

Dossier spécial Covid-19

Tout au long de l'année 2021, nous avons été mobilisés au quotidien, en lien étroit avec le ministère des Solidarités et de la Santé, les services de l'Etat et l'ensemble des acteurs de la santé, dans le contexte exceptionnel du Covid-19. En tant que service public et agence de sécurité sanitaire, nous nous sommes organisés pour continuer à assurer nos missions essentielles et répondre à celles directement liées à la pandémie, tout en adoptant de nouvelles modalités de travail garantissant la sécurité des agents.

Regards sur... Surveillance renforcée des vaccins anti-Covid : un atout clé pour rassurer et protéger

Agile et évolutif. Tout au long de l'année, le dispositif de surveillance renforcée des vaccins anti-Covid que nous avons mis en place s'est adapté avec une réactivité inédite. Mobiliser des dizaines d'experts en croisant leurs regards, répondre aux questions des parties prenantes, prendre en compte les données de l'échelle locale à internationale... L'organisation mise en œuvre a démontré tout notre engagement auprès des professionnels de santé et des personnes vaccinées. Décryptage côté pharmacovigilance d'une année à nouveau intense.



Nathalie Gault
Représentante française au Prac (ANSM)



Annie-Pierre Jonville-Bera
Présidente du réseau des CRPV



Céline Mounier
Directrice de la surveillance (ANSM)



Rose-Marie Tunier
Directrice de la communication et de l'information (ANSM)

Pourquoi et comment avoir mis en place la surveillance des vaccins contre le Covid-19 ?



Céline Mounier : "De manière générale, les vaccins font l'objet d'une surveillance attentive de l'ANSM car ils ont la particularité d'être administrés à des personnes en bonne santé dans le but de prévenir une maladie, qu'il s'agisse des vaccins obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans, de celui contre le HPV, l'hépatite B... Cette particularité implique une surveillance a priori, en l'absence de signal préalable.

Pour la vaccination contre le Covid-19, nous avons réfléchi dès l'été 2020 à la mise en place d'un dispositif particulier pour être prêts dès le début de la vaccination (intervenu fin 2020), compte tenu de la triple spécificité de cette campagne de vaccination : 1, une ampleur totalement inédite en termes de nombre de personnes, d'âges et de profils ; 2, des vaccins nouveaux, certains utilisant la technologie innovante de l'ARNm ; 3, l'attention particulière à porter à certaines populations potentiellement plus sensibles (personnes âgées, enfants et jeunes, femmes enceintes, etc.).

Pour nous adapter, nous avons capitalisé sur la surveillance mise en œuvre pour les traitements utilisés chez les patients atteints de Covid-19 à partir du mois de mars 2020. En conséquence, et avec la volonté d'être très réactifs et très transparents, nous avons défini un dispositif de surveillance renforcée hors normes. L'objectif premier de ce dispositif est de permettre la détection en temps réel et le plus vite possible des effets indésirables qui n'auraient pas été identifiés pendant la phase des essais cliniques, afin de prendre si nécessaire des mesures de santé publique au regard du niveau de risque identifié et de permettre au ministère chargé de la santé d'adapter la stratégie de vaccination, le cas échéant.

A l'automne 2020, nous avons finalisé notre dispositif : les ressources humaines complémentaires nécessaires à l'ANSM et dans les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) avaient été estimées, afin de disposer de renforts effectifs au premier trimestre 2021.

En décembre, nous avons pu lancer l'enquête de pharmacovigilance des vaccins et l'étendre au fur et à mesure de leur arrivée en France, avec au moins deux CRPV rapporteurs pour chaque vaccin, appuyés par un comité de suivi ANSM/CRPV qui a permis de disposer d'une instance de collégialité pour éclairer nos décisions.

Entre la fin de l'année 2020 et la fin du premier trimestre 2021, nous avons enrichi le recueil des signalements d'effets indésirables et créé des affiches incitant à la déclaration des effets graves ou inattendus notamment, conçues pour les personnes vaccinées et les professionnels de santé, lancé l'interconnexion du portail de signalement du ministère en charge de la Santé et de la nouvelle application nationale de pharmacovigilance (aboutie en avril 2021), organisé l'enquête de pharmacovigilance, préparé des fiches d'information sur les effets indésirables pour chaque vaccin, impliqué l'ensemble de nos parties prenantes, notamment les CRPV, mobilisé des experts par pathologie et physiopathologie et renforcé notre complémentarité avec la pharmacoépidémiologie grâce à la mobilisation du GIS EPI-PHARE."

Dès l'arrivée des premiers vaccins, comment a fonctionné ce dispositif ?



Annie-Pierre Jonville-Bera : *"Toute la surveillance part du terrain. Nos 31 centres se sont mobilisés pour se focaliser sur la détection des effets indésirables nouveaux, graves ou non, afin d'analyser ces cas le plus rapidement possible et d'identifier des signaux potentiels. Notre mission, outre le recueil et l'expertise des cas, était d'aider les professionnels de santé pour le diagnostic de pathologies en lien avec les vaccins et de répondre aux questions des patients. À chaque réception d'une réaction particulière après la vaccination, nous avons été en contact direct avec eux, en temps réel, pour les accompagner et définir la réponse la plus adaptée possible. Une permanence a également été mise en place les week-ends et jours fériés jusqu'à la fin de l'été 2020 afin de mettre à disposition de l'ensemble des acteurs une expertise des CRPV en continu. Ce travail de proximité, au plus près du terrain, a été mené en parallèle de l'enregistrement et de l'analyse de plus de 150 000 événements et effets indésirables. Après expertise, les CRPV transmettaient aux experts des 10 centres rapporteurs les cas identifiés comme "marquants", car pouvant faire l'objet d'un signal éventuel, avant une analyse si nécessaire par un CRPV expert clinicien. Nous avons fait face à une activité multipliée par 4 à 6 selon les CRPV, non sans difficultés. L'enjeu de notre travail était de transmettre les potentiels signaux en temps réel afin qu'ils soient évalués lors du comité de suivi réunissant les équipes de l'ANSM et les CRPV rapporteurs et experts. À titre d'exemple, si la détection d'un cas en tant que signal potentiel nous prend en général une dizaine de jours, nous avons fait le maximum pour raccourcir les délais, afin qu'il puisse être discuté collégalement au plus près de sa détection et que la prise de décision sanitaire soit la plus rapide possible."*

CM : *"La surveillance renforcée mise en œuvre repose effectivement sur ces remontées des signalements des professionnels de santé, patients et leur entourage, après évaluation par les 31 CRPV. En complément, chaque semaine au début de la campagne, les rapporteurs CRPV des enquêtes nous ont transmis leur synthèse et proposé à la discussion collégiale des signaux potentiels. Lors de ces comités de suivi, afin d'évaluer ces signaux sous l'angle qualitatif, nous nous sommes largement appuyés sur l'expertise collégiale, les données issues de la littérature scientifique, les informations issues des autres États membres de l'Union européenne (UE) et d'autres pays hors UE ou des bases de données étrangères. Nous avons également pu compter sur les données de la pharmaco-épidémiologie.*

Lorsqu'un signal était spontanément détecté par la vigilance, nous avons ainsi pu quantifier le risque en explorant les données épidémiologiques lorsqu'elles étaient disponibles. La surveillance renforcée reposant sur la pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie a montré la complémentarité de ces deux disciplines.

Plus que jamais, nous avons croisé les avis d'experts externes, ceux des CRPV, rapporteurs ou non, et des représentants de certaines sociétés savantes spécialisées avec ceux de nos équipes internes, ainsi que ceux d'autres institutions de santé.

Cette surveillance en réseau pluridisciplinaire nous a permis d'émettre chaque semaine un avis sur les signaux potentiels et effets à suivre, des mesures de réduction du risque si nécessaire et des conduites à tenir pour les patients et les professionnels de santé. Cela a participé à l'adaptation par la Haute Autorité de santé (HAS) de ses recommandations. Par exemple, la HAS a fait évoluer les recommandations d'utilisation des vaccins Comirnaty et Spikevax pour certains profils au regard du risque de myocardites et également restreint l'utilisation de Vaxzeria aux plus de 55 ans.

Ces données ont également été largement partagées à l'échelle nationale, européenne et internationale."

Comment votre dispositif s'est-il inscrit au sein du réseau de pharmacovigilance européen et international ?

+

Nathalie Gault : *"Je représente la France au sein du Comité européen de sécurité des produits de santé (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, Prac), qui réunit chaque mois les représentants des 27 États européens. Habituellement, lorsqu'un produit de santé arrive sur le marché, ses données de sécurité sont surveillées étroitement et évaluées de façon semestrielle, puis, à mesure que le profil de sécurité est connu, la fréquence ralentit : tous les ans, 3 ans, puis 5 ans. Concernant les vaccins contre le Covid-19, un dispositif exceptionnel a également été mis en œuvre au niveau européen, avec une surveillance mensuelle des données de sécurité, dès la mise sur le marché. Toutes les données de sécurité identifiées en France (cas rapportés ou articles de la littérature scientifique) ont été transmises de manière proactive aux pays rapporteurs des vaccins Covid-19, en toute transparence, et nous avons été très actifs pour commenter chaque mois leurs rapports d'évaluation de ces données. Nous avons notamment, suite à des signalements de myocardites remontés lors de l'été 2021, mis en place une étude pharmacoépidémiologique, confirmé le signal, diffusé nos informations à tous les pays membres et ainsi apporté des précisions sur la fréquence de survenue de cet effet indésirable. Enfin, à l'issue de chaque réunion du comité, nous réalisons une synthèse des principaux travaux et discussions menés à l'échelle européenne (faits marquants), synthèse traduite et publiée en France sur le site de l'Agence."*

Pourquoi et comment avez-vous partagé ces données de surveillance ?

+

Rose-Marie Tunier : *" Dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée et comme nous nous y étions engagés avant même le début de la campagne de vaccination en France, nous avons communiqué à l'issue de chaque comité de suivi pour partager, en toute transparence et de la manière la plus pédagogique possible, les données et les informations concernant la pharmacovigilance des vaccins réalisée par le réseau des CRPV et les équipes de la direction de la surveillance de l'ANSM. Cette diffusion majeure d'informations s'inscrit dans la dynamique d'ouverture et de transparence qui nous anime et qui s'est encore intensifiée avec l'arrivée du Covid-19. Nous conjugons, au quotidien, exigence, exhaustivité et accessibilité des informations que nous partageons à nos parties prenantes, patients, professionnels de santé et plus largement le grand public.*

Afin de nous adapter aux besoins des professionnels de santé comme du grand public en information sur les vaccins et faciliter l'accès aux données de surveillance, nous avons mis à disposition des publics plusieurs contenus, comme par exemple des fiches sur chaque vaccin disponible en France, des affiches sur les effets indésirables des vaccins, intégrant des informations sur la déclaration pour les professionnels de santé et les patients et diffusées à 25 000 exemplaires dans les centres de vaccination. Concernant les données de surveillance des vaccins, nous proposons plusieurs niveaux de lecture, avec la mise à disposition des rapports complets des CRPV, des fiches de synthèse et des points d'information.

Ainsi, l'accès aux données est facilité. Toutes nos informations sont disponibles sur notre site internet ansm.sante.fr dans un dossier dédié au Covid-19, et également via nos réseaux sociaux.

En complément de ces informations et dans cette dynamique de transparence, nous avons organisé plusieurs webinaires en présence de nos parties prenantes, retransmis en direct sur notre chaîne YouTube. Notre objectif tout

au long de cette longue pandémie est de diffuser des informations vérifiées, fiables et accessibles en un clic. Nous sommes très actifs également auprès des médias et des factcheckers. Nous répondons directement aux questions de nos parties prenantes et des citoyens plus généralement, grâce notamment à notre *“Guichet usagers”* mis en place il y a un an pour faciliter à tous les publics l'accès à l'ANSM.”

Quel bilan dressez-vous “un an après” l'installation de ce dispositif et quelle suite “post Covid” envisagez-vous ?



CM : *“Agile et évolutive, notre organisation s'est adaptée tout au long de l'année à la campagne vaccinale et à l'évolution des connaissances sur les vaccins en France, en Europe et au niveau mondial : nous savons que ces vaccins sont efficaces contre les formes graves de Covid-19 et que la majorité des effets indésirables sont attendus et non graves.*

Notre système de surveillance a bien fonctionné et permis d'identifier au fur et à mesure de nouveaux effets indésirables et de définir des conduites à tenir pour en réduire le risque. Progressivement, nous sommes passés d'une surveillance large et globale à une surveillance plus ciblée sur certaines populations, telles que les jeunes, et/ou certains effets indésirables à travers l'évolution des enquêtes de PV.

Globalement, non seulement le dispositif a tenu le choc, non seulement la surveillance des vaccins a été assurée et celle des autres produits de santé, mais la pandémie a fait que le rôle de la pharmacovigilance et ses bénéfices ont été mieux connus et reconnus par nos concitoyens et toutes nos parties prenantes. Cela explique pour une part, le nombre de déclarations toujours élevé, les sollicitations des professionnels de santé et des usagers adressées aux CRPV et à l'Agence.

Aujourd'hui, l'examen quotidien des cas se poursuit, ainsi que la détection de signaux en temps réel. À chaque nouveau vaccin contre le Covid, une surveillance renforcée sera mise en œuvre. Aujourd'hui, notre organisation est éprouvée : à tout moment, l'ANSM est en capacité de mobiliser des experts, prendre des mesures de réduction du risque et communiquer en direction du grand public comme des professionnels de santé. L'ensemble des équipes peut se féliciter d'avoir ainsi surveillé les vaccins sans relâcher celle des autres médicaments. Les liens tissés lors de cette situation d'urgence et au cours de ces mois intenses entre nos équipes, les CRPV et tous nos partenaires, nationaux ou européens, ont vraiment été renforcés. La collaboration et la confiance ainsi forgées vont perdurer, nous l'espérons ! Et nous avons aussi acquis ensemble des compétences de gestion de crise... Autant d'atouts pour une mobilisation rapide et efficace à l'avenir en cas de nouvelle situation exceptionnelle.”

APJB : *“Nous avons effectivement appris à travailler ensemble, soudés, en étroite connexion. Nous avons montré que nous étions un réseau de proximité actif sur le terrain ; que nous faisons tout ce qu'il était possible pour identifier les problèmes et, qu'en cas de problème justement, la vaccination était de fait interrompue jusqu'à lever des doutes. Cela a aidé à rassurer la population.*

Maintenant que des milliards de personnes ont été vaccinées à l'échelle internationale, nous ne pensons pas que nous identifierons de nouveaux effets indésirables liés à la vaccination, notre système de détection étant très sensible pour les effets rares.

Notre activité reste très marquée par la pandémie. Pour “l'après”, nous devons envisager une adaptation des financements de nos centres, afin de pouvoir faire face à l'augmentation de l'activité et à d'éventuelles crises similaires tout en poursuivant nos missions structurelles.

Suite à l'aide apportée aux praticiens pour poser un diagnostic de pathologie iatrogène et répondre à leurs questions, nombre d'entre eux ont découvert les bénéfices de notre accompagnement lors de cette crise, ce qui va encore augmenter le nombre de déclarations.”

NG : *“De même, après une pression très forte des mois durant, les pays membres considèrent que la majorité des effets indésirables ont été observés, compte tenu de l'ampleur de la population vaccinée et du recul disponible. La fréquence d'évaluation des données de sécurité devient bimestrielle pour certains vaccins, voire semestrielle, depuis le printemps 2022. Dans ce contexte, l'Agence va continuer d'être un moteur de la surveillance et du partage d'information à l'échelle européenne.”*

RMT : *“La communication mise en œuvre, de par sa transparence et son immédiateté, a contribué à accompagner la dynamique de surveillance des vaccins contre le Covid-19. En annonçant que nous allions partager toutes nos données de la manière la plus large possible avec l'ensemble de nos parties prenantes, et surtout en transformant cette*

promesse en actes, mois après mois, nous avons apporté des éléments d'information essentiels sur la sécurité des vaccins."

CM : *"Pour la suite, ce dispositif et nos méthodes de travail continueront d'être adaptés au fur et à mesure des connaissances sur les effets indésirables des vaccins ; toute augmentation de cas pourra nous conduire à adopter un traitement différent. Si les données restent rassurantes, la surveillance des vaccins Covid entrera dans le dispositif classique de la surveillance des vaccins, sous forme d'une surveillance a priori et constante mais dans un système allégé par rapport à ce qui a été mis en place pendant la pandémie."*

Parmi nos projets pour l'avenir ? Continuer à améliorer le système d'analyse des déclarations des effets indésirables pour faciliter les travaux des CRPV afin qu'ils puissent consacrer toujours plus de temps à leur analyse médicale, développer la transparence sur davantage de travaux de l'ANSM ou demandés par l'ANSM, et élargir la mise à disposition de nos données... afin que toujours plus de Français bénéficient de l'effet préventif des vaccins et aient une information éclairée sur les traitements."

Temps forts

Autoriser l'accès précoce aux traitements contre le Covid-19



L'évaluation des données préliminaires issues des études cliniques réalisées chez des patients infectés par le Sars-CoV-2 et traités par anticorps monoclonaux a permis la mise en œuvre à partir de mars 2021 de deux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des combinaisons d'anticorps monoclonaux en traitement curatif à un stade précoce de l'infection :

- l'association casirivimab et imdevimab (Ronapreve) du laboratoire Roche,
- l'association bamlanivimab et etesevimab du laboratoire Lilly France.

Ces anticorps monoclonaux ont été conçus pour cibler spécifiquement la protéine Spike située à la surface du Sars-CoV-2, afin d'empêcher le virus de se fixer et de pénétrer dans les cellules humaines. Ces anticorps de synthèse neutralisent le virus avant qu'il n'infecte les cellules et s'y multiplie. L'intérêt de ces anticorps monoclonaux est d'agir rapidement en début d'infection, sur la charge virale lorsque celle-ci est importante, afin d'éviter de développer une forme grave de la maladie.

Ces médicaments sont administrés à l'hôpital par voie intraveineuse (Ronapreve, association bamlanivimab/etesevimab) ou sous-cutanée (Ronapreve) sous surveillance médicale.

Au début de la mise à disposition de ces deux premiers traitements, trois catégories de patients étaient éligibles : les personnes immunodéprimées, les patients à risque de complications liées à des comorbidités, et enfin, les patients âgés de 80 ans et plus, avec ou sans comorbidité, car ce sont particulièrement ces personnes, en cas d'infection par le Sars-CoV-2, qui sont à haut risque de développer une forme grave de la maladie. La population éligible à ces traitements a progressivement évolué pour inclure d'autres catégories de patients.

L'utilisation du Ronapreve a été élargie en août 2021 à la prophylaxie chez les patients immunodéprimés qui ne sont pas protégés malgré la vaccination, faisant de la France l'un des premiers pays au monde à mettre à disposition des anticorps monoclonaux dans cette indication. À partir de septembre, compte tenu du besoin médical identifié pour la prise en charge des patients à un stade avancé de la maladie Covid-19, l'utilisation de la bithérapie Ronapreve à une posologie élevée a été autorisée chez les patients hospitalisés, nécessitant une oxygénothérapie non invasive et qui n'ont pas développé naturellement leurs propres anticorps (patients séronégatifs).

Décembre 2021 : l'arrivée de nouveaux traitements

L'Evusheld, une nouvelle combinaison d'anticorps monoclonaux du laboratoire AstraZeneca, a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce en prophylaxie en décembre. Ce nouveau médicament, injecté par voie intramusculaire, peut être administré en ambulatoire sous surveillance médicale. Il est composé de deux anticorps monoclonaux, le tixagévimab et le cilgavimab qui présentent la particularité d'avoir une longue durée d'action permettant une

protection plus longue que celle des anticorps déjà disponibles.

Pour mettre à disposition ces nouveaux traitements, nous avons activé le processus d'ATU/accès précoce qui permet à certains malades en impasse thérapeutique, d'avoir accès, à titre exceptionnel et temporaire, à des traitements, dans un cadre réglementaire et sécurisé, pour lesquels il n'y a pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ainsi, l'ATU du cocktail d'anticorps monoclonaux Ronapreve, accordée en mars 2021, soit 8 mois avant la délivrance de l'autorisation de l'AMM européenne, montre l'intérêt de ce dispositif tel qu'il est prévu en France pour un accès rapide à des traitements innovants(88).

En 2021, **plus de 18 000 autorisations d'accès précoce** à des anticorps monoclonaux en traitement curatif ou préventif de la maladie Covid-19 ont été validées.

Autoriser les premiers traitements contre le Covid-19



Ronapreve (association de casirivimab et imdevimab) du laboratoire Roche et Regkirona (regdanvimab) du laboratoire Celltrion Healthcare ont été les premiers médicaments à base d'anticorps monoclonaux à recevoir une autorisation de mise sur le marché européenne en novembre 2021.

Ces deux médicaments sont indiqués dans le traitement de la maladie Covid-19 à un stade précoce chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la maladie. Le médicament Ronapreve bénéficie d'une indication supplémentaire en prévention de la maladie Covid-19.

Avant l'obtention de son AMM, Ronapreve était déjà mis à disposition en France dans le cadre d'un accès précoce(90). Le médicament Regkirona n'était pas disponible en France.

En décembre, un nouveau médicament, le Xevudy du laboratoire GSK, contenant un anticorps monoclonal appelé sotrovimab, a également reçu une autorisation de mise sur le marché européenne pour la même indication en traitement curatif que Ronapreve et Regkirona. Le traitement a été mis à disposition en France en janvier 2022.

Cette première génération de molécules dirigées contre le Sars-CoV-2, du fait de son mécanisme d'action, est sensible aux mutations de la protéine Spike et présente une puissance antivirale différente sur les variants du Sars-CoV-2 selon le type d'anticorps. La nature des mutations et leur localisation sur la protéine Spike observées sur ces variants peuvent entraîner une perte d'efficacité partielle ou totale de certains anticorps. Il est donc important de compléter l'arsenal thérapeutique avec des molécules ayant un autre mode d'action. La recherche s'est mobilisée pour la mise au point de nouveaux antiviraux ciblant notamment les enzymes virales.

Chiffres clés

+ de 18 000 autorisations d'accès précoce à des anticorps monoclonaux en traitement curatif ou préventif de la maladie Covid-19 ont été validées.

Pour un total de **+ de 123 millions d'injections** en France **128 510 cas de pharmacovigilance** ont été recensés.

Découvrez ci-dessous l'intégralité de la partie "Dossier spécial Covid-19"

En téléchargeant les sous-parties de votre choix :

- [Accompagner la recherche et l'innovation contre le Covid-19](#)
- [Surveiller les vaccins et les traitements contre le Covid-19](#)
- [Veiller à la disponibilité des produits de santé pour assurer la couverture des besoins des patients](#)
- [Informez tous nos publics](#)
- [S'adapter face à la crise sanitaire](#)