

1 La surveillance des médicaments

Afin que les patients puissent bénéficier de médicaments de qualité, sûrs et efficaces, l'ANSM exerce une surveillance continue de ces produits depuis leur développement et tout au long de leur cycle de vie.

L'ANSM réceptionne ou détecte des signaux potentiels issus de sources variées (signalements de pharmacovigilance, d'erreurs médicamenteuses, de mésusage, articles de la littérature scientifique, etc.). Elle catégorise chaque signal selon son niveau de risque et l'analyse en croisant les données à sa disposition pour le confirmer ou l'infirmer. Des échanges avec les réseaux de vigilance, les représentants des patients et des professionnels de santé, sont réalisés tout au long du processus d'évaluation des signaux.

En complément, l'ANSM établit un programme de surveillance renforcée sur certains médicaments basé sur une analyse des risques de certaines situations ou produits *a priori*, sans qu'il existe nécessairement un signal identifié.

Cette surveillance continue permet à l'ANSM de prendre, si nécessaire, de nouvelles mesures ou des mesures complémentaires à celles déjà existantes.

Par ailleurs, l'ANSM assure la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments "essentiels" ainsi que le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques.

Enfin, l'ANSM réalise le contrôle *a priori* de la publicité en faveur des médicaments.

.....
Pour en savoir plus
.....



L'identification et le traitement des signaux

La pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Elle s'exerce sur tous les médicaments utilisés par les patients en France et s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament, mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

La pharmacovigilance repose sur un échelon régional avec les centres régionaux de pharmacovigilance (au nombre de 31), un échelon national avec l'ANSM et un échelon européen avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et les États membres.

.....
Pour en savoir plus
.....



LA PHARMACOVIGILANCE FRANÇAISE

La déclaration et le traitement des signalements d'effet indésirables.

Les professionnels de santé et les usagers du système de santé déclarent les effets indésirables qu'ils pensent être en lien avec la prise d'un médicament. Les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et sages-femmes ont l'obligation de les signaler.

La déclaration est alors enregistrée, après avoir été évaluée, par un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dans une base de données nationale de pharmacovigilance, appelée BNPV. Cette base de données est accessible à l'ensemble des CRPV et à l'ANSM.

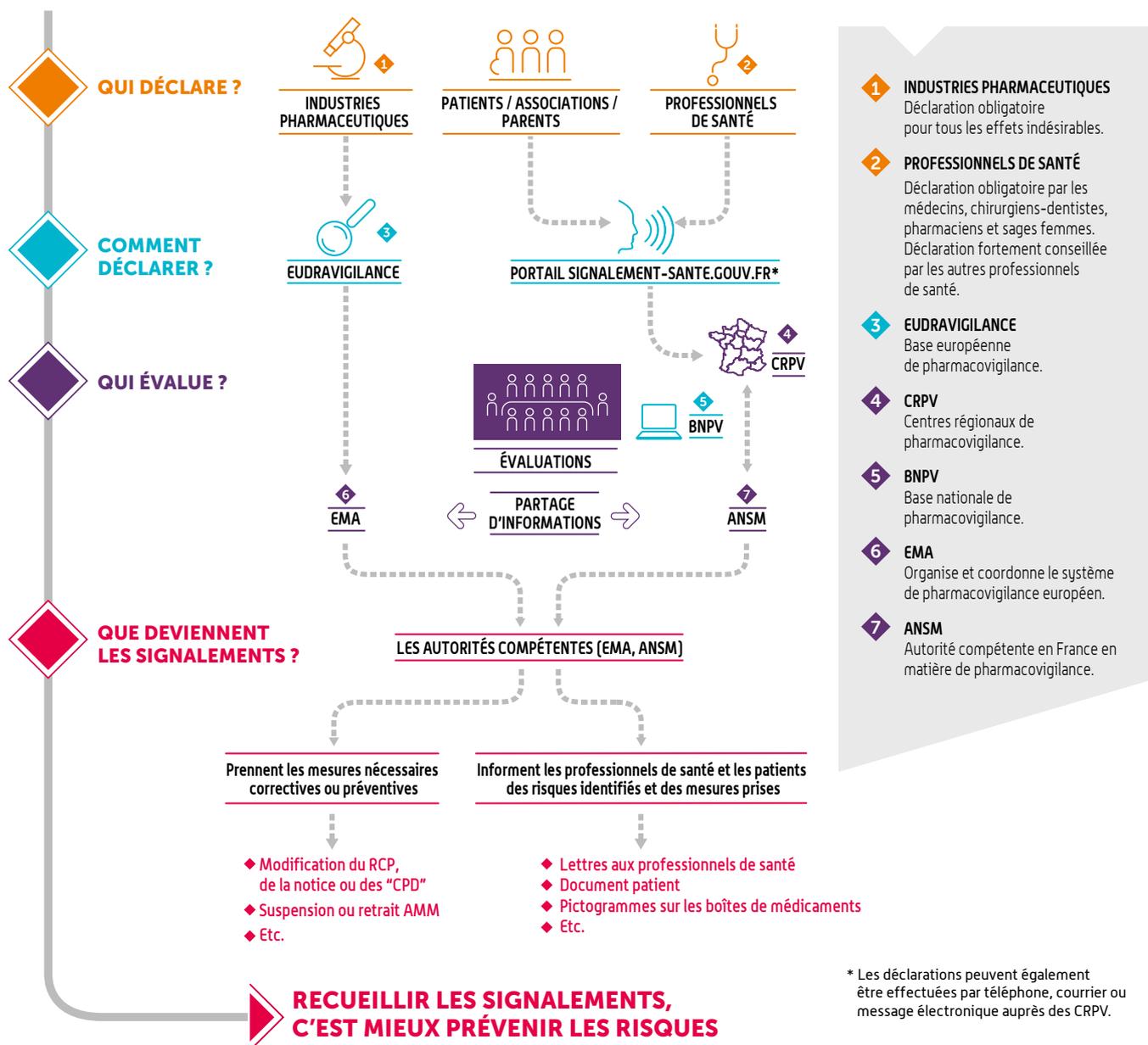
La déclaration fait l'objet d'une analyse clinique, sémiologique et médicale par le CRPV : le CRPV investigate le cas

déclaré et échange si nécessaire avec le professionnel de santé et/ou le patient qui a fait la déclaration. Il détermine par la suite l'imputabilité du médicament dans le(s) effet(s) indésirable(s) remonté(s), notamment au regard des données déjà connues, du contexte d'utilisation et du profil du patient concerné.

Les CRPV portent à la connaissance de l'ANSM les déclarations qui constituent des signaux potentiels, appelés "cas marquants", et réalisent des travaux d'expertise. Ces expertises permettent de confirmer ou d'infirmer et de caractériser le cas échéant un signal ou un risque.

En parallèle, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de transmettre directement les déclarations d'effets indésirables médicamenteux qu'ils recueillent à la base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance).

La déclaration et le suivi des effets indésirables d'un médicament



Le rôle de l'ANSM

L'ANSM veille, recueille et centralise toutes les informations relatives aux risques et utilisations susceptibles d'influer sur le rapport bénéfice-risque des médicaments. Elle les analyse en vue d'identifier tout nouveau risque ou évolution d'un risque connu. Elle échange toute information utile et coopère avec l'EMA et les autres États membres.

Elle transmet à la base européenne EudraVigilance les déclarations d'effets indésirables enregistrées par les CRPV dans la BNPV et surveille les informations enregistrées dans ces 2 bases.

L'ANSM peut également mettre en œuvre des enquêtes nationales de pharmacovigilance, en vue de mieux caractériser un risque potentiel ou connu, ou des études de pharmaco-épidémiologie afin de disposer d'une vision globale du profil d'utilisation des produits de santé en vie réelle, confirmer un signal ou quantifier un risque^[23].

Le cas échéant, l'ANSM met en place les mesures nécessaires destinées à prévenir ou réduire les risques afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments^[24], en concertation avec ses partenaires externes.

[23] Pour en savoir plus, consultez le site Internet d'EPI-PHARE, GIS (groupement d'intérêt scientifique) créé fin 2018 par l'ANSM et la CNAM. EPI-PHARE réalise, pilote et coordonne des études de pharmaco-épidémiologie à partir des données complexes et massives du Système National des Données de Santé (SNDS), pour éclairer les pouvoirs publics dans leur prise de décision (<https://www.epi-phare.fr/>).

[24] Voir "Les mesures de réduction du risque", page 69.

FAITS MARQUANTS

Les enquêtes nationales de pharmacovigilance

Une enquête nationale de pharmacovigilance consiste à évaluer ou réévaluer de façon rétrospective et/ou prospective, le risque d'effet indésirable d'un médicament ou d'une classe médicamenteuse afin de confirmer un signal potentiel, caractériser un signal avéré et surveiller le profil de sécurité d'un médicament. L'enquête est menée par un expert d'un CRPV sur demande de l'ANSM. La conduite de l'enquête doit répondre aux objectifs fixés dans les délais impartis.

Traitement contre l'acné : règles de bon usage de l'isotrétinoïne pour limiter les risques

Malgré les nombreuses mesures mises en place pour améliorer le bon usage des médicaments composés d'isotrétinoïne, le nombre de grossesses, chez des femmes traitées exposant les enfants à naître à des risques de malformations graves, reste constant. Des troubles psychiatriques continuent également d'être rapportés avec ces médicaments. Aussi, dans l'attente de l'organisation début 2021 d'un Comité scientifique temporaire réunissant des représentants des professionnels de santé et des patients pour

échanger sur des actions complémentaires à mettre en œuvre afin de poursuivre et de renforcer la réduction des risques liés à la prise de ces médicaments, un point d'information a été publié afin de rappeler aux professionnels de santé concernés (dermatologues, médecins généralistes et pharmaciens d'officine) ainsi qu'aux patients, et en particulier aux jeunes filles et femmes en âge d'avoir des enfants, de respecter les règles d'utilisation de ces médicaments qui ne peuvent être prescrits qu'en dernière intention.

Autres faits marquants

- ◆ **Mise en place d'une surveillance continue des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments chez les patients atteints de la COVID-19⁽²⁵⁾.**
- ◆ **Publication des dernières données issues de l'enquête de pharmacovigilance sur les médicaments à base de lévothyroxine.** L'analyse, réalisée par le CRPV de Lyon, a porté sur les cas graves notifiés en France entre avril 2018 et août 2019. Elle conclut à une diminution importante de la notification des cas graves pour le Levothyrox (-90%) et pour les autres médicaments à base de lévothyroxine (-67%). L'analyse ne met pas en évidence de signal particulier de pharmacovigilance.
- ◆ **Rappel des précautions à prendre avec les produits de contraste (risques de réactions d'hypersensibilité immédiate).** L'ANSM est régulièrement informée de la survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate (HSI) avec les produits de contraste à visée diagnostique. Ces réactions d'HSI, bien que rares, peuvent engager le pronostic vital et parfois être d'issue fatale. Afin de réduire le risque de réaction d'HSI, l'ANSM a rappelé aux professionnels de santé qui réalisent des examens d'imagerie avec produits de contraste les précautions à observer et les conduites à tenir. Les patients doivent être informés de ces risques, particulièrement les patients asthmatiques et les patients allergiques.
- ◆ **Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique et inhalée : risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques.** Une étude épidémiologique publiée en 2019 a rapporté une augmentation du risque de régurgitation mitrale et aortique d'environ 2 fois chez les patients prenant des fluoroquinolones par voie systémique par rapport aux patients prenant d'autres antibiotiques (amoxicilline ou azithromycine). De plus, plusieurs cas médicalement confirmés de régurgitation/insuffisance d'une valve cardiaque ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones, avec un lien de causalité probable ou possible. Par conséquent, une lettre d'information a été envoyée aux professionnels de santé concernés afin d'avertir que chez les patients à risque de régurgitation/insuffisance des valves cardiaques, les fluoroquinolones par voie systémique et inhalée ne doivent être utilisées qu'après une évaluation approfondie des bénéfices et des risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques.

(25) Lire aussi "Dossier spécial : L'ANSM face à la COVID-19 - Surveiller les médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et les cas d'abus", page 186.

Données 2020

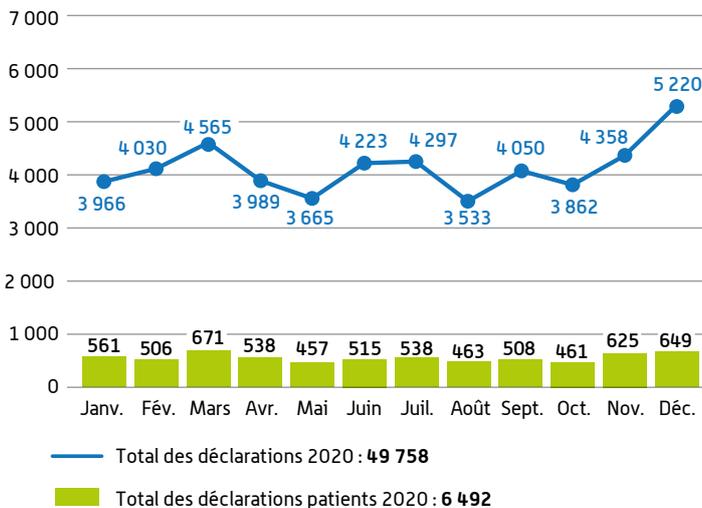
ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES DÉCLARÉS AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Effets indésirables déclarés à l'ANSM	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV*	55 761	82 077 ⁽²⁶⁾	71 130	59 177	49 758
• dont cas d'effets indésirables graves	35 622	42 715	34 387	34 237	27 920
• dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients	3 061	31 798	20 192	7 802	6 492
Nombre de cas d'effets indésirables en provenance des laboratoires pharmaceutiques**	-	-	59 371	51 807	40 258
• dont cas d'effets indésirables graves	17 109	23 433	18 436	17 192	13 486

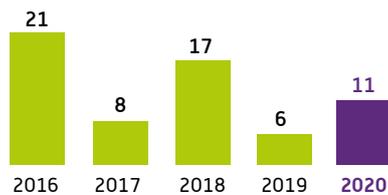
* Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis

** Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux

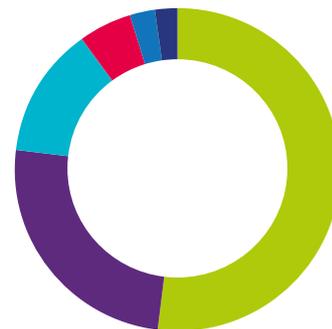
DÉCLARATIONS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES AU SYSTÈME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE



NOMBRE DE NOUVELLES ENQUÊTES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE



PROFIL DES DÉCLARANTS DES CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES ENREGISTRÉS DANS LA BNPV



51,93 %	Médecin spécialiste
25,06 %	Pharmacien
13,02 %	Patient
5,21 %	Médecin généraliste
2,72 %	Infirmière
1,98 %	Autre professionnel de santé
0,07 %	Dentiste
0,01 %	Juriste

76 enquêtes

nationales
de pharmacovigilance
en cours en 2020



(26) En 2017 et 2018, la forte hausse constatée du nombre de déclarations de cas d'effets indésirables est essentiellement due aux nombreuses déclarations rapportées avec la nouvelle formule du Levothyrox.

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE EUROPÉENNE

Le système national de pharmacovigilance s'intègre dans une organisation européenne de la pharmacovigilance. Ainsi, la France travaille en étroite collaboration avec l'EMA et les autres États membres pour assurer la surveillance et la sécurité des médicaments en France et dans le reste de l'Union européenne. L'ANSM participe activement aux groupes de travail européens compétents en matière de pharmacovigilance, en particulier au Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)^[27].

Au quotidien, l'ANSM s'implique dans les procédures d'évaluation commune européenne permettant de suivre et de répondre aux évolutions du rapport bénéfice-risque des médicaments : arbitrages, signaux, PSUSA, PGR, études de sécurité post-AMM, etc. Cette participation se fait notamment en produisant des rapports (lorsque la France

est rapporteur) ou en commentant les rapports des autres pays. L'ANSM participe également activement à l'évolution des bonnes pratiques de pharmacovigilance touchant de nombreux aspects de la sécurité des médicaments.

Par ailleurs, le système national de pharmacovigilance alimente quotidiennement la base de données de l'Agence européenne des médicaments (EMA), appelée EudraVigilance. Cette base de données est le point de collecte unique en Europe de tous les effets indésirables graves et, depuis novembre 2017, des effets indésirables non graves survenus en Europe, provenant des autorités compétentes nationales ou des laboratoires pharmaceutiques. La France y contribue de façon importante par le biais des données collectées par les centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance, que l'ANSM transmet quotidiennement à EudraVigilance, et par les laboratoires pharmaceutiques et transmises directement à EudraVigilance.

FAITS MARQUANTS

Nouvelle réévaluation du rapport bénéfice-risque d'Esmya

Esmya est un médicament contenant de l'ulipristal (5 mg) indiqué dans le traitement préopératoire ou intermittent des symptômes liés aux fibromes utérins. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée par la Commission européenne en 2012 dans le cadre d'une procédure européenne centralisée. La spécialité est commercialisée en France depuis 2013.

En novembre 2017, à la suite d'un signal européen déclenché par la France suite à un cas marquant, en raison de la survenue d'un cas d'insuffisance hépatique avec transplantation, une réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque de la spécialité Esmya (article 20) a été déclenchée par la Commission européenne (CE). À titre conservatoire, la commercialisation d'Esmya a été suspendue de février à août 2018, le temps de la finalisation de la réévaluation. Le médicament a été remis sur le marché en Europe mais avec des indications restreintes et un suivi de la fonction hépatique régulier.

En France, afin de surveiller d'éventuels autres effets hépatiques graves, une enquête de pharmacovigilance avait été ouverte en décembre 2017 à la demande de l'ANSM et confiée au CRPV de Lyon. Les résultats ne mettaient pas en évidence d'éléments nouveaux par rapport à l'évaluation en cours au niveau européen. En parallèle, l'ANSM a conduit en février 2019 une inspection du laboratoire Gédéon Richter et de son prestataire de pharmacovigilance devant des incohérences et difficultés à obtenir des données précises sur les cas.

En décembre 2019, le laboratoire Gedeon Richter a reçu une nouvelle déclaration d'hépatite grave (avec transplantation) survenue en Europe et ce, malgré la réalisation des bilans hépatiques réguliers et l'arrêt du traitement dès le début des signes d'altération de la fonction hépatique. Compte tenu de ce nouveau cas, la Commission européenne a demandé une nouvelle réévaluation du rapport bénéfice-risque d'Esmya au PRAC de mars 2020.

En France, l'ANSM avait pris des mesures nationales, dès le mois de janvier 2018, pour préconiser une surveillance de la fonction hépatique chez les patientes. Une fiche d'information à destination des patientes pour les informer du risque et les alerter sur les principaux symptômes qui doivent les amener à consulter a notamment été élaborée par l'ANSM.

Ces mesures de suivi et d'information des patientes ont par la suite été appliquées en Europe dès le mois de mars 2018.

Lors de la 1^{ère} procédure européenne de réévaluation du bénéfice-risque d'Esmya, qui s'est conclue par une décision de maintenir cette spécialité sur le marché, l'ANSM a exprimé sa réserve et avait estimé que le bénéfice-risque d'Esmya était négatif. Dans un point d'information destiné aux professionnels de santé en date du 1^{er} août 2018, l'ANSM a rappelé les conclusions de la réévaluation européenne et a renforcé le message de précaution d'utilisation en recommandant qu'Esmya ne soit prescrit qu'après avoir évalué le rapport bénéfice-risque individuel du traitement chez la patiente et après discussion avec elle de l'ensemble des alternatives thérapeutiques existantes (c'est-à-dire en

[27] Lire aussi "Les échanges européens et internationaux", page 47.



traitement de dernière ligne). Les préconisations de l'ANSM communiquées étaient donc plus restrictives que celles recommandées à l'issue de la réévaluation européenne de 2018. L'ANSM a informé la HAS de ces modifications de l'AMM liées à un problème de sécurité. La HAS a statué en février 2019 sur un avis défavorable de maintien du remboursement de cette spécialité. Le déremboursement est devenu effectif depuis août 2020.

En mars 2020, compte tenu du nouveau cas d'hépatite et du démarrage de la 2^e procédure de réévaluation du bénéfice-risque d'Esmya, l'ANSM prévenait de la suspension temporaire de son AMM dans un nouveau point d'information.

Bien que le PRAC ait recommandé le retrait de l'AMM d'Esmya en septembre 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a suivi l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui s'est prononcé, en novembre 2020, en faveur du maintien de l'AMM sous réserve d'une nouvelle restriction des indications d'Esmya.

Acétate de cyprotérone : finalisation de l'évaluation sur le risque de méningiomes

Au regard du risque de méningiome associé à l'acétate de cyprotérone et à la suite des mesures mises en place en France, l'ANSM a déclenché en juillet 2019 une réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de l'acétate de cyprotérone. Lors de sa réunion de février 2020, le PRAC a recommandé de restreindre les conditions d'utilisation de l'acétate de cyprotérone.

L'ANSM a alors exprimé son désaccord avec cet avis en raison de données limitées sur le bénéfice d'Esmya sur le long terme dans cette indication et du risque d'atteinte hépatique, certes rare, mais grave et non maîtrisable.

La Commission européenne a suivi l'avis de l'EMA en janvier 2021 et a ainsi validé le maintien sur le marché d'Esmya avec une indication restreinte chez les femmes adultes qui n'ont pas atteint la ménopause et chez qui l'embolisation des fibromes utérins et / ou les options de traitement chirurgical ne conviennent pas ou ont échoué.

En janvier 2021, le laboratoire Gedeon Richter a informé l'ANSM de son intention de cesser la commercialisation d'Esmya en France. Les autres laboratoires titulaires de spécialités génériques à base d'ulipristal acétate 5 mg, qui n'étaient pas encore commercialisées en France, ont également informé l'Agence de leur intention de ne pas commercialiser ces médicaments en France. Ainsi, plus aucun médicament à base d'ulipristal n'est commercialisé sur le territoire français dans la prise en charge des fibromes utérins.

Au regard des recommandations du PRAC :

- ◆ L'indication de l'acétate de cyprotérone 50 mg (Androcur et ses génériques) a été restreinte aux hirsutismes sévères après échec des alternatives. L'indication de l'acétate de cyprotérone 50 mg et 100 mg dans le cancer de la prostate est restée inchangée.
- ◆ Par précaution, les médicaments à base d'acétate de cyprotérone à dosages faibles, éthinylestradiol/acétate de cyprotérone (Diane 35 et ses génériques) et estradiol/acétate de cyprotérone (Climene), ont été contre-indiqués en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome.





- ◆ Les principaux résultats de l'étude d'EPI-PHARE^[28], qui détaillent le risque de méningiome en fonction de la dose et de la durée d'utilisation, ont été mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit de tous les produits contenant de l'acétate de cyprotérone.
- ◆ Les conditions de prescription et les recommandations sur le suivi des utilisateurs d'acétate de cyprotérone (50 et 100 mg) émises par l'ANSM en 2018 et 2019 sont restées inchangées. Une attestation d'information doit obligatoirement être signée chaque année par le patient et son médecin prescripteur et être remise au pharmacien pour toute délivrance de ces médicaments.

Médicaments à base de 5-fluorouracile (voie parentérale), capécitabine, tégafur et flucytosine : finalisation de la procédure d'arbitrage de sécurité sur le déficit en DPD

Le fluorouracile (administré par voie injectable), la capécitabine et le tégafur sont des médicaments anticancéreux, tandis que le fluorouracile topique (appliqué sur la peau) est utilisé pour diverses affections cutanées et la flucytosine est un médicament utilisé pour des infections fongiques graves. Des toxicités sévères, parfois d'évolution fatale, ont été rapportées en lien avec une surexposition au médicament dont le métabolisme et la dégradation dans l'organisme dépendent d'une enzyme appelée : dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). En effet, certains patients présentent un déficit enzymatique en DPD qui peut être partiel ou total (le pourcentage est estimé respectivement entre 3 et 10 % et 0,1 et 0,5 % au sein de la population caucasienne).

Constatant l'absence de consensus sur les modalités de dépistage, l'ANSM avait partagé avec les autres autorités européennes les recommandations nationales établies dans le cadre des travaux initiés conjointement avec la

Le lancement de cette réévaluation européenne du bénéfice-risque avait fait suite à la publication de l'étude pharmaco-épidémiologique réalisée par le GIS EPI-PHARE en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière. Cette étude a permis de préciser en vie réelle la relation entre la prise de l'acétate de cyprotérone et la survenue de méningiome.

Haute autorité de santé (HAS) et l'Institut national du cancer (INCa) et portant sur les modalités de recherche du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) dans le cadre de chimiothérapies comportant des fluoropyrimidines.

Afin de réduire ce risque, le PRAC a recommandé une contre-indication chez les patients présentant un déficit complet en DPD connu et une dose initiale ajustée chez les patients présentant un déficit partiel. Des tests de déficience en DPD sont également recommandés avant le début du traitement. Le PRAC a considéré le génotypage et le phénotypage (et dosage de l'uracilémie) comme étant les méthodes de dépistage les plus appropriées au vu des connaissances actuelles. Les RCP des produits contenant du 5-fluorouracile (i.v.), de la capécitabine et du tégafur devront donc contenir des informations sur ces deux méthodes de dépistage en tenant compte des recommandations cliniques applicables.

Autres faits marquants

◆ Picato (mébutate d'ingénol) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché en raison d'un risque potentiel de cancer de la peau

La Commission européenne a décidé, sur recommandation de l'EMA, de suspendre, par mesure de précaution, l'autorisation de mise sur le marché européenne du médicament Picato gel. Cette décision fait suite à la réévaluation du rapport bénéfice-risque de ce médicament, engagée au mois de septembre 2019 au regard de nouvelles données disponibles sur le risque potentiel de cancer cutané dans la zone traitée par ce médicament. La France était co-rapporteur pour cette procédure.

◆ Traitement hormonal substitutif : conclusion de l'évaluation des nouvelles données sur le risque connu de cancer du sein (procédure de signal)

Lors de sa réunion de mai 2020, le PRAC a recommandé de mettre à jour les informations produit (Résumé des caractéristiques produit et notice patient) des médicaments utilisés comme traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause. Les mises à jour ont été basées sur une large méta-analyse publiée dans le *Lancet* en août 2019, qui a confirmé le risque augmenté, déjà connu, de cancer du sein chez les femmes utilisant un THS. Le risque est plus élevé pour les combinaisons œstro-progestatives que pour les œstrogènes seuls.

[28] Voir www.epi-phare.fr

Données 2020

◆ Leuproréline injectable (Eligard, Enantone LP, Leptoprol) : injections à réaliser exclusivement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance des étapes de reconstitution/administration

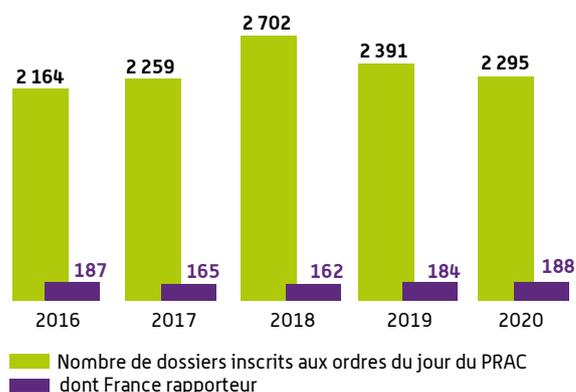
Ces médicaments ont fait l'objet d'une évaluation européenne suite à des signalements d'erreurs de manipulation notamment remontés par la France. Ce risque d'erreur médicamenteuse est augmenté lorsque la reconstitution/administration implique de nombreuses étapes qui exposent à un risque d'inefficacité du traitement. Ces médicaments doivent être préparés et administrés uniquement par des professionnels de santé ayant une bonne connaissance des instructions de reconstitution/administration. Les patients ne doivent ni préparer, ni s'administrer ces médicaments eux-mêmes.

Pour réduire le risque d'erreurs de manipulation, l'EMA a également demandé au laboratoire commercialisant Eligard de modifier le dispositif de reconstitution/administration afin de réduire le nombre élevé d'étapes.

◆ Suspension de l'autorisation du médicament ifosfamide EG

L'ANSM a suspendu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ifosfamide en solution (Ifosfamide EG) dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque qui a débuté en mars 2020. Cette réévaluation a été demandée par l'ANSM en raison du risque d'encéphalopathie potentiellement plus important sous ifosfamide en solution (Ifosfamide EG) que sous ifosfamide en poudre (Holoxan), observé dans une enquête de pharmacovigilance. Le laboratoire EG LABO avait alors arrêté la distribution en France de la spécialité Ifosfamide EG. Ce dernier ayant exprimé son intention de distribuer à nouveau son médicament aux pharmacies, avant la fin de l'évaluation européenne, l'ANSM a décidé de suspendre l'AMM en raison du sur-risque potentiel pour les patients. La spécialité Holoxan doit être utilisée à la place d'Ifosfamide EG.

NOMBRE DE DOSSIERS INSCRITS AUX ORDRES DU JOUR DU PRAC



RÉPARTITION PAR TYPE DE PROCÉDURE (FRANCE RAPPEUR)



- 61 Rapport Périodique de Sécurité (PSUR)
- 49 Plan de Gestion des Risques (PGR)
- 48 Étude de Sécurité Post-Autorisation (PASS)
- 23 Renouvellement d'AMM
- 7 Signaux
- 0 Arbitrage

Données 2020

LA CONTRIBUTION DE LA FRANCE À LA PHARMACOVIGILANCE INTERNATIONALE

Au niveau international, l'Organisation mondiale de la Santé a mis en place en 1968 une base de données internationale de pharmacovigilance : VigiBase. C'est la banque de données la plus importante et complète dans le monde. Elle est maintenue par le centre de surveillance d'Uppsala (UMC) sous mandat de l'OMS. Plus de 150 pays participent à la collecte des données de pharmacovigilance.

La France participe au programme depuis 1986, elle est le 6^{ème} pays contributeur, avec environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.

ICSR⁽²⁹⁾ CUMULÉES PAR PAYS CONTRIBUTEURS DANS VIGIBASE

Pays contributeurs dans VigiBase	ICSR cumulées au 31/12/2019
États-Unis	11 018 305
Corée	1 938 218
Chine	1 702 053
Royaume-Uni et Irlande du Nord	1 126 008
Allemagne	976 756
France	943 675
Canada	710 415
Italie	605 417
Inde	472 739
Japon	468 070
Autres	4 425 751
Total	24 387 407

La gestion des erreurs médicamenteuses

Depuis 2005, l'ANSM organise avec le réseau des CRPV le recueil et le traitement des signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs en lien direct avec un médicament, qu'il s'agisse de sa présentation (étiquetage, conditionnement), de sa dénomination ou de toute autre information qui lui est relative (notice, RCP, document accompagnant). Les erreurs liées à son utilisation ou aux pratiques des professionnels de santé n'entrent pas dans le champ de compétence de l'ANSM.

Cette activité porte sur les erreurs médicamenteuses qui ont donné lieu à des effets indésirables (en coordination avec la pharmacovigilance), mais aussi sur les erreurs sans effets indésirables. Il peut s'agir d'une erreur potentielle (c'est-à-dire une erreur interceptée juste avant l'administration du médicament au patient), d'une erreur avérée (qui a eu lieu) ou d'un risque suspecté d'erreur médicamenteuse.

Les CRPV réceptionnent et traitent tous les signalements d'erreurs qui leur sont déclarés par les patients et les professionnels de santé. Ils portent ensuite à la connaissance de l'ANSM les signalements qui constituent des signaux potentiels, sous la forme d'erreurs médicamenteuses marquantes.

L'Agence effectue une analyse de risque de ces signaux, les évalue et les analyse. Le cas échéant, elle peut mettre en place des mesures afin d'éviter que l'erreur ne se reproduise :

- ◆ une action immédiate, nationale ou européenne, sur le produit : demande de modification de l'AMM, modification de la notice, des conditionnements primaires ou extérieurs (boîte du médicament), communication auprès des professionnels de santé et/ou du public...
- ◆ un traitement dans le cadre d'une réflexion plus globale sur les médicaments (par exemple : amélioration et harmonisation des étiquetages des solutions injectables de petits volumes, recommandations et campagne d'information concernant les dispositifs d'administration des solutions buvables...).

.....
Pour en savoir plus
.....



(29) ICSR : individual case safety report (déclaration de cas d'effets indésirables).

FAITS MARQUANTS

Nouvelles présentations de spécialités à base de trioxyde d'arsenic : attention au risque d'erreur médicamenteuse

Du fait de la coexistence de plusieurs présentations et de plusieurs concentrations du trioxyde d'arsenic (Trisenox) utilisé dans le traitement de certaines leucémies, l'ANSM a attiré l'attention des professionnels de santé sur le risque d'erreur médicamenteuse. La nouvelle présentation de Trisenox en flacon est deux fois plus concentrée (2 mg/mL

contre 1 mg/mL) que les ampoules en verre qui vont progressivement disparaître. Par ailleurs, plusieurs spécialités génériques qui arrivent sur le marché, sous forme d'ampoules ou de flacons, conservent des concentrations de 1 mg/mL.

Lynparza dans les cancers gynécologiques : un document pour guider les patientes lors du passage des gélules aux comprimés

Progressivement, le médicament Lynparza sera disponible uniquement sous forme de comprimés alors qu'il existe actuellement à la fois sous forme de gélules et sous forme de comprimés.

Cet arrêt de commercialisation des gélules au profit des seuls comprimés a pour objectif de limiter le risque de confusion entre les deux formes et de réduire les contraintes

liées aux conditions d'utilisation et de conservation des gélules. Les comprimés permettent par ailleurs de réduire le nombre de prises quotidiennes de ce médicament et simplifient donc le quotidien des femmes concernées. L'ANSM a élaboré un document explicatif à l'intention des patientes afin de les accompagner dans ce changement.

Données 2020

SIGNALEMENTS RAPPORTÉS À L'ANSM



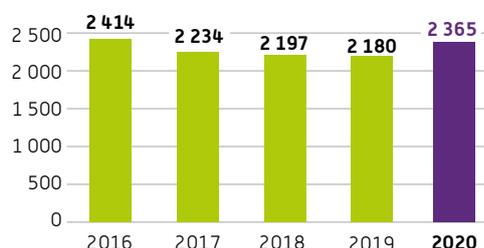
- 2 175 erreurs avérées
- 107 risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes)
- 75 erreurs potentielles
- 8 signalements non qualifiés.

PROPORTION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUITE AUX SIGNALEMENTS D'ERREURS AVÉRÉES



- 67% des signalements d'erreurs avérées **ont entraîné un effet indésirable** (dont la moitié considérée comme graves au regard des critères de la pharmacovigilance)
- 33% des signalements d'erreurs avérées **n'ont pas entraîné d'effet indésirable**

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS D'ERREURS MÉDICAMENTEUSES



La surveillance de l'usage non conforme des médicaments

La surveillance de l'usage des médicaments a pour objet de connaître l'utilisation des médicaments en vie réelle et de détecter, quantifier et évaluer les conséquences potentielles de tout usage non conforme (mésusage) aux termes de l'AMM ou d'une RTU afin notamment de prévenir toute pratique qui pourrait exposer l'utilisateur à un excès de risque non compensé par des bénéfices démontrés.

Les signaux d'usages médicamenteux non conformes émanent de sources multiples :

- ◆ le réseau des CRPV qui recueille des informations sur les pratiques de terrain auprès des professionnels de santé et des patients,
- ◆ les associations de patients ou d'utilisateurs du système de santé, ainsi que les organisations représentatives de professionnels de santé (sociétés savantes, ordres...), sources d'informations privilégiées sur les pratiques en vie réelle,
- ◆ les échanges que l'ANSM entretient avec ses partenaires institutionnels et notamment avec l'Assurance maladie,
- ◆ les activités de surveillance et d'évaluation de l'ANSM,
- ◆ les industriels, qui doivent surveiller et collecter des informations sur l'usage des médicaments dont ils sont responsables, notamment au travers des activités de pharmacovigilance et d'information médicale, et en informer l'ANSM.

Pour les industriels, la législation stipule que l'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière et doit prendre toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de

santé lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité. Elle doit également en aviser sans délai l'ANSM.

Les signalements d'usage non conforme avec effet indésirable sont enregistrés, après évaluation, dans la BNPV par les CRPV. L'Agence effectue une analyse approfondie des signalements et évalue le bénéfice et le risque de la pratique hors AMM et son impact en termes de santé publique, afin de mettre en place les mesures adaptées pour prévenir ou réduire cet usage.

En 2020, l'ANSM a défini et commencé à déployer **sa politique publique de prévention du mésusage du médicament** afin de :

- ◆ créer un environnement de coopération et d'échanges entre les différents acteurs institutionnels pour permettre, à terme, une meilleure efficacité des actions auprès des différents acteurs de la chaîne de prescription et la mise en commun de moyens pour des campagnes de communication et d'information,
- ◆ partager et faire connaître la politique au niveau institutionnel,
- ◆ créer, au travers de concertations, une prise de conscience collective sur les risques et les enjeux du mésusage,
- ◆ développer, en collaboration avec les partenaires institutionnels, des outils pédagogiques et d'information pour promouvoir la culture du bon usage des médicaments,
- ◆ élaborer et pérenniser un processus d'anticipation et de maîtrise des risques.

FAIT
MARQUANT

Mise en garde sur l'utilisation potentiellement dangereuse de médicaments chez des enfants atteints d'autisme

L'ANSM a été alertée sur la prescription par certains médecins de médicaments en dehors de leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) pour traiter des enfants atteints d'autisme. Il s'agit, en particulier, de prescriptions de médicaments anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires et antiviraux) sur des périodes longues de plusieurs mois mais également de médicaments destinés au traitement des intoxications aux métaux lourds (chélateurs).

En l'absence de données cliniques, ces médicaments, utilisés en dehors de leur AMM, ne sont pas recommandés dans la prise en charge des troubles du spectre de l'autisme par la HAS. De plus, les anti-infectieux présentent des risques de

survenue d'effets indésirables en particulier lors d'une exposition au long cours. Ils peuvent se caractériser, outre les effets digestifs, par des troubles cardiovasculaires, cutanés, ainsi que par d'autres troubles spécifiques à chaque antibiotique utilisé. Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotiques sur une durée longue va contribuer à l'émergence d'une antibiorésistance qui diminuera l'efficacité du traitement en cas d'infection avérée.

Suite à cette alerte, après investigations, l'ANSM a informé le conseil de l'Ordre des médecins, le conseil de l'Ordre des pharmaciens, la CNAM et a saisi le procureur de la République de ces faits.

Sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients

Indicateur n°9



85% des crédits d'intervention affectés à la pharmacoépidémiologie consommés [socle 80% - cible 100%]

Indicateur n°10



60% du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs réalisé [cible 50%]



Données 2020



36 SITUATIONS D'USAGE NON CONFORME AUX TERMES DE L'AUTORISATION EXPOSANT À UN RISQUE AVÉRÉ OU POTENTIEL ONT ÉTÉ IDENTIFIÉES.

75% des situations étaient en cours d'évaluation au **31 décembre 2020**

25% des situations ont fait l'objet de mesures de réduction des risques ou d'actions au cours de l'année

La surveillance renforcée des médicaments

En complément de l'approche basée sur l'évaluation des signaux, l'ANSM réalise une surveillance proactive de certains médicaments. Afin de prévenir et anticiper au mieux les risques, elle établit un programme de surveillance renforcée qui identifie et permet de surveiller les situations potentiellement dangereuses et de s'assurer que des mesures de réduction du risque préventives soient mises en place. Ce programme est basé sur une analyse de risque combinant l'exposition et la gravité de certaines situations, le type de population concernée et les caractéristiques de certaines classes ou produits sans qu'il existe nécessairement un signal identifié.

L'ANSM dispose de plusieurs outils de surveillance : enquêtes de pharmacovigilance^[30], études de pharmaco-épidémiologie^[31], suivi des ventes et remboursements de médicament, suivi des cas de la BNPV ou des résultats de la détection statistique du signal, mise en place de registres ou exploitation des registres existants... Un registre a pour objectif de recueillir d'une manière continue et exhaustive les données relatives à un ou plusieurs événements de santé (par exemple une pathologie) dans une population définie par une équipe ayant les compétences appropriées.

Pour en savoir plus



FAIT
MARQUANT

La détection statistique des signaux

La détection de signal s'appuie essentiellement sur les signalements déclarés en pharmacovigilance. Si l'analyse qualitative est indispensable, une approche statistique peut participer à la détection de signal. Elle consiste à identifier des couples médicament/effet anormalement fréquents.

Cette détection a été mise en place par l'ANSM sur la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) en collaboration avec l'INSERM^[32]. Cette approche est ensuite consolidée avec le croisement des autres données disponibles pour confirmer le risque identifié et éviter tout biais.

Sécurité des vaccins obligatoires pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans en 2018 (bilan au 30 juin 2019)

Depuis l'entrée en vigueur de la loi sur l'extension de l'obligation vaccinale chez les nourrissons nés depuis le 1^{er} janvier 2018, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée sur les vaccins sur les onze valences vaccinales obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans. Elle s'est traduite par la mise à disposition des professionnels de santé et du grand public des données de sécurité sur les vaccins concernés. L'ANSM publie ainsi chaque année un rapport portant sur l'analyse des cas notifiés d'effets/d'événements indésirables (Ei/Evl) survenus chez des enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans.

Le deuxième rapport a été publié en 2020. Les données de pharmacovigilance disponibles à ce jour concernant les vaccins obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans confirment leur sécurité d'emploi. Comme pour les enfants vaccinés entre 2012 et 2017, avant la mise en œuvre de l'extension de l'obligation vaccinale, aucun signal particulier de sécurité n'a été observé à ce jour pour les enfants vaccinés en 2018. Néanmoins, afin de disposer d'un recul nécessaire, le suivi sera poursuivi au cours des années à venir.

[30] Lire aussi "Les enquêtes de pharmacovigilance" page 58.

[31] Pour en savoir plus, consultez le site Internet d'EPI-PHARE, GIS (groupement d'intérêt scientifique) créé fin 2018 par l'ANSM et la Cnam. EPI-PHARE réalise, pilote et coordonne des études de pharmaco-épidémiologie à partir des données complexes et massives du Système National des Données de Santé (SNDS), pour éclairer les pouvoirs publics dans leur prise de décision (<https://www.epi-phare.fr/>).

[32] HiDiBiostat, Biostatistique en grande dimension pour la sécurité des médicaments et la génomique, <https://cesp.inserm.fr/fr/equipe/biostatistique-en-grande-dimension>

Les mesures de réduction du risque

Des mesures systématiques encadrent la sécurité d'emploi et le bon usage du médicament dès sa mise sur le marché et tout au long de son autorisation. Il s'agit des informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (pour les professionnels de santé) ou dans la notice (pour les patients) ainsi que le conditionnement du médicament ou encore l'instauration de conditions de prescription et de délivrance particulières.

Des mesures complémentaires peuvent être mises en œuvre au regard de l'évaluation des signaux afin de prévenir ou réduire la survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou

l'impact sur le patient : demande de modification de l'AMM, modification des conditions de prescription et de délivrance, communication auprès des professionnels de santé et/ou du grand public, etc.

Ces mesures peuvent être prises au niveau national ou européen et être combinées entre elles.

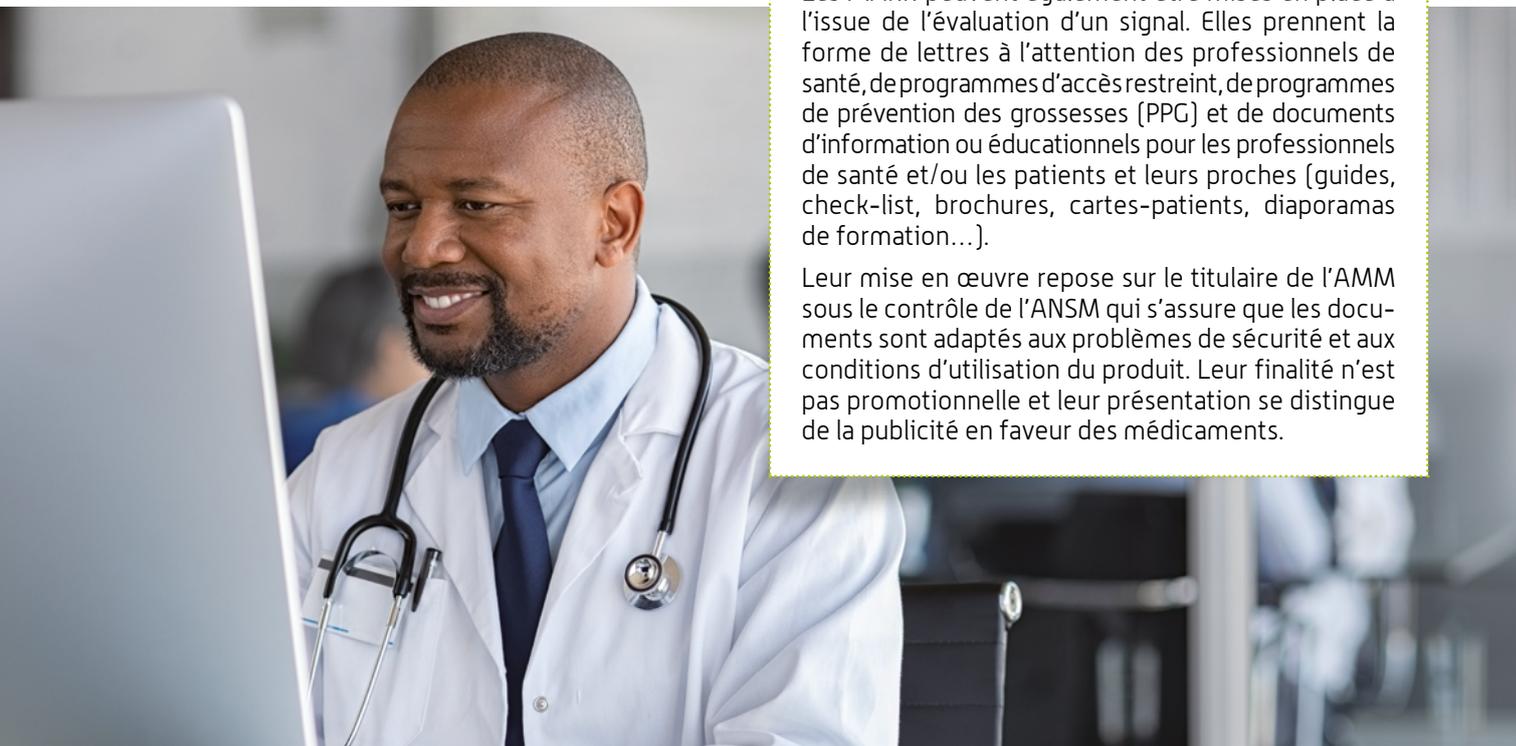
Pour en savoir plus



Cas particulier : Les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)

Les MARR peuvent également être mises en place à l'issue de l'évaluation d'un signal. Elles prennent la forme de lettres à l'attention des professionnels de santé, de programmes d'accès restreint, de programmes de prévention des grossesses (PPG) et de documents d'information ou éducationnels pour les professionnels de santé et/ou les patients et leurs proches (guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation...).

Leur mise en œuvre repose sur le titulaire de l'AMM sous le contrôle de l'ANSM qui s'assure que les documents sont adaptés aux problèmes de sécurité et aux conditions d'utilisation du produit. Leur finalité n'est pas promotionnelle et leur présentation se distingue de la publicité en faveur des médicaments.



Données 2020

44 lettres aux professionnels de santé diffusées

21 substances actives ont fait l'objet de nouvelles mesures (52 documents)

65 substances actives mises à jour (152 documents)



FAITS MARQUANTS

Rappel des risques de survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques avec Montélukast (Singulier et génériques), médicament indiqué dans le traitement de l'asthme

Les effets indésirables neuropsychiatriques liés aux médicaments à base de montélukast sont connus et figurent déjà dans la notice du médicament. Cependant, l'établissement d'un lien entre la survenue de troubles neuropsychiatriques chez certains patients [rêves anormaux, troubles de l'attention, désorientation...] et la prise de ce médicament utilisé dans le traitement de l'asthme est parfois tardif.

Ces situations retardent la bonne prise en charge de ces patients, qui doit inclure la réévaluation du traitement par montélukast. Afin d'augmenter la vigilance sur ces risques, la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP des spécialités à base de montélukast, ainsi que la notice-patient du médicament ont été renforcées afin de souligner la possibilité de survenue d'événements neuropsychiatriques lors de l'utilisation du médicament.

Renforcement de l'information des patients et des pharmaciens sur les risques liés aux vasoconstricteurs par voie orale^[33]



Afin de sécuriser l'utilisation des vasoconstricteurs par voie orale, une fiche d'aide à la dispensation pour les pharmaciens ainsi qu'un document d'information pour les patients ont été mis à disposition et distribués par les pharmacies.

Après avoir sollicité l'ensemble des parties prenantes, l'ANSM a élaboré ces documents afin de renforcer l'information sur le bon usage et les risques d'effets indésirables (persistance de cas d'effets indésirables rares mais graves, notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique), associés à ces médicaments très largement utilisés et plus précisément ceux sous forme de comprimés et à base de pseudoéphédrine, accessibles sans ordonnance.

Autres faits marquants

♦ Fin du libre accès pour le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les alpha-amylases

Afin de sécuriser l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de l'alpha-amylase, l'ANSM a décidé qu'à compter du 15 janvier 2020, ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès dans les pharmacies. Cette mesure vise à favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, en renforçant le rôle de conseil du pharmacien au moment de leur délivrance. Ces médicaments sont toujours disponibles sans ordonnance.

♦ Extension de la contre-indication pour Mécasermine

(Increlex)

La mécasermine (Increlex), utilisée chez les enfants de très petite taille, est dorénavant contre-indiquée aux patients de tous âges présentant une affection ou un antécédent favorisant l'apparition de tumeurs (néoplasie). Jusqu'à présent, la contre-indication concernait uniquement les patients avec une tumeur active ou suspectée. Le renforcement de cette contre-indication fait suite à l'observation de rares cas de tumeurs bénignes ou malignes survenues lors d'une utilisation de ce médicament.

[33] Lire aussi "Renforcement de l'information sur les risques liés à l'utilisation des vasoconstricteurs", page 37 .

La surveillance de la couverture des besoins sanitaires des patients

La sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Dans le cadre des risques de rupture et ruptures de stock de médicaments, l'ANSM veille à la disponibilité des médicaments "essentiels" appelés MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) et de ceux dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique.

Les missions de l'ANSM sont d'évaluer, de valider et de coordonner, si nécessaire, les actions qui doivent être menées par les laboratoires pharmaceutiques afin de sécuriser l'accès à ces médicaments pour les patients. En effet, les laboratoires pharmaceutiques sont responsables de la disponibilité des médicaments qu'ils commercialisent.

L'ANSM associe, en lien avec les signalements déclarés par les industriels, les professionnels de santé et les patients le plus en amont possible des situations de ruptures de stock ou de risques de ruptures notamment :

- ◆ en diffusant une information régulière sur la situation de l'approvisionnement de certaines spécialités indispensables,
- ◆ en généralisant les échanges avec les représentants des professionnels de santé et des patients et les industriels sur certaines situations de ruptures ou de risques de ruptures.

Pour en savoir plus



FAITS
MARQUANTS

Leucémie aiguë lymphoblastique : actualisation des préconisations de traitement de l'enfant et de l'adulte dans un contexte de tensions d'approvisionnement en Erwinase

L'asparaginase est un traitement essentiel de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), en particulier chez l'enfant. La L-asparaginase étant d'origine protéique, l'apparition d'anticorps anti L-asparaginase est fréquente. Une hypersensibilité clinique est observée, pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie. Une réponse immunologique sans signes cliniques peut également être visible, appelée inactivation silencieuse.

Erwinase (crisantaspase) est utilisé en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chez qui une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli est apparue.

De très fortes tensions d'approvisionnement en Erwinase sont rencontrées depuis plusieurs années et ce d'ampleur mondiale. Celles-ci ont conduit en 2017 à l'élaboration d'un avis d'experts par l'Institut national du cancer (INCa), émettant les préconisations de traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adulte dans un contexte de tension d'approvisionnement en Erwinase.

Depuis le 13 décembre 2018, le niveau 3 maximal des préconisations émises dans l'avis d'experts de l'INCa est appliqué sur le marché français. La distribution est contingentée, de façon nominative.

Une rupture totale était attendue en novembre 2020. De plus, à compter du 1^{er} janvier 2021, la société Porton Biopharma (PBL) a décidé d'attribuer les droits de distribution de la spécialité Erwinase à Clinigen et non plus à Jazz Pharmaceuticals. En l'absence de transfert de l'AMM entre ces laboratoires, une rupture d'accès à la crisantaspase pendant le 1^{er} semestre 2021 en France devait être anticipée.

L'ANSM a ainsi sollicité l'INCa en vue d'une actualisation de son avis d'experts. Ce document a été mis à jour suite à une réunion collégiale avec l'INCa, le panel d'experts et l'ANSM, le 28 octobre 2020. Cette mise à jour a permis d'identifier les stratégies permettant de minimiser le recours à Erwinase par le biais de prophylaxies primaire et secondaire des réactions d'hypersensibilité / allergies. Les experts ont également fait évoluer le contenu du niveau de priorisation n°3.



Sécuriser la couverture des besoins sanitaires des patients en produits de santé d'intérêt thérapeutique majeur

Indicateur n°7



78% : taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais [socle 80% - cible 100%]

Indicateur n°8



60% : progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises à l'Agence [cible ≥ 15%]



En parallèle, l'ANSM a pris contact avec les trois sociétés impliquées dans le changement de contrat de distribution afin de s'assurer du maintien de la distribution du dernier lot produit en 2020 par Jazz Pharmaceuticals et de mettre en place l'importation de 2 000 flacons *via* Clinigen/Medipha dès le 15 février 2021.

Cette gestion proactive du risque de rupture d'accès à la crisantaspase, en lien d'une part avec l'INCa et le groupe d'experts afin de limiter les besoins en crisantaspase et,

d'autre part, en lien avec les laboratoires afin d'assurer l'approvisionnement en France, a permis d'éviter une rupture totale d'accès au traitement et de maintenir la prise en charge des patients prioritaires. Cette situation était d'autant plus critique qu'un risque de rupture d'accès aux asparaginases natives, utilisées en première ligne en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, a également été identifié et géré par l'ANSM en 2020.

Autres faits marquants

◆ Tumeurs de la vessie : point sur les recommandations de prise en charge par BCG thérapie

L'ANSM, en concertation avec l'Association française d'urologie, la Société française de pharmacie oncologique et la Société française de pharmacie clinique, a suspendu temporairement le contingentement des BCG thérapies (basé sur le score de gravité de chaque patient), afin de faciliter la prise en charge des patients atteints de cancer de la vessie.

◆ Tensions d'approvisionnement sur les stylos d'adrénaline

En raison de tensions d'approvisionnement sur les stylos d'adrénaline (Anapen, Emerade, Epipen et Jext), l'ANSM et l'AFPRAL^[34] ont demandé aux patients de conserver leurs stylos jusqu'à leur date de péremption avant de les renouveler en pharmacie.

◆ Indisponibilité de Minirin Spray 10 µg/dose

Afin de permettre la prise en charge des patients dans le contexte d'indisponibilité de Minirin Spray 10 µg/dose, des flacons pulvérisateurs de Minirin 0,1 mg/ml ont été importés d'Espagne. Ce médicament est utilisé dans le traitement du diabète insipide.

◆ Recommandations pour l'utilisation des alternatives de la ranitidine

Suite à l'arrêt de commercialisation des spécialités Azantac comprimés et Azantac en solution injectable (ranitidine, laboratoire GSK) ainsi que de la spécialité Nizaxid (nizatidine, laboratoire Norgine), des recommandations à destination des professionnels de santé pour l'utilisation des alternatives ont été publiées.

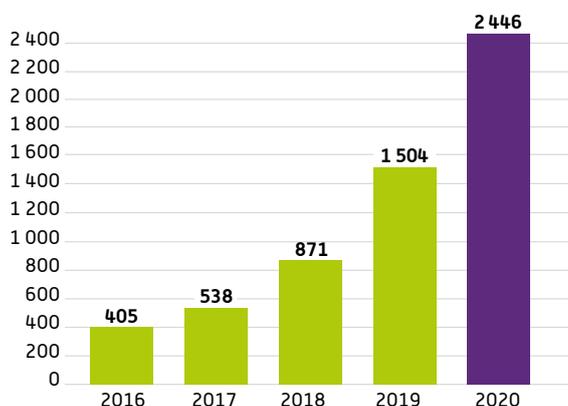
◆ Indisponibilité du médicament Octim (desmopressine) : mise à disposition des patients d'un guide pratique pour l'utilisation de l'alternative Octostim

Compte tenu de l'indisponibilité du médicament Octim 150 µg/dose (solution pour pulvérisation nasale) au moins jusqu'à fin 2021, en raison de difficultés liées à la production, le médicament Octostim 15 µg/mL est importé d'Autriche et peut être délivré aux patients par les pharmacies hospitalières. Ces médicaments sont indiqués dans la prise en charge de l'hémophilie A mineure et la maladie de Willebrand à l'exception des formes sévères. Afin d'accompagner les patients dans l'utilisation de ce traitement à domicile, un guide pratique présentant les modalités de conservation, de préparation, d'administration et les précautions d'emploi du médicament a été élaboré par l'ANSM.

[34] AFPRAL : Association Française pour la Prévention des Allergies

Données 2020

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS DE RISQUES DE RUPTURES ET DE RUPTURES DE STOCK



Depuis 2019, dans le cadre la feuille de route ministérielle et de la loi de financement de la sécurité sociale qui renforce ses pouvoirs, l'ANSM demande aux industriels de déclarer le plus en amont possible tout risque de rupture.

Cette politique d'anticipation maximale a pour conséquence une augmentation du nombre de signalements reçus.

ÉVOLUTION DES SIGNALEMENTS DE RISQUES DE RUPTURES ET DE RUPTURES DE STOCK PAR CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Classe thérapeutique	Proportion			Nombre de signalements			Part de la classe thérapeutique
	2018	2019	2020	2018	2019	2020	
Système digestif et métabolisme	3,89%	7,38%	8,67%	34	111	212	11,67%
Sang et organes hématopoiétiques	12,69%	6,58%	4,21%	111	99	103	7,03%
Système cardio-vasculaire	21,71%	22,61%	26,70%	190	340	653	20,51%
Dermatologie	1,71%	0,73%	1,10%	15	11	27	3,42%
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2,40%	2,86%	2,45%	21	43	60	5,46%
Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	3,09%	5,72%	2,25%	27	86	55	1,86%
Anti-infectieux (usage systémique)	13,49%	15,29%	11,90%	118	230	291	8,58%
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	8,23%	9,38%	7,11%	72	141	174	6,50%
Système musculo-squelettique	3,20%	3,26%	3,48%	28	49	85	3,61%
Système nerveux	18,97%	18,28%	25,55%	166	275	625	18,88%
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	1,14%	0,80%	0,65%	10	12	16	0,43%
Système respiratoire	2,74%	1,46%	2,41%	24	22	59	4,39%
Organes sensoriels	4,23%	3,59%	2,04%	37	54	50	1,92%
Divers	2,51%	2,06%	1,47%	22	31	36	5,74%

La gestion des défauts qualité

L'ANSM réalise le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques. Ces défauts qualité peuvent notamment survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives.

En fonction de différents critères et en prenant toujours en considération le risque patient associé, un traitement adapté à chaque signalement est réalisé.

Plusieurs mesures peuvent être mises en œuvre :

- ◆ **Rappel de lots** : dans les cas notamment de défauts de stabilité, de contaminations croisées ou de non-conformités aux spécifications des produits. Le rappel de lots est alors réalisé par le laboratoire, en concertation avec l'ANSM.

- ◆ **Mise en quarantaine** : lorsque des lots pas encore distribués sont concernés par un défaut qualité, leur mise en quarantaine peut être demandée en attendant les résultats des investigations.

- ◆ **Alertes aux utilisateurs potentiels** : en cas de nécessité, l'ANSM peut diffuser une alerte aux patients et aux professionnels de santé.

- ◆ **"RapidAlerts" Défauts Qualité** : l'ANSM peut émettre des "RapidAlerts" Défauts Qualité pour informer les autorités compétentes des autres pays de l'Union européenne des évaluations et des décisions prises sur un signalement.

Pour en savoir plus



Données 2020

1 854 signalements de défauts qualité en 2020

632 signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie

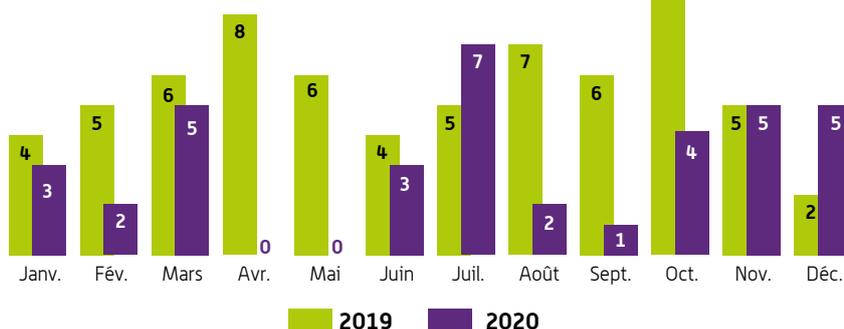
62 rappels de lots réalisés

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE SIGNALEMENTS DE DÉFAUTS QUALITÉ ET DE RAPPELS DE LOTS

	Nombre de signalements	Nombre de rappels
2005	824	61
2006	948	38
2007	930	46
2008	937	57
2009	1 095	37
2010	1 223	49
2011	1 395	129
2012	1 518	87
2013	1 595	76
2014	1 699	76
2015	1 703	56
2016	1 790	76
2017	1 930	68
2018	1 987	52
2019	2 102	70
2020	1 854	62

NOMBRE DE RAPPELS DE LOTS SUITE À UN DÉFAUT QUALITÉ

Comparaison des données 2019 vs 2020



Défaut qualité concernant des lots de Respreeza 1 000, 4 000 et 5 000 mg poudre et solvant pour solution injectable/ perfusion

Au cours d'une maintenance de la ligne de production en novembre 2020, un problème a été relevé au niveau des filtres à air sur la chaîne de production de la spécialité Respreeza. L'enquête n'a pas permis de déterminer la période durant laquelle ce défaut était présent. Aussi, des investigations ont été menées pour vérifier si la stérilité de l'environnement avait été maintenue tout au long du processus de remplissage des flacons pour chaque lot non périmé encore potentiellement sur le marché.

Pour l'ensemble de ces lots, les tests de stérilité réalisés pour permettre leur libération étaient conformes. De

même, aucun cas d'effet indésirable en lien avec ce défaut qualité n'a été signalé à ce jour. Par mesure de précaution, la distribution de ces produits a été suspendue le temps des investigations qui ont permis d'exclure le risque de contamination pour un certain nombre de lots. Les autres lots ont été rappelés.

Par ailleurs, pour les prochains lots produits, des mesures correctives sont actuellement en cours d'implémentation sur le site de fabrication, notamment le changement de tous les filtres à air.

Défaut qualité de la Protamine Choay 1 000 UAH/ml

En juin 2020, l'ANSM a été informée d'un défaut qualité concernant la spécialité Protamine Choay 1 000 UAH/ml, solution injectable (sulfate de protamine) portant sur un sous-dosage en principe actif, de l'ordre de 25% en lien avec une erreur de fabrication. Ce sous-dosage ne pouvait pas être détecté par les méthodes analytiques en vigueur lors des analyses à libération des lots. L'erreur s'est donc répétée de manière constante sur les 26 lots.

Les lots alors sur le marché présentaient donc une activité de neutralisation anticoagulante de l'héparine réduite d'environ 25% par rapport à l'activité attendue.

Les données de pharmacovigilance analysées sur la période concernée n'ont pas montré de lien de causalité avec le sous-dosage en principe actif.

Compte tenu de l'intérêt thérapeutique majeur du produit et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante, il a été décidé de ne pas procéder à un rappel des lots immédiat. Une lettre à l'attention des professionnels de santé (pharmaciens hospitaliers, anesthésistes réanimateurs, médecins urgentistes, etc.) pour les informer de la problématique et de la conduite à tenir a été élaborée en coordination avec les sociétés savantes et les experts du Comité de surveillance des produits de cardiologie (CSP).

À partir du 23 octobre 2020, de nouveaux lots conformes de la spécialité Protamine Choay 1 000 UAH/ml (avec une activité conforme de neutralisation anticoagulante de l'héparine) ont été disponibles, ce qui a permis de déclencher le rappel des lots non conformes sans créer de rupture.

Autres faits marquants

◆ Rappel de certains lots d'anneaux vaginaux contraceptifs Etoring et Etonogestrel / éthinyloestradiol Mylan

Ce rappel fait suite à une augmentation du nombre de cas de rupture des anneaux signalés en France et en Europe.

◆ Rappel de tous les lots de OCTIM 150 µg/dose (desmopressine) et de tous les lots de Minirin Spray 10 µg (desmopressine) présents dans le circuit de distribution pharmaceutique

Ces rappels ont été effectués par précaution suite à la détection de plusieurs flacons contenant une concentration en substance active au-dessus de la normale, due à un défaut d'étanchéité du flacon, entraînant un risque de surdosage pour le patient en desmopressine.

◆ Rappel du lot N° DM0059 de Micropakine LP 500mg (valproate de sodium)

Après la découverte par des patients dans deux boîtes, à la fois de sachets vides et de sachets trop remplis en granulés de valproate, le rappel d'un lot (n°DM0059 - péremption 03/2022) de Micropakine LP 500mg (granulés à libération prolongée en sachet-dose, boîte de 30 sachets) a été réalisé.

Le contrôle de la publicité

Pour tous les médicaments, qu'ils soient soumis à prescription médicale ("sur ordonnance") ou non, l'ensemble des documents promotionnels destinés aux professionnels de santé et au public est soumis à un contrôle *a priori* par l'ANSM, c'est-à-dire avant toute diffusion.

Le rôle de l'Agence tient dans la sécurisation du message promotionnel qui doit être objectif et favoriser le bon usage afin de ne pas induire de mauvaises habitudes de prescription ou d'utilisation. L'ANSM veille également à la conformité et à la cohérence des supports promotionnels avec :

- ◆ les évaluations et recommandations des autorités de santé,
- ◆ les campagnes de bon usage ou programmes de santé publique.

Les modalités de contrôle varient en fonction de la cible des campagnes promotionnelles : professionnels de santé (publicité PM) ou grand public (publicité GP). Les demandes d'autorisation doivent être soumises à l'ANSM en respectant un calendrier annuel fixant les périodes de dépôts. Celles-ci sont au nombre de 4 par an pour la publicité PM et de 8 par an pour la publicité GP. Les dossiers sont traités dans un délai maximum de 2 mois (délai réglementaire).

L'ANSM fonde ses décisions en fonction notamment de la conformité de la publicité aux critères suivants :

- ◆ le respect des dispositions de l'AMM et des stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS,
- ◆ une présentation objective du médicament et de nature à favoriser son bon usage,
- ◆ la publicité ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique.

En cas d'avis favorable, la demande se traduit par l'octroi d'une autorisation préalable dénommée visa GP pour la publicité à destination du public et visa PM pour la publicité à destination des professionnels de santé. En cas de manquements à ces critères, l'ANSM refusera la demande de visa de publicité.

.....
Pour en savoir plus
.....



FAITS MARQUANTS

Dématérialisation des dépôts

Depuis le mois de juin 2020, l'ANSM a mis en place la dématérialisation des demandes de visas, par l'intermédiaire de la plateforme nationale *demarches-simplifiées.fr*.

Des phases test ont été initiées en 2019 et la crise sanitaire a nécessité d'accélérer le déploiement du dispositif.

Désormais, l'ANSM recommande que près de 10 000 demandes de visas de publicité annuelles fassent l'objet d'une soumission électronique.

Les principaux avantages résident en une importante simplification pour la constitution des dossiers (abandon du papier), une réduction notoire des délais d'enregistrement et une notification des décisions de l'ANSM directement *via* la plateforme.

Fin 2020, les dossiers au format papier représentaient moins de 0,5% des dépôts, preuve de l'adhésion des industriels à la dématérialisation.

Autres faits marquants

- ◆ Ajout d'une "mention Covid-19" dans les publicités à destination du public en faveur de certains médicaments^[35]

[35] Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 - Encadrer le bon usage et lutter contre les dérives", page 22.



Données 2020

DEMANDES DE VISAS DE PUBLICITÉS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ (VISA PM)



5% de ces demandes (293) ont fait l'objet d'un refus
NB : durant la crise sanitaire l'ANSM a adapté à titre exceptionnel ses processus. 500 dossiers ont ainsi fait l'objet de demandes de modifications avant l'octroi des visas.

DEMANDES DE VISAS DE PUBLICITÉS DESTINÉES AU GRAND PUBLIC (VISA GP)



62% de ces demandes (549) ont fait l'objet de demandes de corrections
13% de ces demandes (111) ont fait l'objet d'un refus

LE NOMBRE DE DOSSIERS DÉPOSÉS EN 2020 EST INFÉRIEUR D'ENVIRON 25% À L'ANNÉE 2019 EN RAISON :

- ◆ de l'instauration d'une période juridiquement protégée liée à la situation sanitaire entraînant la fusion de périodes de dépôts,
- ◆ de la limitation du nombre de dépôts recommandée par l'ANSM pour les périodes débutant à partir de juin 2020.

Médicaments et grossesse

Les activités de surveillance et d'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments lors de la grossesse, de l'allaitement et sur la reproduction reposent sur la cellule "Reproduction - Grossesse - Allaitement" (RGA), en appui des directions médicales de l'Agence. Cette entité multidisciplinaire, mise en place en 2017 au sein de la direction de la surveillance, a pour mission d'apporter une expertise spécifique en préclinique, en clinique et en pharmaco-épidémiologie.

L'activité de la cellule RGA repose principalement sur :

- ◆ une activité d'évaluation des nouvelles AMM, des demandes de modifications de l'information des AMM, des rapports périodiques de sécurité, des signaux tant aux niveaux national qu'europpéen,
- ◆ une surveillance des produits susceptibles de présenter des risques tératogènes ou fœtotoxiques au travers notamment d'une cartographie des risques régulièrement mise à jour, une harmonisation des informations relatives à la grossesse, l'allaitement et la fertilité des RCP et des notices, une veille bibliographique et la réalisation de méta-analyses et revue systématique des données de la littérature scientifique sur les risques liés à une utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement en lien avec des réseaux spécifiquement dédiés à la grossesse,
- ◆ une activité transverse pour répondre à des problématiques plus globales telles que la communication "médicaments et grossesse", la mise à disposition de documents généraux à destination des professionnels de santé et des patients, la rédaction de rapports scientifiques donnant un état des connaissances sur une classe médicamenteuse, le pilotage de réseaux et/ou partenaires spécialisés en RGA.

FAITS
MARQUANTS

Pour en savoir plus



L'ANSM et les Hospices Civils de Lyon signent un partenariat dans le cadre du projet metaPreg

Dans le cadre de la surveillance des risques liés à une exposition aux médicaments pendant la grossesse, l'ANSM doit disposer d'une vue d'ensemble des données disponibles permettant de garantir la sécurité des mères et des enfants à naître. Une des sources privilégiée de connaissances est la littérature scientifique.

L'ANSM a donc signé le 24 mars 2020 une convention de partenariat de 4 ans avec le Service Hospitalo-Universitaire de Pharmaco-Toxicologie du Pôle de santé publique des Hospices civils de Lyon (HCL) et de l'université Lyon 1 qui a créé et développé une base de connaissances présentant les résultats des études analytiques (cohortes et cas-témoins) portant sur la sécurité d'utilisation des médicaments pendant la grossesse, nommée metaPreg.

Cette base de données permet un accès direct en ligne à la revue systématique et à la méta-analyse de toutes les études analytiques évaluant les conséquences d'une exposition *in utero* à un traitement donné.

L'interface est conçue pour faciliter la navigation au sein d'une masse d'informations souvent importante et permet une exploration allant du synthétique au détail (études, critères...). Elle propose une évaluation de l'hétérogénéité des résultats, une évaluation du risque de biais et de la possibilité d'un biais de publication.

L'enrichissement de cette base de données est réalisé au sein des HCL par du personnel formé, biocurateur, à l'aide d'une plateforme qui automatise une partie des opérations comme la recherche et la sélection des articles. Ce travail est supervisé par des personnes ayant une expérience à la fois sur le plan méthodologique et sur la pharmacovigilance spécifique à la grossesse.

L'ANSM apporte à ce projet le financement permettant de réaliser l'enrichissement de l'outil et accompagne l'implémentation de cette base de données en finançant des ressources dédiées et en y apportant son expertise : établissement des priorités et du programme de travail en fonction des problématiques de santé publique ou signaux en cours, analyse critique des résultats, croisement avec d'autres sources de données, etc.

La robustesse et l'impact de tous les résultats sont discutés au sein d'un comité scientifique auquel participent les responsables du projet des HCL et l'ANSM.

Mises à jour en temps réel, les informations issues de cette base de données permettront à l'ANSM d'identifier rapidement des signaux issus de la littérature nécessitant des investigations complémentaires et pouvant conduire à la mise en place de mesures visant à réduire les risques.



Par ailleurs, une présentation simplifiée des données fournies par l'outil metaPreg sera proposée au sein d'une rubrique dédiée du site Internet de l'ANSM, ces informations seront ainsi disponibles au plus grand nombre.

Une montée en puissance est prévue durant les trois années à venir, l'objectif étant à l'issue de cette période de disposer de l'ensemble des données de la littérature sur toutes les substances actives des médicaments commercialisés en France.

Valproate et grossesse : renforcement de l'information

Dans le cadre du programme européen de prévention des grossesses des femmes exposées au valproate, un QR code doit être apposé sur les boîtes de tous les médicaments contenant du valproate ou l'un de ses dérivés (valpromide, divalproate de sodium). En France, ce QR code, déployé fin 2020, renvoie vers une page "valproate" dédiée du site Internet de l'ANSM.

Elaborée en concertation avec le Comité scientifique permanent "Reproduction, grossesse et allaitement" de l'ANSM^[36], composé de professionnels de santé, d'associations de patients et de professionnels de la pharmacovigilance, cette page donne accès à des informations présentées selon la pathologie pour laquelle ces médicaments ont été prescrits (épilepsie ou épisodes maniaques du trouble bipolaire) et selon que les patientes sont en âge d'avoir des enfants, qu'elles ont un souhait de grossesse ou qu'elles sont enceintes. Des conseils pratiques sont alors proposés selon la situation qui les concerne. Cette page, qui rappelle les risques liés à l'exposition au valproate au cours de la grossesse, donne également accès aux différents documents

mis à disposition dans le cadre du programme de prévention des risques en lien avec la grossesse, notamment le guide d'information pour les patientes et la carte patiente.

Par ailleurs, une fiche pratique rappelant les étapes clés de la dispensation a été mise à disposition des pharmaciens. Elaborée en lien avec les représentants des pharmaciens, cette fiche pratique rappelle les points que le pharmacien doit vérifier et les actions qu'il doit mettre en place afin d'assurer une dispensation adéquate des médicaments à base de valproate de sodium ou de ses dérivés chez les filles et femmes en âge d'avoir des enfants : que dois-je vérifier ? Que dois-je faire ? Quelles informations dois-je communiquer ? Elle liste ainsi les documents obligatoires que la patiente doit présenter avant la dispensation, les documents à remettre à la patiente lors de cette dernière ainsi que les informations et conseils pratiques à lui délivrer.

.....
Pour en savoir plus
.....



[36] Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 30.



Autres faits marquants

◆ Rappel des conditions de prescription et de délivrance de Mycophénolate car son utilisation pendant la grossesse persiste

Une étude épidémiologique conduite par EPI-PHARE montre une augmentation constante de l'utilisation du mycophénolate chez les femmes en âge de procréer entre 2010 et 2017 en France [+44 % sur la période] et un nombre persistant de grossesses exposées à ce produit [de l'ordre de 50 par an]. Compte tenu du risque accru de malformations congénitales en cas d'exposition pendant la grossesse, cet immunosuppresseur est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace.

◆ Traitement contre l'acné : règles de bon usage de l'isotrétinoïne pour limiter les risques

En dépit des nombreuses mesures mises en place pour améliorer le bon usage des médicaments composés d'isotrétinoïne, le nombre de grossesses, chez des femmes traitées exposant les enfants à naître à des risques de malformations graves, reste constant [de l'ordre de 200]. Des troubles psychiatriques continuent également d'être rapportés avec ces médicaments. L'ANSM rappelle de respecter les règles d'utilisation de ces médicaments qui ne peuvent être prescrits qu'en dernière intention. Elle réunira début 2021 des représentants des professionnels de santé et des patients pour discuter d'actions à mettre en œuvre afin de poursuivre et de renforcer la réduction des risques liés à la prise de ces médicaments.

Données 2020

129 évaluations portant sur la modification de la rubrique 4.6 (grossesse, allaitement, fertilité) et/ou 5.3 (non clinique - reprotoxicité) des RCP et notices



22 analyses de plans d'investigation pédiatrique



31 signaux transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance dont **9** avaient une action en cours de traitement ou ont été suivis de mesures



58 sollicitations sur des dossiers d'AMM étudiés



7 signaux issus de la littérature ont été reçus et traités dont **29%** concernaient des signaux ayant des actions déjà finalisées (n=2)



10 participations aux réunions du PDCO (*Pediatric Committee*)



15 participations aux réunions du SWP (*Safety Working Party*)



Le rôle de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives

La régulation des flux des stupéfiants et psychotropes

L'ANSM est l'autorité nationale désignée pour encadrer l'utilisation des produits psychoactifs, qu'il s'agisse de médicaments ou non.

L'ANSM contrôle ainsi le commerce et les mouvements licites des stupéfiants et psychotropes en France. Sur le plan réglementaire, elle surveille la production, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et la consommation des stupéfiants et psychotropes et établit des rapports qui sont transmis chaque année à l'Organe

international de contrôle des stupéfiants (OICS). Elle utilise dans ce cadre le système NDS (National Drug Control System), application informatique élaborée par l'ONU DC (Organisation des Nations Unies contre la Drogue et le Crime).

À noter que la France est l'un des principaux pays producteurs licites d'opiacés au niveau mondial.

L'ANSM participe chaque année à la Commission des Stupéfiants des Nations Unies au sein de la délégation française.

Données 2020

Nombre d'autorisations relatives aux stupéfiants et psychotropes délivrées

+ de **10 600** autorisations d'importation et d'exportation

environ **800** autorisations d'activité

+ de **1 700** autorisations d'import/export (mi-mars à mi-mai)

À noter que dès le début de la crise sanitaire liée à la COVID-19, l'ANSM a dématérialisé en urgence l'activité relative aux stupéfiants et psychotropes afin de pouvoir assurer et prioriser notamment la délivrance des autorisations d'import/export, particulièrement essentielle pendant cette crise.



L'addictovigilance

L'ANSM surveille et évalue le potentiel d'abus et de dépendance et les risques pour la santé publique liés à l'utilisation des substances psychoactives, qu'elles soient licites ou illicites (à l'exclusion de l'alcool et du tabac), contenues dans des médicaments ou non. La mission de l'ANSM est d'assurer le bon usage des médicaments contenant ces substances et, le cas échéant, de mettre en place des mesures de réduction du risque et de contrôle supplémentaires comme l'inscription sur la liste des stupéfiants/psychotropes ou la modification des conditions d'accès des médicaments faisant l'objet d'abus ou d'usage détourné. L'ANSM évalue ainsi les médicaments contenant des substances psychoactives avant de rendre leur accès possible aux patients (demande d'EC, d'ATU, d'AMM), et

elle les surveille également une fois sur le marché. L'ANSM pilote le système national d'addictovigilance avec le concours du réseau des 13 Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) implantés en régions dans les Centres hospitalo-universitaires.

Pour réaliser ces missions, l'ANSM et les CEIP-A ont mis en place plusieurs outils de surveillance adaptés : un recueil des signalements des cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné, des enquêtes ciblées pour certains médicaments ou substances psychoactives non médicamenteuses et des enquêtes annuelles spécifiques conduites auprès de structures spécialisées dans la prise

en charge des addictions (OPPIDUM^[37]), de pharmaciens d'officine (OSIAP^[38] et ASOS^[39]) ou d'experts toxicologues (DRAMES^[40], DTA^[41] et Soumission chimique). L'ANSM veille également à informer les professionnels de santé et les patients de toute évolution du profil de sécurité d'emploi de ces médicaments et substances psychoactives.

L'ANSM participe également à la mise en œuvre de la politique de lutte contre les drogues et les conduites addictives, coordonnée par la MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives)

et travaille en partenariat avec l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Les travaux de l'ANSM sont également transmis à l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA), en particulier les données sur les décès par overdose dans un contexte d'usage de drogues.

Pour en savoir plus



Le comité scientifique permanent "Psychotropes, stupéfiants et addictions"

Ce comité, composé de professionnels de santé, de représentants du réseau d'addictovigilance et de représentants de patients et d'usagers^[42] a pour missions :

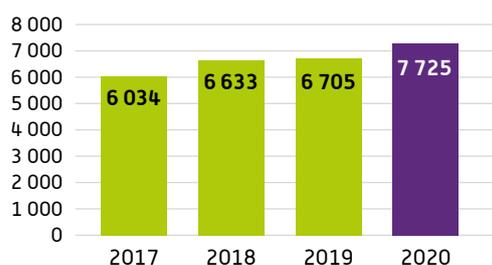
- ◆ d'évaluer les risques de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des produits psychoactifs, et la prise en charge des addictions (excepté les traitements concernant l'addiction au tabac ou à l'alcool),
- ◆ de proposer à la Directrice générale de l'ANSM les enquêtes et travaux utiles à l'accomplissement de ses missions,
- ◆ de donner à la Directrice générale des avis sur les mesures visant à favoriser le bon usage, à prévenir et à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou de produits psychoactifs non médicamenteux ou à traiter les risques liés à l'utilisation de tels produits.

Ce comité peut être consulté et rendre des avis sur les dossiers des substances et médicaments psychoactifs pour :

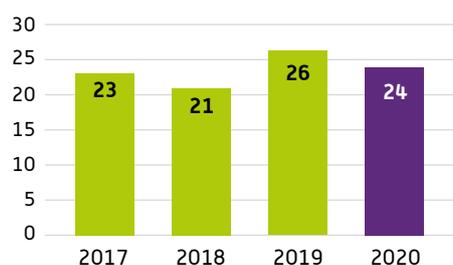
- ◆ proposer leur classement sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes,
- ◆ déterminer (au moment de la demande de l'AMM) ou modifier des conditions de prescription et de délivrance (après la mise sur le marché),
- ◆ réévaluer le rapport bénéfice-risque des médicaments psychoactifs,
- ◆ participer à la mise en place ou à la modification des plans de gestion des risques des médicaments psychoactifs,
- ◆ proposer des mesures générales visant à favoriser le bon usage, à réduire le détournement et l'abus de médicaments psychoactifs ou encore à prévenir, réduire les risques ou à traiter les conséquences de l'utilisation de substances psychoactives non médicamenteuses.

Données 2020

NOMBRE TOTAL DE NOTIFICATIONS SPONTANÉES DE CAS D'ABUS, DE PHARMACODÉPENDANCE ET D'USAGE DÉTOURNÉ RAPPORTÉ PAR LE RÉSEAU DES CEIP-A



NOMBRE DE RAPPORTS D'ENQUÊTE NATIONALE D'ADDICTOVIGILANCE



[37] OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse).

[38] OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible).

[39] ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées).

[40] DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances).

[41] DTA (Décès Toxiques par Antalgiques).

[42] Lire aussi "Les travaux des instances consultatives", page 30.

Mésusage de la prégabaline

Les dernières enquêtes du réseau des centres d'addictovigilance montrent une importante augmentation des notifications d'abus, de dépendance et d'usage détourné. En 2020, la prégabaline devient la première substance citée dans l'enquête sur les ordonnances falsifiées (OSIAP).

Les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont : un coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion.

Par ailleurs, des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont également été rapportés chez des patients traités par prégabaline et opioïdes et/ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central. La prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entraînerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes⁽⁴³⁾.

Limitation de la durée maximale de prescription du tramadol

Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol (voie orale) a été réduite de 12 mois à 3 mois, pour limiter leur

mésusage ainsi que les risques de dépendance. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par tramadol (voie orale) nécessite une nouvelle ordonnance.

Autres faits marquants

◆ Addictovigilance dans le contexte de la COVID-19 : une surveillance renforcée⁽⁴⁴⁾

◆ Rappel sur les risques liés à la méthadone et l'importance de disposer de la naloxone

La méthadone fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance depuis plus de 10 ans. Traitement de la dépendance aux opioïdes, elle est de plus en plus prescrite, témoignant d'une amélioration de la prise en charge des usagers de drogues. Cependant, elle ne doit pas être banalisée en raison de sa toxicité propre, induisant un risque important de dépression respiratoire pouvant conduire au décès. L'ANSM rappelle également l'intérêt pour les patients et leur entourage de disposer sur soi d'un kit de naloxone prête à l'emploi, antidote des overdoses aux opioïdes.

◆ Publication des données sur l'usage détourné de protoxyde d'azote non médicamenteux ("gaz hilarant")

L'ANSM et l'ANSES ont publié une mise à jour des cas de détournement d'usage du protoxyde d'azote signalés aux Centres d'addictovigilance et aux Centres antipoison. Les données, qui portent sur les années 2017, 2018 et 2019, confirment la tendance à l'augmentation des cas d'intoxication, chez un public jeune (22 ans en moyenne) avec plus d'une quarantaine de cas sévères rapportés en 2019.

◆ Inscription du kratom sur la liste des psychotropes

Une enquête confiée par l'ANSM au réseau national d'addictovigilance (CEIP-A) sur la période 2007-2018 avait rapporté vingt cas de consommation de kratom à l'origine de dépendance, de syndrome de sevrage, d'anorexie, de perte de poids, d'une décompensation psychotique et d'une hépatite toxique. Un décès a également été signalé dans un contexte de polyconsommation de drogues et médicaments. En conséquence, kratom et ses composés sont désormais inscrits sur la liste des psychotropes et leurs consommation et détention interdites.

◆ Inscription du phénibut sur la liste des psychotropes

Compte tenu des risques graves pour la santé publique liés à la consommation de cette drogue de synthèse, le phénibut a été inscrit sur la liste des psychotropes. Sa consommation et sa détention sont désormais interdites.

⁽⁴³⁾ Afin de limiter ce mésusage et les risques associés, un arrêté ministériel du 12 février 2021 limite à 6 mois la durée de prescription des médicaments à base de prégabaline (Lyrica et génériques) et rend la prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire. Cette mesure entrera en vigueur le 24 mai 2021.

⁽⁴⁴⁾ Lire aussi "Dossier spécial : l'ANSM face à la COVID-19 - Surveiller les médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et les cas d'abus", page 186.