

Direction de la surveillance  
Pôle pilotage  
Personne en charge : B. Jacquot

### Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 30 janvier 2024

#### Ordre du jour

##### Programme de séance

	Sujets abordés	Action
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêts	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Enquête relative aux infections bactériennes graves à streptocoque rapportées avec l'ibuprofène, le kétoprofène ou le fénoprofène	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Point divers</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent à l'ANSM	Présent en visio- conférence	Excusé
<b>Membres</b>				
AUFFRET Marine	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERDAI Driss	Membre Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHENAF Chouki	Membre CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DRICI Milou-Daniel	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FEDRIZZI Sophie	Membre CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GERARD Alexandre	Membre Expert	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JANTZEM Hélène	Membre CRPV (suppléant)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE-BERA Annie-Pierre	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre CRPV (suppléant) et experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre CRPV (suppléant)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEPELLEY Marion	Membre CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PELE DEDIEU Gérard	Représentant d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Représentante d'association des usagers du système de santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Membre CRPV (titulaire)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YELEHE Mélissa	Membre CRPV (suppléant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ZAMY Michèle	Membre Expert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Experts</b>				
FAILLIE Jean-Luc	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MICALLEF Joëlle	Experte ponctuelle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FAIDI Souad	Chargée de mission	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RESSAM Fettouma-Sanaa	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VIAL Thierry	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle pilotage</b>				
JACQUOT Baptiste	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle sécurisation</b>				
ALLUE Delphine	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERARD Claire	Cheffe de pôle / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIOT Sylvain	Référent	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent à l'ANSM	Présent en visio-conférence	Excusé
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Référente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Pôle gestion du signal</b>				
BIENVENUE Jean-Baptiste	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRON Evelyne	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Cellule grossesse</b>				
VITTAZ Emilie	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 1</b>				
<b>Pôle 5 : Endocrinologie (diabétologie), gynéco-obstétrique, urologie, allergologie, pneumologie, ORL</b>				
PERSONNE Stéphane	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DIRECTION MEDICALE MEDICAMENT 2</b>				
<b>Pôle 2 : Antalgie, anesthésie, médicaments des addictions, rhumatologie</b>				
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HABIB-HANAWY Dina	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PORNIN Alice	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Introduction

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

### 1.2. 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, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.1	PORHOKOV Béatrice	Proches parents ayant des activités ou des intérêts financiers avec le laboratoire Sanofi	2	01/10/1999 à aujourd'hui	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.1	PELLEGRINO ARONICA Audrey	Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire Opella Healthcare (>10000 euros sur les 2 dernières années)	2	01/01/2022 au 31/12/2023	Sorti <input checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
2.2	PELLEGRINO ARONICA Audrey	Responsabilité dans une structure financée par le laboratoire Lilly (≤10000 euros sur les 5 dernières années)	1	01/01/2020 au 31/12/2020	Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

## Dossiers

### Nom du dossier : Enquête relative aux infections bactériennes graves à streptocoque rapportées avec l'ibuprofène, le kétoprofène ou le fénoprofène

Laboratoires	Aguettant, Arrow, B.Braun, Benta, Biogaran, Chemineau, Cristers, Ever Valinject, EG, Etypharm, Evolpharm, GSK, Laboratoire des Réalisations Thérapeutiques ELERTE, Medisol, Menarini, Opella, Pierre Fabre, Reckitt, Teva, Sandoz, Sanofi, Sun, Teva, Sciencex UPSA, Urgo, Viatrix, Zambon, Zentiva, Zydus
Direction médicale médicament concernée	DMM 2
Experts	CRPV de Tours et de Marseille

## Présentation du dossier

### Introduction

En 2019, le troisième rapport de pharmacovigilance sur le risque majoré d'infection grave avec les AINS utilisés dans la fièvre et la douleur non rhumatologique avait conclu que les cas rapportés associés aux données pharmaco-épidémiologiques étaient en faveur du rôle aggravant de l'ibuprofène (et probablement du kétoprofène) dans certaines infections bactériennes débutantes cutanées ou pulmonaires à streptocoque pyogènes ou à pneumocoque, ce qui avait conduit à un signal européen (EPITT 19415, avril 2019). Le PRAC a alors demandé (avril 2020) une mise à jour de l'information produit des spécialités à base d'ibuprofène et de kétoprofène précisant seulement qu'ils pouvaient masquer les signes d'infection et retarder la prise en charge pouvant entraîner l'aggravation d'une infection.

En parallèle, l'ANSM a réalisé plusieurs actions et communications en 2019 (point d'information et retrait des spécialités à base d'ibuprofène de la liste des médicaments à médication officinale, suppression de la mise à disposition en accès direct en officine) et en 2020 (communication sur les modifications de l'information produit suite aux conclusions du PRAC). En avril 2023, 4 cas pédiatriques remontés selon la procédure des cas marquants, dont 3 décès d'infection grave à streptocoque A avec prise d'ibuprofène dans les 48h précédentes, ont conduit l'ANSM à faire une nouvelle communication et une mise à jour de l'enquête de pharmacovigilance a été décidée, en la ciblant sur le risque d'aggravation des infections streptococciques (streptocoques A et B, pneumocoque), germes pour lesquels les arguments notamment expérimentaux (mécanismes et études expérimentales animales) sont les plus contributifs.

L'objectif de ce nouveau rapport est de refaire le point sur le rôle favorisant de la prise d'ibuprofène, de kétoprofène ou de fénoprofène pour la fièvre ou la douleur dans l'aggravation des infections streptococciques par une analyse multisource et pluridisciplinaire des données disponibles en 2023.

### Méthode

Tous les cas graves déclarés aux CRPV entre le 01/01/2019 et le 30/06/2023 où l'ibuprofène, le kétoprofène ou le fénoprofène étaient imputés suspects ont été analysés afin d'identifier les cas d'infection bactérienne et de les classer, en fonction du germe en cause, en infection streptococcique ou non. Seuls les cas d'infection invasive streptococcique ont été retenus et classés en cas « certain », « probable » ou « possible ». Les résultats de la détection automatisée de signal dans la BNPV, Eudravigilance et Vigilyze ont également été pris en compte. Les données d'exposition ont été évaluées à partir d'Open Medic et les données de ventes ont été fournies par l'ANSM. L'analyse de la littérature a pris en compte les études expérimentales in vitro et in vivo évaluant le rôle aggravant des AINS dans les infections bactériennes et les études pharmaco-épidémiologiques (recherche systématique sur PubMed sur la période 2019-2023).

### Résultats et Discussion du rapporteur

Pour l'ibuprofène, 162 cas d'infection bactérienne ont été retenus (21% de la totalité des cas), dont 65 cas d'infection streptococcique qui étaient 63 fois invasives (58 certaines, 2 possibles et 3 probables) concernant 12 enfants (19%) (âge médian 4 ans) et 51 adultes (81%) (âge médian 44 ans).

Parmi eux, 9 (14%) sont décédés (5 enfants et 4 jeunes adultes), pour 24 (38%) le pronostic vital a été engagé et 3 (5%) gardent des séquelles. Il s'agissait de 24 cas (38%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou défaillance multiviscérale, de 13 (20%) pleuro-pneumopathies ou pneumopathies, de 7 (11%) méningites ou méningoencéphalites, de 5 (8%) dermo-hypodermes nécrosantes et de 14 (21%) autres cas d'infection invasive. Les streptocoques les plus fréquemment en cause étaient : pyogenes (46%), pneumoniae (29%) et intermedius (11%). Les 24 cas de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou défaillance multiviscérale sont survenus chez 6 enfants (25%) et 18 adultes (75%), dont 8 (33%) sont décédés (5 enfants et 3 adultes). Pour 3 patients, il s'agissait d'un tableau de choc/sepsis d'emblée sans foyer infectieux individualisé. Pour les 22 cas où le germe était identifié, il s'agissait d'un streptococcus pyogenes (73%), pneumoniae (14%) ou non spécifié (14%).

L'indication était essentiellement un syndrome grippal (26%) ou une infection ORL (21%). L'ibuprofène a été pris en automédication par 23 (43%) patients, et prescrit chez 31 (57%) dont 7 fois (23%) associé à une antibiothérapie. La durée médiane de traitement était de 3 jours (extrêmes : 1-15 jours). Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque était noté chez 12 (18%) patients.

Pour le kétoprofène, 54 cas d'infection bactérienne ont été retenus (8% de la totalité des cas), dont 17 cas d'infection streptococcique, qui étaient 16 fois invasives (14 certaines, 1 possible et 1 probable). Les 16 infections invasives concernaient 16 adultes (100%) (âge médian 46.5 ans). Parmi eux, 3 (18%) sont décédés, pour 3 (18%) le pronostic vital a été engagé et 1 (6%) garde des séquelles.

Il s'agissait de 8 cas (50%) de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou de défaillance multiviscérale, de 2 (12%) pleuro-pneumopathies ou pneumopathies, de 2 (12%) abcès cérébral ou empyème et de 4 (2%) autres cas d'infection invasive. Les streptocoques les plus fréquemment en cause étaient : pyogenes (40%), intermedius (20%) et constellatus (20%). Dans les 8 cas de sepsis sévère, choc septique, choc toxinique ou défaillance multiviscérale, il s'agissait le plus souvent d'un streptococcus pyogenes (75%) et 3 (37%) patients sont décédés. En dehors des traitements chroniques ou intermittents (25%), l'indication était essentiellement une douleur post-traumatique (19%), pariétale ou articulaire (19%). Le kétoprofène a été pris en automédication par 3 (25%) patients, et prescrit chez 9 (75%). Dans la mesure où l'indication n'était jamais une pathologie fébrile, aucun des patients n'a eu d'antibiothérapie associée. La durée médiane de traitement était de 3 jours (ext : 1-7 j). Un facteur de risque d'infection invasive à streptocoque était noté chez 3 (19%) patients.

Aucun cas n'a été déclaré avec le fénoprofène (mais très faible nombre de patients traités).

L'analyse de la littérature a retrouvé des travaux expérimentaux in vitro et in vivo montrant qu'une lésion musculaire (traumatisme mineur non pénétrant, sans porte d'entrée) entraînait la production de vimentine (protéine du cytosquelette) qui agit comme médiateur de l'adhésion locale des streptocoques (Bryant et al, 2006 ; Hamilton et al, 2008 ; Bryant et al, 2015). D'autres études dont des récentes sont également en faveur du rôle fonctionnel de la vimentine dans la diffusion des streptocoques (Pan Z et al, 2022 ; Manzer et al 2022 ; Meng Y et al, 2022 ; Icenogle et al, Chem. 2012 ; Beninati et al, 2019 ; Meng et al, 2023). Or lors de l'administration d'AINS, ce phénomène d'expression de la vimentine est amplifié (Hamilton et al, 2008 ; Hamilton et al, 2014 ; Bryant et al 2015) ce qui constitue un rôle direct des AINS, sur la prolifération des streptocoques via ce mécanisme. Dans l'étude de Hamilton réalisée sur des rats, tous les AINS non sélectifs (dont ibuprofène) accéléraient la mortalité et ont réduit l'efficacité des antibiotiques.

Le premier constat de ce rapport est que les infections et complications d'infections bactériennes représentent une part très importante des effets indésirables graves déclarés avec l'ibuprofène.

Le second constat est, l'augmentation des cas d'infection grave à streptocoque sur une période de temps plus courte (4,5 ans) que le précédent rapport qui portait sur 18 ans.

Le troisième constat concerne la sévérité des cas avec 3 points à souligner :

- i) un nombre plus élevé, compte tenu de la période plus courte (4,5 ans), de formes très sévères
- ii) une surreprésentation très importante des formes sévères puisque 37% des cas d'infection invasive à streptocoques déclarés avec l'ibuprofène et 50% des cas déclarés avec le kétoprofène, sont des chocs septiques, sepsis sévères, chocs toxiques ou défaillances multiviscérales.
- iii) une mortalité totale élevée (17 %), en particulier en pédiatrie où elle est de 41 % (5 sur 12)

Enfin il y a une évolution du motif de prise de l'ibuprofène entre les 2 rapports avec une augmentation de la proportion de l'utilisation pour grippe ou syndrome grippal (qui passe de 14% à 26%) et pour infection ORL/odynophagie (qui passe de 17% à 21%) d'autant que la littérature scientifique sur les associations entre virus et surinfections bactériennes est de plus en plus abondante (De Gier et al,

2019 ; Herrera et al, 2016 ; Okamoto et al 2003 ; Herrera et al, 2023 ; Paget et al, 2019 ; Sencio et al, 2020).

## Conclusions du rapporteur

Les données actualisées de ce rapport sur les infections streptococciques aggravées par la prise ponctuelle d'AINS pour fièvre et/ou douleurs sont particulièrement préoccupantes, par la sévérité des tableaux cliniques, par leur nombre et par le type de population touchée (pédiatrie et jeunes adultes sans facteur de risque), a fortiori dans un contexte de diminution des ventes.

Les données expérimentales particulièrement solides soulignent le risque intrinsèque lié à un effet propre des AINS sur l'amplification de la diffusion des streptocoques.

Les infections invasives à streptocoque pyogenes sont un réel problème de santé publique, et tout facteur de risque potentiel d'aggravation doit être pris en compte. Une part de ces infections graves est probablement évitable, car dans ce rapport figurent deux décès avec facteur de risque (scarlatine et varicelle récente) et plusieurs cas graves de pleuropneumopathies où l'ibuprofène est associé à un antibiotique.

Dans un contexte de recrudescence réelle des infections invasives à streptocoques A dans les pays industrialisés et notamment en Europe (dont la France), la délivrance et la prescription d'ibuprofène, de kétoprofène et de fénoprofène pour la fièvre et/ou douleur non rhumatologique est donc une pratique particulièrement à risque, même sur une courte durée, et même associée à un antibiotique.

La grippe et le syndrome grippal regroupant presque un tiers des indications dans les cas graves avec l'ibuprofène amènent également à ne pas banaliser ce contexte d'utilisation et, bien au contraire, à sensibiliser les prescripteurs et les patients sur les risques de l'utilisation dans cette situation, ce d'autant que de nombreuses études portent sur des surinfections bactériennes post grippales par streptocoque particulièrement sévères avec des mécanismes explicatifs solides.

Basé sur les cas graves récents, les données épidémiologiques, les études expérimentales et de pharmaco-épidémiologie, ce rapport de pharmacovigilance sur les infections streptococciques graves rapportées avec l'utilisation des AINS\* indiqués dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique (\*ibuprofène, kétoprofène, fénoprofène) confirme :

- qu'il persiste une automédication et une délivrance de ces AINS dans des indications à fort risque d'infection streptococcique (infections ORL, cutanées), leur modalité d'accès leur conférant, à tort, une image positive et sans risque ;
- que les professionnels de santé ne sont pas suffisamment sensibilisés aux effets spécifiques et directs des AINS sur les différents streptocoques (ce qui inclut le pneumocoque). Cette sensibilisation est d'autant importante que la prise en charge des angines bactériennes sera possible en officine ;
- que la grippe et le syndrome grippal constituent une situation à risque supplémentaire de complications streptococciques graves en cas d'utilisation d'un AINS\* ;
- que lors de la prescription d'un antibiotique, l'association à un AINS\* pour prendre en charge la fièvre ou la douleur, est une pratique fréquente alors que, même pour une durée courte, elle majore le risque d'évolution vers une infection streptococcique plus grave ;
- qu'il ne s'agit pas tant d'un risque de masquage de l'infection par l'AINS\*, mais d'un risque lié à l'effet propre de ces AINS favorisant la dissémination des infections streptococciques.

En termes d'analyse de risque et de suites à donner pour l'enquête nationale de pharmacovigilance :

- Risque sévère et force du signal élevée, soit le plus haut sur les 2 valences (risque et force) ;
- La surveillance de ce risque par le CRPV de Tours et le CRPV de Marseille est toujours nécessaire.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- Les actions déjà mises en place, et à venir, par l'ANSM concernant ce risque. L'ANSM travaille actuellement sur la publication d'un dossier thématique sur la douleur qui sera accompagné d'une campagne de communication, sujet évoqué comme dossier majeur à engager en termes de formation et de communication par un membre du CSP à la lecture du rapport fourni. Les premières pages seront publiées dans les semaines à venir. L'ANSM travaille également sur l'interdiction de publicité grand public des spécialités à base d'ibuprofène 400mg. Dans le cadre d'une convention avec le Collège de Médecine Générale (CMG), l'ANSM travaillera avec le

CMG afin de sensibiliser et d'améliorer le bon usage des AINS auprès des médecins généralistes. Le sujet va également être présenté aux membres du comité d'interface avec les représentants des pharmaciens afin de sensibiliser les pharmaciens d'officine. Toujours récemment, plusieurs sociétés savantes (pneumologie, ORL, médecine générale, dermatologie, pédiatrie, infectiologie, anesthésie et réanimation) ont été sollicitées en 2023 afin de connaître les différentes pratiques concernant l'utilisation des AINS dans l'indication douleur aiguë et fièvre. Une réunion avec la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) est d'ailleurs prévue afin d'améliorer les pratiques nationales. Un membre interroge la pertinence d'une interdiction de l'accès aux AINS sans ordonnance d'un médecin ou la décision d'un pharmacien après recours à des tests appropriés. L'ANSM indique que le listage de l'ensemble des AINS n'est pas pour le moment à l'ordre du jour. *Note post-réunion : L'ANSM précise que son objectif est de faire en sorte que ces médicaments soient bien utilisés et à bon escient. Pour cela des mesures ont d'ores et déjà été mises en place dès 2020 et complétées dernièrement. Ces mesures, instaurées après consultation de l'ensemble des parties prenantes concernées, dont les associations de patients et les sociétés savantes, ont été présentées en séance du 30/01/24: suppression du libre accès-de l'aspirine et de l'ibuprofène en 2020 (depuis le 15 janvier 2020 ces médicaments doivent être derrière le comptoir, renforçant ainsi le conseil du pharmacien), interdiction de la publicité à destination du grand public pour l'ibuprofène 400mg (effective depuis le 2 avril 2024). Le 8 février 2024, l'ANSM a communiqué sur son site, dans la presse et auprès de l'ensemble des parties prenantes sur cette mesure. Cette communication a été accompagnée de la publication des premières pages du dossier thématique médicaments de la douleur incluant une page rappelant les règles de bon usage des AINS. Ce dossier thématique va faire l'objet d'une communication ad hoc dans un second temps. Enfin, l'ANSM souligne également qu'elle continue sa surveillance active de l'utilisation et des données de sécurité de ces médicaments, et si nécessaire pourrait proposer d'autres actions pouvant favoriser leur bon usage.*

- L'utilisation des AINS. Un des membres soulève la question de la surutilisation des AINS en France dans des pathologies infectieuses, notamment cutanées et ORL, et également que la co-prescription d'antibiotique peut être faussement rassurante pour le prescripteur car elle n'est parfois pas suffisante pour empêcher le risque d'aggravation d'une infection. Malgré une consommation importante, les chiffres de vente sont en baisse et ce de façon importante depuis la crise COVID.
- Les indications autres que celles sur la douleur et la fièvre. Dans ce rapport il existe plusieurs cas d'infection grave rapportés avec le kétoprofène prescrit dans une indication rhumatologique. Ceci pose le problème des patients qui sont porteurs asymptomatiques d'un streptocoque pyogenes et chez qui l'AINS a favorisé la dissémination du germe. Cependant, ce type de cas reste exceptionnel et très à la marge, ce qui explique le fait de s'être concentré dans le rapport d'enquête sur ces deux indications qui signent la présence d'une infection bactérienne débutante pour cette mise à jour des données. La question de l'arrêt d'un traitement chronique par AINS en cas de survenue d'une infection bactérienne mérite d'être posée. Par ailleurs, en dehors de la fièvre et des douleurs non rhumatologiques, des cas de pyélonéphrite sont rapportés en pharmacovigilance dans le cadre de l'utilisation du kétoprofène dans la colite néphrétique, risque particulier qui reste à investiguer ;
- La situation dans les autres pays. La question d'une problématique identique dans les autres pays européens ou anglo-saxons qui sont beaucoup plus consommateurs d'ibuprofène que la France a été posée. Un membre a demandé si les sociétés savantes européennes avaient été interrogées sur le sujet ;
- L'augmentation du nombre de cas, malgré les différentes communications de l'ANSM. En effet, le nombre de cas d'infection grave augmente, surtout avec l'ibuprofène, chez des patients parfois très jeunes. Il s'agit en outre de cas d'infections probablement en lien avec la circulation

- plus importante de souches invasives. Pourtant il est possible d'être confronté à une sous notification des cas d'infections streptococciques aggravées par la prise ponctuelle d'AINS;
- La gravité des cas avec ou sans antibiotique associé. La gravité de certains cas n'est pas moindre chez des patients recevant un antibiotique associé à la prise d'AINS en contexte d'infection, l'antibiothérapie n'empêche donc pas de constater des cas graves liés à des infections. Ceci est en accord avec les données expérimentales ;
  - Le nombre d'atteintes graves, davantage déclarées chez les enfants et les jeunes adultes. Cela s'explique par le fait que les âges extrêmes sont plus touchés par les infections à streptocoque et sont plus à risque. Cependant, en raison de leur néphrotoxicité et toxicité digestive, les AINS sont peu utilisés chez les sujets âgés. Ce sont surtout les moins de 50 ans qui utilisent des AINS ;
  - Un éventuel rôle du SARS-COV-2. Dans le rapport, les associations entre virus et surinfections bactériennes à streptocoques sont évoquées notamment à travers la littérature scientifique. Les surinfections bactériennes les mieux caractérisées sont celles qui surviennent dans un contexte d'infections grippales mais le rôle du SARS-COV-2 dans d'éventuelles surinfections bactériennes reste à ce jour à préciser ;
  - La nécessité d'une campagne de communication d'envergure visant à décourager la prise d'AINS en cas de fièvre ou de douleur non rhumatologique, à l'image de celle réalisée sur les médicaments utilisés en cas de rhume ;
  - Le contrôle des pharmacies d'officine sur le positionnement des boîtes de médicaments à base d'AINS qui doivent, depuis la dernière réglementation, être derrière le comptoir. Ce contrôle est du ressort de l'ARS ;
  - La mise en ligne du rapport de pharmacovigilance. En effet, ce nouveau rapport sera mis en ligne sur le site internet de l'agence de la même façon que le précédent. Il sera également transmis aux différentes sociétés savantes afin de sensibiliser à nouveau les professionnels de santé ;
  - La gravité des cas pour tous les AINS et le risque du report vers d'autres AINS. Bien que le rapport concerne l'ibuprofène, le kétoprofène et le fénoprofène, le réseau des CRPV réceptionne et analyse des cas d'infections graves avec d'autres AINS utilisés dans la fièvre ou la douleur non rhumatologique, comme le NIFLURIL (acide niflumique) qui est indiqué dans le traitement symptomatique de la douleur au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologiques. La communication devra donc porter sur les AINS et les infections, de façon globale.

## Conclusions du CSP

### Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de la surveillance du risque d'infections streptococciques aggravées par la prise ponctuelle d'AINS indiqués dans la fièvre et/ou la douleur, ainsi qu'à la poursuite et au renforcement des actions de réduction de ce risque et de communication.

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Tours et Marseille

## Nom du dossier : Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Laboratoire	Lilly, Novo Nordisk et AstraZeneca
Direction médicale médicament concernée	DMM 1
Expert	CRPV de Montpellier et Limoges

### Présentation du dossier

#### Introduction

Les agonistes du récepteur du glucagon-like-peptide-1 (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) et, pour certains (liraglutide, sémaglutide), de l'obésité et du surpoids sous certaines conditions. En 2022, à la demande de l'ANSM, il a été décidé un suivi national renforcé de pharmacovigilance regroupant l'ensemble des enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur différents agonistes du récepteur du GLP-1 en une enquête élargie à toute la classe pharmacologique. Cette enquête a pour objectif le suivi de la sécurité des agonistes du récepteur du GLP-1 centré sur les cas d'effets indésirables (EI) en lien avec des problématiques de sécurité identifiées, y compris l'utilisation hors-AMM/mésusage.

#### Méthode

Le suivi comprend l'analyse ciblée des cas d'EI graves d'intérêt rapportés avec les agonistes du récepteur du GLP-1 (en suspect ou interaction) déclarés aux laboratoires titulaires de l'AMM ou enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) par les CRPV. Il s'agit en particulier des cas de décès ; occlusion intestinale ; ralentissement de la vidange gastrique (dont les cas en lien avec des interactions médicamenteuses) / pneumopathie d'inhalation ; EI pancréatiques et biliaires (dont cancers) ; EI hépatiques (incl. utilisation chez les patients insuffisants hépatiques) ; EI thyroïdiens (dont cancers, en particulier médullaires) ; tumeurs (autres organes, malignes ou non) ; atteintes rénales ; pemphigoïde bulleuse, réactions d'hypersensibilité et angioœdèmes ; troubles du rythme et de la conduction cardiaque ; utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement ; et erreurs médicamenteuses (en particulier liées aux stylos injecteurs).

Ont également été analysés les cas graves et non graves suivants : cas marquants ; comportements suicidaires / syndromes dépressifs ; hypertriglycéridémies ; utilisation hors AMM / mésusage (dans la perte de poids pour les spécialités ne possédant pas cette indication, ou perte de poids dans une population non indiquée par l'AMM pour celles possédant une indication dans le traitement de l'obésité et du surpoids).

L'analyse a pris en compte les données issues de la détection des signaux (BNPV au 31/07/2023), des PSUR, de VigiBase, des essais cliniques, de la littérature, et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (estimation de l'exposition). Les périodes de déclaration des cas couvertes par le présent rapport s'étendent depuis la date de commercialisation (17/04/2019) au 31/07/2023 (inclus) pour sémaglutide ; depuis la fin de la période du précédent rapport d'enquête pour liraglutide et liraglutide/insuline degludec (01/04/2019) au 31/07/2023; du 01/04/2021 au 31/07/2023 (inclus) pour dulaglutide ; et du 01/04/2017 au 31/07/2023 pour exénatide (uniquement les cas graves et non graves de mésusage/hors AMM).

#### Résultats et Discussion du rapporteur

Le cumul des personnes exposées à un agoniste du récepteur du GLP-1 entre 2014 et 2022 inclus est estimé en France à plus de 3 millions de personnes-années. En 2022, il y avait 626 000 patients exposés. L'analyse principale a porté sur l'ensemble des cas graves rapportés sur la période de l'enquête, soit 645 cas graves. Au total, 47,4% étaient rapportés par les CRPV, 90,5% par un professionnel de santé et 24,3% au cours des sept derniers mois de 2023. OZEMPIC comptait pour 50,7% des déclarations, suivi par TRULICITY (23,3%), VICTOZA (10,4%), WEGOVY (7,3%),

20240130\_CR\_CSP\_PSUBUEXBU

SCIENT\_FOR08 V03 (06/02/2020)

30/01/2024 - Page 9 sur 13

XULTOPHY (5,1%) et SAXENDA (3,3%). L'âge moyen était de 60 ans (min-max : 6-93), il y avait 44,7% de femmes, et 2,6% de cas de décès (n=17).

L'analyse des effets d'intérêt graves identifiés dans la méthodologie ou au cours de l'analyse rapporte : 161 cas de pancréatites (29,6%), 54 cas d'atteintes rénales (8,4%), 38 cas liés à une utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale (5,9%), 23 cas d'hépatites (3,6%), 17 cas de cholécystites, cholangites ou lithiases biliaires (2,6%), 16 cas de troubles du rythme et de la conduction cardiaque (2,4%), 13 cas de tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens) (2,0%), 12 cas de réactions d'hypersensibilité ou angioœdèmes (1,9%), 11 cas de cancers pancréatiques (1,8%), 9 cas d'hypertriglycéridémie (1,4%), 8 cas d'occlusions intestinales (1,2%), 8 cas liés à une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement (1,1%), 7 cas de comportements suicidaires (1,1%), 4 cas liés à une erreur médicamenteuse due aux stylos injecteurs (0,6%), 3 cas de pneumopathie d'inhalation (0,5%), 2 cas de gastroparésie (0,3%), 2 cas de cancers des voies biliaires (0,3%), 2 cas de pemphigoïde bulleuse (0,3%), 1 cas de cancer thyroïdien (0,2%), aucun cas lié à une interaction médicamenteuse en lien avec un ralentissement de la vidange gastrique et aucun cas de trouble de la fonction thyroïdienne.

### Conclusions du rapporteur

Les rapporteurs considèrent qu'un signal se confirme avec une force du signal élevée pour les risques d'occlusion intestinale, de pancréatite, de cholécystite/cholangite et de cancer thyroïdien (issus de la bibliographie et de la pharmacovigilance internationale). Il a été mis en évidence un nouveau signal sur la fertilité (bibliographique). D'après les données disponibles, les aGLP-1 ne semblent pas présenter un profil de risque différent selon leurs indications (diabète de type 2 ou contrôle du poids). Les RCP/Notices des agonistes du récepteur du GLP-1 ne sont pas harmonisés et ne signalent pas tous les risques suivants : occlusion intestinale (non mentionnée pour les spécialités à base de liraglutide ± insuline degludec [VICTOZA, SAXENDA, XULTOPHY] ou de sémaglutide [OZEMPIC, WEGOVY,] ou de sémaglutide oral [RYBELSIUS], lixisénatide [LYXUMIA, SULIQUA], ou tirzépatide [MOUNJARO] contrairement aux spécialités à base de dulaglutide [TRULICITY] et exénatide [BYETTA, BYDUREON]) ; pneumopathie d'inhalation en raison du ralentissement de la vidange gastrique (complication non mentionnée dans les RCP/Notices, procédure de signal européen en cours<sup>1</sup>) ; cancers thyroïdiens (procédure de signal européen close en octobre 2023 par le PRAC, bien que contesté par les rapporteurs [FR] à l'origine de l'ouverture du signal<sup>2</sup>) ; angioœdèmes (non mentionnés dans les RCP/Notices de SAXENDA, XULTOPHY).

Les informations des RCP/Notices sont incomplètes concernant les risques suivants : cholécystites, cholangites, lithiases biliaires (pas de mise en garde notamment pour les patients présentant des antécédents biliaires) ; atteintes rénales (pas de mise en garde – excepté pour exénatide - relative au risque d'altération de la fonction rénale notamment chez les patients à risque [ex. en IRC] ni concernant l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques) ; utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement (mieux informer sur l'embryotoxicité, le risque sur la fertilité, le retard de la croissance fœtale, et sur l'utilisation d'une contraception pendant le traitement, seul le sémaglutide le précise clairement). Les informations des RCP/Notices renseignent de manière acceptable sur les risques de pancréatite et de réactions anaphylactiques.

Au regard des données analysées, les rapporteurs ne retiennent pas de signal pour les risques suivants : cancer pancréatique, cancer des voies biliaires, hépatite, troubles de la fonction thyroïdienne, tumeurs (hors cancers pancréatiques, biliaires et thyroïdiens), pemphigoïde bulleuse, réactions d'hypersensibilité, troubles du rythme et de la conduction cardiaque, erreurs médicamenteuses avec EI graves liées aux stylos injecteurs, hypertriglycéridémie et comportements suicidaires. Toutefois, afin d'être mieux/plus documentés, les risques de pemphigoïde bulleuse, cancers thyroïdiens et comportements suicidaires doivent continuer à être surveillés. L'analyse des cas de décès n'a pas permis d'identifier de signal particulier.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf)

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-october-2023> ; <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2023-23-26-octobre>

Concernant le risque lors de l'utilisation hors-AMM/mésusage pour perte pondérale, les rapporteurs rappellent que les prescripteurs et les patients doivent être bien informés que le rapport bénéfices/risques est défavorable pour l'utilisation des aGLP-1 dans ces indications hors-AMM.

Les résultats de ce rapport montrent que la surveillance renforcée des agonistes du récepteur du GLP-1 est toujours nécessaire. Les rapporteurs souhaitent la poursuite de l'enquête nationale recentrée sur les focus spécifiques suivants : mésusage pour perte pondérale, grossesse/fertilité, pemphigoïde bulleuse, ainsi que, selon les conclusions et suites données aux signaux analysés par l'EMA, les cancers thyroïdiens, les pneumopathies d'inhalation et les comportements suicidaires<sup>3</sup>.

## Discussion en CSP

Les discussions ont porté sur :

- La qualité des données soumises par les laboratoires. Les CRPV rapporteurs ont fait part de leurs difficultés liées à la prise en charge d'une partie conséquente du travail de « data management » qui incombe aux laboratoires concernés par l'enquête (la difficulté d'homogénéiser la présentation des données des différents laboratoires dans le rapport d'enquête a ainsi été soulignée). Un travail sera à nouveau mené par l'ANSM avec les industriels à ce sujet ;
- Les actions menées ou en cours au niveau européen. Suite au signal sur les cancers thyroïdiens lancé par la France (les PRAC Rapporteurs pour les substances concernées sont les Pays-Bas, la Suède et l'Italie), le PRAC a conclu en octobre 2023, après évaluation, que les données disponibles ne permettent pas d'établir à ce jour un lien entre la prise de médicaments de la classe des analogues de GLP-1 et la survenue de cancers de la thyroïde. Cependant, ce risque reste étroitement surveillé dans l'attente de nouvelles données<sup>4</sup>. Le signal relatif aux pneumopathies d'inhalation et le signal concernant les idées suicidaires/idées d'automutilation sont en cours d'évaluation par le PRAC. Les phases de commentaires suite à l'évaluation des réponses des laboratoires sont prévues à la fin du premier trimestre 2024. Dans le cadre de l'évaluation du dernier PSUSA relatif au sémaglutide, le PRAC a notamment émis une recommandation d'ajouter l'occlusion intestinale en tant qu'effet indésirable dans les RCP/Notices des spécialités à base de sémaglutide. Par ailleurs, il a été demandé au laboratoire dans le prochain PSUR de continuer à suivre de façon renforcée les cas de cancers thyroïdiens et de présenter et discuter les données relatives au signal d'atteintes rénales aiguës qui a été ouvert;
- Le signal relatif au risque d'infertilité mentionné dans le rapport d'enquête par les CRPV rapporteurs. La cellule reproduction, grossesse et allaitement (RGA) a mené des investigations complémentaires à partir des données disponibles. Le signal porte sur un article de la littérature qui fait état d'un seul cas d'infertilité<sup>5</sup>. Deux études publiées concluent à l'inverse sur un effet protecteur. Face à ces résultats divergents, l'ANSM a mis en place une revue de la bibliographie mensuelle afin de suivre les données émergentes ;
- La création du comité scientifique temporaire (CST) consacré à l'usage des analogues des récepteurs du GLP-1. Ce CST a été créé afin de poursuivre le travail initié sur l'utilisation d'OZEMPIC et des autres médicaments de la classe des analogues du GLP-1 qui s'intensifie en France et dans le monde, pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé ou dans l'obésité, et parfois en dehors de ces indications. La surveillance active mise en place par l'ANSM de l'utilisation d'OZEMPIC, dans et hors de son autorisation de mise sur le marché (AMM), a mis en lumière le besoin d'étudier l'ensemble de la classe des analogues du GLP-1. Les tensions d'approvisionnement qui durent depuis plusieurs mois tant pour OZEMPIC que pour VICTOZA ou TRULICITY, et plus largement les analogues du GLP-1, ont renforcé la nécessité d'une réflexion approfondie. Une nouvelle actualité a été publiée par l'ANSM en ce sens en décembre 2023 : <https://ansm.sante.fr/actualites/creation-dun-comite-scientifique-temporaire-pour-analyser-lusage-des-analogues-du-glp-1> ;

<sup>3</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>

<sup>4</sup> [Actualité - Retour d'information sur le PRAC de novembre 2023 \(23 – 26 octobre\) - ANSM \(sante.fr\)](#)

<sup>5</sup> Fontoura, P., Cardoso, M. C., Erthal-Martins, M. C., Werneck, C., Sartorio, C., & Ramos, C. F. (2014). The effects of liraglutide on male fertility: a case report. *Reproductive biomedicine online*, 29(5), 644–646. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.07.009>.

<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-analyse-de-lusage-des-analogues-glp-1>. Les CRPV rapporteurs font partie intégrante de ce CST dont la 1<sup>ère</sup> réunion a eu lieu le 19/12/2023 (publication du compte-rendu à venir) ;

- Les antécédents des patients. Un membre a fait part de son étonnement face à l'exclusion des patients avec des antécédents psychiatriques lors des essais cliniques alors qu'aucune mention à ce sujet n'est faite dans les RCP des analogues du GLP-1 ;
- Le signal sur le cancer de la thyroïde. Les CRPV rapporteurs et plusieurs membres ont fait part de leur incompréhension quant à l'absence de mention de ce risque dans les RCP des analogues du GLP-1 à la suite des évaluations du PRAC et malgré les commentaires de la France à l'appui des CRPV rapporteurs, dans le cadre de cette procédure de signal européen. Bien que certaines limites puissent être reconnues, plusieurs données ont été estimées comme convergeant vers ce signal, dont : les données de pharmacovigilance mondiales, précliniques, cliniques (notamment méta-analyses), le mécanisme potentiel par l'intermédiaire des récepteurs GLP-1 exprimés dans les tissus thyroïdiens, et la mention de ce risque dans l'équivalent des RCP validés par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats Unis. La question de la stratégie de dépistage de ces cancers et de l'information des prescripteurs concernant ce risque pour induire une surveillance renforcée et / ou un dépistage spécifique ont été évoqués par les membres du CSP. Les CRPV rapporteurs ont évoqué l'éventualité de réaliser une nouvelle méta-analyse plus complète avec un critère de jugement principal significatif. L'ANSM continuera dans tous les cas à suivre ce risque en lien avec les CRPV rapporteurs ;
- Le mécanisme des angiœdèmes bradykiniques ou immunoallergiques. Par comparaison aux mécanismes des angiœdèmes associés aux inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4 ou gliptines), aux inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans), des clarifications mécanistiques ont été jugées nécessaires par des membres du CSP vis-à-vis des mentions existantes sur les EI du type angiœdème dans les RCP/Notices des analogues du GLP-1 actuellement rapprochés des réactions d'hypersensibilité lorsqu'il est mentionné.
- Le signal potentiel sur les lithiases urinaires. Dans certains articles de la littérature, il est mentionné que les gliptines auraient un rôle protecteur alors que dans ce rapport, parmi les atteintes rénales, des cas d'urolithiases sont mentionnés avec les analogues du GLP-1. Il sera nécessaire de suivre ce signal dans le prochain rapport ;
- Les pemphigoïdes bulleuses. Parmi les patients à risques figurent les personnes âgées. Ce risque serait à suivre dans les focus d'un prochain rapport d'enquête en considérant notamment les examens/explorations, la clinique et le suivi des patients.
- Le mésusage. Cet aspect est traité dans le cadre du CST consacré à l'usage des analogues des récepteurs du GLP-1 mis en place par l'ANSM. Des représentants de la Haute Autorité de santé (HAS), de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) assistent aux séances de ce comité multidisciplinaire. Un membre du CSP a rappelé l'interpellation qu'il avait faite l'année dernière en CSP concernant les actions judiciaires qu'il serait nécessaire d'engager contre des influenceurs faisant la promotion de médicaments destinés aux personnes diabétiques (OZEMPIC notamment) pour des personnes souhaitant maigrir et entraînant, de ce fait, des difficultés d'accès à ces médicaments. L'ANSM avait indiqué alors qu'un projet de loi concernant les influenceurs en cours de discussion au Parlement permettrait de lutter contre ces pratiques. Ce membre demande donc à l'Agence le nombre de procédures judiciaires engagées à ce jour. En réponse, l'ANSM a précisé qu'elle avait contribué à la loi n°2023-451 du 9 juin 2023 visant à encadrer l'influence commerciale et à lutter contre les dérives des influenceurs sur les réseaux sociaux.  
*Note post-réunion : l'ANSM n'a pas connaissance du nombre de poursuites judiciaires engagées par les parquets vis-à-vis des influenceurs suite à la loi 2023-451 du 9 juin 2023.*
- Les affections oculaires mentionnées dans le rapport. D'après la répartition en ordre croissant des cas graves sur la période de l'enquête par classes de systèmes d'organes (SOC), les affections oculaires apparaissent en 3<sup>e</sup> position après les affections gastro-intestinales et les troubles du métabolisme et de la nutrition. Il sera nécessaire d'approfondir l'analyse pour déterminer s'il s'agit de cas d'aggravation de rétinopathie diabétique ou d'autres affections à suivre dans le prochain rapport.

## Conclusions du CSP

---

### Conclusions

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite du suivi national recentré sur certains focus spécifiques : mésusage pour perte pondérale, grossesse/fertilité, angioœdème, pemphigoïde bulleuse, cancers thyroïdiens, urolithiases, effets oculaires ainsi que pneumopathies d'inhalation et comportements suicidaires selon les conclusions et suites données aux signaux analysés par l'EMA.

### Références documentaires

Rapport du CRPV de Montpellier et Limoges

### Point divers

Pas de point divers.