	Evaluatrice SURV / SIGNAL	☒	☐	☐
CALLOT Delphine	Evaluatrice SURV / SIGNAL	☒	☐	☐
EMERY-MOREL Frédérique	Cheffe de Projet RS SURV / SIGNAL	☒	☐	☐
PAGE Annabelle	Référente SURV / SECURISATION	☐	☒	☐
TONNAY Véronique	Référente SURV / SECURISATION	☒	☐	☐
JACQUOT Baptiste	Evaluateur SURV / PILOTAGE	☐	☒	☐
NAISSANT Gwladys	Cheffe de pôle DMM1 / ONCO	☐	☒	☐
BRETON Emilie	Evaluatrice DMM1 / ONCO	☐	☒	☐
AIT-LBACHA Hicham	Chef de pôle DMM2 / MIE	☐	☒	☐
BENDAHOU Sarah	Evaluatrice DMM2 / MIE	☐	☒	☐

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, signale la situation de conflits d’intérêts suivantes :

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d’aide à l’analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
12931	Jean-Louis DUBOURDIEU	Direction d'activités qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence : laboratoire	2	En cours	Sorti ☒ Absent ☐ Présent ☐

Dossiers

LORVIQUA (lorlatinib)

Épanchement péricardique

Numéro/type	**12931/SRM**
Laboratoire(s)	**PFIZER - PARIS**
Direction produit concernée	**DMM 1-POLE 1-ONCO**

Présentation du dossier

Patiente suivie pour un adénocarcinome pulmonaire non à petites cellules ALK réarrangé d'emblée métastatique, traitée initialement par alectinib avec plusieurs atteintes secondaires du système nerveux central ayant nécessité des radiothérapies stéréotaxiques.
Une nouvelle progression avec atteinte intra-médullaire a conduit à l'introduction du lorlatinib à la dose de 75 mg en seconde ligne, associée secondairement à une radiothérapie médullaire.
Sous lorlatinib, la patiente a présenté des œdèmes des membres inférieurs évoquant un syndrome d'hyperperméabilité capillaire. Puis après environ un an et demi de traitement, une altération progressive de l'état général avec dyspnée et asthénie ont été observées. L'imagerie a mis en évidence un épanchement péricardique de moyenne abondance associé à un discret épanchement pleural droit.
Dans ce contexte, une toxicité liée au lorlatinib a été suspectée. Le traitement a été temporairement interrompu, puis repris à dose réduite (50 mg au lieu de 75 mg), associé à un traitement anti-inflammatoire (aspirine et colchicine), sans ponction avec analyse cytologique, ni bilan infectieux.
Le suivi échocardiographique et scanographique a montré une bonne évolution avec régression de l'épanchement péricardique et stabilité des épanchements pleuraux. Cliniquement, une amélioration a été notée malgré la persistance de douleurs basi-thoraciques postérieures. L'évolution est globalement favorable sous réduction de posologie du lorlatinib et traitement anti-inflammatoire.

Discussion

En plus du cas marquant, on retrouve 6 cas d'épanchement péricardique dans la BNPV (associé à un épanchement pleural dans 5 cas), 54 cas dans Vigilyze avec une disproportionnalité et 5 cas publiés.
Il est souligné un biais possible d'indication, le cancer du poumon non à petites cellules pouvant par lui-même être à l'origine d'épanchements pleuraux et péricardiques rendant difficile l'interprétation d'une disproportionnalité dans les bases de données de pharmacovigilance.
Il est proposé de discuter de l'intérêt de prévoir une analyse clinique des cas d'épanchements péricardiques en particulier.

Le cas marquant appelle les commentaires suivants :

- Le délai de survenue, 18 mois, même si il n'est pas considéré comme incompatible, est peu évocateur d'une relation de causalité ;
- Des étiologies alternatives telles qu'une cause néoplasique ou infectieuse n'ont pas été éliminées.

L'analyse des 6 cas issus de la BNPV n'identifie pas de cas d'intérêt.

L'analyse cumulative des événements d'épanchements pleuraux rapportés avec le lorlatinib, présentée dans le dernier PSUR, n'a pas permis de conclure à une relation de causalité.

Dans ce contexte il est estimé que les données sont insuffisantes à ce stade pour demander une revue des cas d'épanchments péricardiques avec le lorlatinib dans le prochain PSUR via un commentaire (soumission Novembre 2026).

Les ITK anti-ALK étant connus pour donner des œdèmes du fait d'une augmentation de la perméabilité capillaire, ce qui pourrait aussi expliquer la survenue d'épanchement des séreuses comme au niveau du péricarde ou de la plèvre, il est proposé de sensibiliser les CRPVs à cette problématique et de les inciter à déclarer comme cas marquants les nouveaux cas d'épanchements péricardiques / pleuraux rapportés avec cette classe thérapeutique.

Conclusions du CSP

- Actualiser le cas pour récupérer les informations manquantes et suivre l'évolution.
- Revoir dans le prochain PSUR si il y a une discussion sur les cas d'épanchement péricardique.

L'avis est adopté à l'unanimité.

DAPTOMYCINE ACCORD 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion (daptomycine)

Insuffisance hépatique - Insuffisance rénale aiguë

Numéro/type	**12900/SRI**
Laboratoire(s)	**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS - LILLE**
Direction produit concernée	**DMM 2-POLE 4-MIE**

Présentation du dossier

Patient de plus de 80 ans traité par daptomycine pour endocardite sur TAVI à Enterococcus faecalis (TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation : implantation d'une valve aortique par voie percutanée). Le patient a reçu une première ligne de traitement par ceftriaxone et amoxicilline arrêtés du fait de la survenue d'une cristallurie d'évolution favorable.
Relai par la daptomycine et environ 18 jours après, apparition de troubles digestifs révélant une insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale aiguë, sans rhabdomyolyse. Le bilan biologique montre une élévation des transaminases à 50 N avec un TP à 30% ainsi qu'un débit de filtration glomérulaire (DFG) à 20 ml/min. Les sérologies virales réalisées sont négatives et les étiologies auto-immunes ont été écartées. L'échographie des voies pyelocalicielles ne montre pas de dilatation.
On constate une amélioration initiale de la fonction hépato-rénale à l'arrêt de la daptomycine.
On a ensuite observé une dégradation hépatique secondaire, avec une évolution vers le décès sur causes multifactorielles, dans un contexte de reprise infectieuse associée.

Discussion

Dans le cadre du suivi du risque important identifié « d' hépatotoxicité sévère » dans le dernier PSUR soumis en 2024, 45 cas ont été identifiés dans la base de pharmacovigilance du laboratoire sans cas d'évolution fatale et avec identification de causes multiples. Il a été conclu que la toxicité hépatique n'était pas imputable uniquement au médicament. Une prochaine évaluation de ce risque est prévue dans le prochain PSUR en 2029.
Le cas présenté est d'évolution fatale, avec une chronologie évocatrice : délai de survenue évocateur et évolution initiale favorable à l'arrêt.
Discussion sur la possibilité de revoir ce signal sans attendre 2029.
Le RCP mentionne seulement sous le chapitre des affections hépato-biliaires l'atteinte biologique avec la mention suivante : "*tests de la fonction hépatique anormaux (augmentation des alanine aminotransférases (ALAT), aspartate aminotransférases (ASAT) ou des phosphatases alcalines (PAL))".* En note du bas de tableau il est indiqué : "*dans certains cas de myopathie s'accompagnant d'une augmentation des CPK et de*

symptômes musculaires, les patients présentaient également des taux de transaminases élevés".
Une nouvelle requête dans EudraVigilance des cas d'atteinte hépatique sévère depuis l'évaluation du PSUR retrouve de nouveaux cas (48) dont 3 d'issue fatale pour lesquels le médicament a pu contribuer mais qui n'est pas la seule étiologie possible : un cas de décompensation cardiaque avec hémorragie digestive chez un sujet âgé, un cas de décompensation cardiaque chez un patient anorexique ayant un cancer digestif et un autre cas d'hémorragie gastro-intestinale. La question a été posée sur la normalité du bilan d'hémostase pour ces 2 cas d'hémorragie.
Il est proposé de compléter l'évaluation de ces nouveaux cas notifiés depuis le dernier PSUR, de vérifier si les modifications biologiques (notamment CPK) pourraient être en lien avec une atteinte musculaire, de préciser le rôle éventuel du médicament pour les cas de décès identifiés. Au vu de cette analyse, il sera possible de rediscuter des modalités de remontée d'un signal au niveau européen le cas échéant.
Un des membres a posé la question de la raison pour laquelle la mention de l'absence de démonstration d'efficacité chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ne soit pas traduite dans les indications.
POST REUNION : D'après le RCP de Cubici (daptomycine), il faut distinguer les indications selon le germe concerné (Staphylococcus aureus ou entérocoques), l'âge et selon qu'il s'agit d'une endocardite du cœur droit ou du cœur gauche ; il y a une indication pour les "endocardites infectieuses du cœur droit due à Staphylococcus aureus", qui "doit tenir compte de la sensibilité bactérienne de l'organisme et de l'avis d'expert". La mise en garde mentionne que les " données cliniques sur l'utilisation de Cubicin pour le traitement des EID dûes à Staphylococcus aureus sont limitées à 19 patients adultes et que pour les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, les données de sécurité et efficacité n'ont pas été établies".
En revanche, "l'efficacité de la daptomycine chez les patients présentant une infection sur valve prothétique ou présentant une endocardite infectieuse du cœur gauche dues à Staphylococcus aureus, n'a pas été démontrée".
Pour les infections à entérocoques, il y a une mise en garde qui précise que « les preuves pour pouvoir conclure à la possible efficacité clinique de Cubicin dans les infections à entérocoques incluant Enterococcus faecalis et Enterococcus faecium sont insuffisantes».
Le cas marquant présenté concernait une infection à entérocoques (endocardite à TAVI à Enterococcus faecalis) et peut être donc considéré comme une utilisation hors AMM de la daptomycine.

Conclusions du CSP

- Compléter l'évaluation des cas identifiés depuis la dernière analyse faite en 2025 dans le PSUR pour permettre de faire la part entre les cas de cytolyse hépatique exclusive et les cas d'atteintes musculaires (rhabdomyolyse).
- Prendre l'avis d'un hépatologue sur ces cas pour pouvoir rediscuter des modalités de prise en compte avant 2029 pour un éventuel signal qui permettrait de compléter l'information du RCP sur le risque hépatique sévère.

L'avis est adopté à l'unanimité.

Questions diverses

Retour d'informations sur les différentes communications publiées sur le site de l'ansm et en lien avec des cas marquants discutés en séance :

- Erreur médicamenteuse marquante avec SIKLOS (hydroxycarbamide/hydroxyurée) : confusion entre la forme dosée à 100 mg avec la forme dosée à 1 000 mg avec le risque de pancytopénie : https://ansm.sante.fr/actualites/confusion-entre-siklos-100-mg-et-siklos-1000-mg-lansm-appelle-a-la-vigilance-lors-de-la-delivrance-en-pharmacie
- Le retrait de l'AMM de l'avacopan TAVNEOS a été effectif dans l'union européenne le 4 août 2026 avec retrait des lots : Actualité - Retrait de l'AMM de Tavneos (avacopan) : ce médicament ne peut plus être prescrit ni délivré - ANSM
- Publication de l'étude EPIPHARE relative au risque de méningiome associée à la prise de desogestrel et d'etonogestrel et des nouvelles recommandations : https://ansm.sante.fr/actualites/contraception-a-base-de-**desogestrel-et-etonogestrel**-les-notices-evoluent-pour-mieux-informer-sur-le-risque-rare-de-**meningiome**
  - Un membre a fait remarquer l'intérêt qu'il y aurait eu de préciser que ces substances entrainent un risque d'augmentation de volume du méningiome plutôt que la survenue de novo d'un méningiome. Plusieurs membres ont mentionné avoir reçu des appels de patientes très inquiètes du fait du caractère alarmiste de la communication et qui voulait arrêter immédiatement leur contraception.
- Mise à jour de la communication sur le bon usage des collyres en particulier sur la posologie à respecter selon l'âge, la manière de l'administrer et le délai à respecter entre 2 prises pour éviter les erreurs médicamenteuses avec surdosage : https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-en-**collyres-bien-les-prescrire**-pour-preserver-les-stocks-disponibles
- Communication sur le risque grave de confusion entre des solutions antiseptiques à usage local et d'anesthésiques pouvant entrainer des atteintes neurologiques sévères suite à une injection accidentelle de l'antiseptique. : https://ansm.sante.fr/actualites/**confusion-entre-solutions-incolores-dantiseptiques-et-danesthesiques**-une-erreur-qui-peut-etre-evitee

Suivi de dossiers :

Usage non conforme de l'eau oxygénée : Nous avons informé les CNP concernés de chirurgies, de gynécologie et d'urologie du risque grave lié au mésusage de l'eau oxygénée (solution de peroxyde d'hydrogène) en irrigation de cavités closes ou semi-closes, sur des plaies très vascularisées ou sous pansement occlusif. Des cas d'embolie gazeuse, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés dans ce contexte. Ces effets résultent de la formation et de la diffusion de bulles d'oxygène et peuvent survenir même après l'utilisation de faibles quantités d'eau oxygénée. Les CRPV en ont aussi été informés afin de relayer cette information auprès des services susceptibles d'utiliser ce produit et, si jugé pertinent, de la diffuser également via vos supports d'information habituels (bulletins, revues ou communications des CRPV).

Flebogamma (immunoglobuline humaine normale) : lors du CSP d'avril 2026, nous avions réalisé un retour d'information suite à la remontée de cas de manifestations immunoallergiques graves en fin de perfusion de Flebogamma qui avait conduit à un retrait de lot. Les investigations se sont poursuivies.
Depuis ce retrait, est survenue une nouvelle augmentation du nombre de cas à partir de mi-août.
L'ANSM a prévu le plan d'action suivant :

- A titre de précaution, depuis le 18/09, le retrait de 3 lots dont 1 qui a déjà fait l'objet d'un retrait au niveau d'un autre pays européen.

- Mise en place d’une expertise de pharmacovigilance sur les cas rapportés afin de comparer leur profil à ce qui est habituellement attendu avec les Ig. Une experte en allergologie est en appui pour cette expertise.
- Le suivi renforcé des cas enregistrés dans la BNPV se poursuit.
- Nous avons également demandé au laboratoire Grifols de maintenir sous surveillance les lots commercialisés en France et de poursuivre les investigations.
- L’EMA a été informée afin que des investigations soient menées au niveau européen.
- Les parties prenantes (professionnels de santé et associations de patients) ont été informées.
- Le recul sur le profil de sécurité de ce produit est important (commercialisé depuis 2014).

A ce jour, aucun défaut qualité n’a été identifié. Les causes ne sont pas identifiées. La surveillance et 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)
CM :	Cas marquant
CMDh :	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (à l'EMA).
CNOP :	Consile 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 : (EVDAS)	Détection automatisée du signal dans la base EudraVigilance
FDA :	Food and Drug Administration
GIS EPI-PHAR:	Groupement d'intérêt publique 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
Vigilyze :	Base internationale de pharmacovigilance pilotée par l'OMS