

3 Favoriser le bon usage des produits de santé et surveiller les traitements en lien avec les Centres régionaux de pharmacovigilance

Face au recours croissant à certains médicaments pour traiter les symptômes évocateurs de la COVID-19, l'ANSM a émis des recommandations à l'attention des patients et des professionnels de santé afin de favoriser le bon usage de ces médicaments.

En parallèle, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée des traitements utilisés pour la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et des vaccins contre la COVID-19.

Encadrer le bon usage et lutter contre les dérives

Le 6 avril 2020, l'Agence a ainsi publié une lettre aux professionnels de santé rappelant les précautions d'emploi à prendre lors de l'administration de MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) aux patients, afin d'éviter la contamination du personnel soignant par le virus exhalé dans l'environnement immédiat du patient traité.

Le 20 mai 2020, en complément de son information du 6 avril, l'ANSM a rappelé les règles d'hygiène et de protection que les professionnels de santé doivent mettre en

œuvre (application des gestes barrières, utilisation de masques FFP2). Elle a demandé également la mise en place d'un dispositif adéquat pour protéger les soignants des risques d'exposition au protoxyde d'azote.

Le 17 avril, l'ANSM a publié un point d'information pour rappeler le risque potentiel de réactions allergiques croisées entre la pholcodine, utilisée dans des sirops antitussifs, et les curares (agents bloquants neuromusculaires), utilisés dans les services d'anesthésie et de réanimation. L'Agence a ainsi recommandé aux professionnels de santé



de ne pas prescrire de spécialité contenant de la pholcodine pour le traitement symptomatique de la toux afin de réduire le risque de réaction allergique croisée en cas d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 nécessitant l'admission du patient en service de réanimation.

Le 23 avril, par mesure de précaution, l'ANSM a limité temporairement la délivrance des substituts nicotiques en pharmacie. En effet, suite à la publication de données mettant en évidence une faible proportion de fumeurs chez les patients atteints par la COVID-19, l'ANSM a souhaité éviter le risque de mésusage de ces médicaments et garantir leur disponibilité pour les patients traités pour une dépendance tabagique. Les données ne permettant pas de conclure que la nicotine avait un effet protecteur contre la maladie COVID-19, l'ANSM a rappelé que les substituts nicotiques (patchs, pastilles ou gommes à mâcher) ne devaient être utilisés que dans le traitement de la dépendance tabagique et étaient notamment contre-indiqués chez les non-fumeurs.

La vente sur internet de tous les substituts nicotiques a été par ailleurs suspendue.

L'ANSM a également mis en garde contre les produits présentés sur internet comme des solutions pour lutter contre la COVID-19. Le 4 mai 2020, elle a ainsi rappelé les règles encadrant la vente en ligne des produits de santé : seul le circuit des pharmacies d'officine et de leurs sites internet autorisés et régulièrement contrôlés par les autorités sanitaires, apportent des garanties sur les médicaments achetés. De plus, l'Agence a alerté sur l'inefficacité et la dangerosité potentielle des produits de santé vendus sur internet, en plus du risque de falsification ou de contrefaçon. Elle souligne également que le recours à un produit acheté en ligne peut entraîner un retard dans la prise en charge médicale des patients atteints par la COVID-19.

L'ANSM a particulièrement mis en garde contre les médicaments à base de plantes, comme l'*artemisia annua* (armoise annuelle), présentée comme une solution thérapeutique ou préventive de l'infection, sous forme de plante sèche, de décoction ou encore de tisane. L'ANSM a ainsi demandé aux patients de ne pas recourir à l'automédication et de solliciter conseils et avis de professionnels de santé.

FOCUS

Évolution de l'utilisation des médicaments prescrits en lien ou non avec la COVID-19 en France au cours de l'épidémie

Caractérisation des comportements de consommation des Français

Le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE constitué par l'ANSM et la CNAM a publié dès le mois d'avril les résultats d'une étude de pharmaco-épidémiologie portant sur la dispensation de médicaments remboursés sur ordonnance, en pharmacie d'officine, depuis le début de l'épidémie en France.

Réalisée à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie, cette étude avait pour objectif de caractériser les comportements de consommation des Français en matière de médicaments, en lien ou non avec la COVID-19, dans le contexte particulier de la crise sanitaire et du confinement. Elle comparait le nombre de personnes ayant eu une délivrance en pharmacie entre début janvier 2020 et fin mars 2020, au nombre "attendu" de personnes, estimé sur la base de la même période en 2018 et 2019.

Ces résultats ont mis en évidence deux phénomènes majeurs : un phénomène de "stockage" pour les traitements de pathologies chroniques au cours des deux premières semaines de confinement, comme observé dans d'autres domaines de la consommation, ainsi qu'une très forte diminution des délivrances de produits nécessitant une administration par un professionnel de santé, notamment les vaccins chez les enfants. Ce premier rapport apportait également des informations précises sur les délivrances de médicaments utilisés dans le contexte de l'infection à COVID-19.

Cette étude s'est poursuivie tout au long de l'année 2020 et les résultats complémentaires obtenus au fil des mois ont été communiqués à travers des mises à jour régulières sur le site de l'ANSM.

Ajout d'une "mention COVID-19" sur les publicités à destination du public de certains médicaments

Au mois de décembre 2020, les recommandations émises par le Gouvernement et Santé publique France (SPF) pendant la période d'épidémie de la COVID-19 préconisaient de consulter sans attendre un médecin en cas d'apparition de symptômes pouvant y être associés (fièvre, courbatures, toux ou difficultés respiratoires, maux de tête, mal à la gorge, nez qui coule, perte du goût et de l'odorat, ou encore diarrhée).

Certains médicaments d'automédication étant indiqués pour traiter des symptômes susceptibles d'évoquer une infection COVID-19, l'ANSM a émis une recommandation temporaire de publicité demandant que soit ajoutée une mention de prudence spécifique sur les supports promotionnels en faveur de ces médicaments, durant toute la période pendant laquelle les recommandations gouvernementales précitées resteront en vigueur.

La mention consistait en une incitation des patients à contacter leur pharmacien ou leur médecin si le/les symptôme(s) pour le(s)quel(s) ils envisagent de prendre un médicament évoque(nt) une infection COVID-19.

Si le symptôme pour lequel vous envisagez de prendre ce médicament évoque une infection Covid-19, contactez votre pharmacien ou votre médecin.



Assurer une surveillance renforcée des effets indésirables liés aux produits de santé utilisés chez les patients atteints de la COVID-19

Surveiller les médicaments utilisés dans la prise en charge de la COVID-19 et les cas d'abus

Dès lors que l'épidémie a atteint l'Europe et la France, l'ANSM a mis en place, en collaboration avec le réseau national des centres de pharmacovigilance (CRPV), une surveillance continue des effets indésirables liés aux médicaments chez les patients atteints de la COVID-19, en particulier lors de leur utilisation en dehors des essais cliniques.

Plusieurs molécules ont ainsi été suivies dont l'hydroxychloroquine et le lopinavir/ritonavir, utilisées dans un contexte de soins inhabituel et administrées à des patients différents de ceux à qui elles sont normalement destinées. L'ANSM a lancé deux enquêtes de pharmacovigilance :

- ◆ l'une relative aux effets cardiaques associés aux médicaments prescrits dans le cadre de la COVID-19 et susceptibles de prolonger l'intervalle QTc (hydroxychloroquine, azithromycine, lopinavir/ritonavir) confiée au CRPV de Nice,
- ◆ l'autre consacrée aux effets indésirables survenus chez les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 et aux cas de mésusage en ambulatoire, confiée au CRPV de Dijon.

Un comité de suivi a été mis en place le 8 avril 2020 par l'ANSM avec 5 CRPV membres permanents afin d'examiner collégalement les résultats de ces enquêtes. Le comité analysait également ceux de la surveillance statistique de la base nationale de pharmacovigilance ainsi que tout signal potentiel.

L'ensemble de ces éléments étaient croisés avec les signaux issus de la vigilance des essais cliniques pour les médicaments bénéficiant d'une AMM.

Les réunions du comité, d'abord hebdomadaires, se sont tenues à des intervalles plus espacés à compter de l'été, la remontée de signaux se faisant en temps réel et le rendu des rapports étant mensuel.

En 2020, 17 comités de suivis hebdomadaires se sont tenus.

Des échanges permanents avaient par ailleurs lieu avec le réseau de pharmacovigilance pour effectuer une analyse qualitative des cas déclarés par les professionnels de santé ou les patients et ainsi identifier des signaux potentiels et alerter, le cas échéant, l'ensemble des professionnels de santé.

Dans le cadre de cette surveillance, l'ANSM a également mobilisé le réseau des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) afin d'être informée de leurs signalements marquants relatifs aux molécules impliquées dans le suivi des patients atteints de la COVID-19. Des échanges réguliers ont eu lieu entre l'ANSM, l'ANSES et le réseau des CAPTV.

À partir du 20 avril, l'ANSM a publié chaque semaine un bilan des effets indésirables survenus chez des patients pris en charge dans le contexte de la COVID-19, en s'appuyant notamment sur les comités de suivi hebdomadaires. Deux signaux de sécurité ont ainsi été identifiés : des troubles cardiaques avec l'hydroxychloroquine et des atteintes hépatiques et rénales graves avec l'association lopinavir/ritonavir (Kaletra et générique).

Le 14 mai 2020, face à l'augmentation de cas graves et d'effets indésirables avec l'hydroxychloroquine, et conformément aux consignes transmises par le Haut Conseil de la santé publique, l'Agence a rappelé que ces médicaments devaient être uniquement utilisés dans le cadre des essais cliniques en cours et a publié une mise à jour sur son site, au sein de l'article du 10 avril.

Financements spécifiques à la crise de la COVID-19

L'ANSM a financé deux projets dans le cadre de la surveillance des médicaments liés à la prise en charge de la COVID-19 :

- ◆ la mise en place d'une plateforme web réalisée par la Société française de pharmacologie et thérapeutique (SFPT) sur la thématique "médicaments et COVID-19" (<https://sfpt-fr.org/covid19>) ;
- ◆ une étude pour "l'évaluation de la toxicité des traitements candidats contre la COVID-19" réalisée par l'INSERM dans le cadre du programme de recherche PREVITOX.

Addictovigilance dans le contexte de la COVID-19 : une surveillance renforcée

En raison d'une possible augmentation de la consommation et du mésusage de certains médicaments psychoactifs, ainsi que de l'assouplissement de leurs conditions de prescription et délivrance dans le contexte de la pandémie, l'ANSM a demandé aux centres d'addictovigilance (CEIP-A) de porter une attention particulière aux cas de surdosages, mortels ou non, impliquant la méthadone et les médicaments opioïdes forts utilisés contre la douleur (tramadol, morphine, fentanyl transmuqueux, fentanyl transdermique et oxycodone), ainsi que les substances psychoactives illicites hors médicaments.

Tous les cas cliniques avérés d'overdoses, avec ou sans décès, liés à la consommation de ces médicaments ont été examinés par un comité de surveillance renforcée mis en place par l'ANSM avec l'ensemble des CEIP-A.



Ceux de Marseille et de Grenoble, en charge du suivi national sur la méthadone et sur les enquêtes DRAMES et DTA^[11], étaient référents de cette surveillance renforcée.

Une surveillance particulière a également été réalisée sur les modifications et l'augmentation de la consommation de médicaments psychotropes potentiellement liées au contexte du confinement.

Surveiller les dispositifs médicaux utilisés dans la prise en charge de la COVID-19

L'ANSM a également assuré une surveillance de la qualité et de la sécurité des dispositifs médicaux utilisés dans la prise en charge de la COVID-19.

Cette surveillance s'est exercée par la revue de données fournies par les fabricants au préalable à la mise sur le marché des dispositifs en France.

C'est ainsi qu'au printemps 2020 l'ANSM est chargée de vérifier la conformité au marquage CE, à partir des données fournies par les fabricants, des tests de dépistage et de diagnostic (tests PCR et tests sérologiques). Il s'agit d'une évaluation documentaire à la suite de laquelle soit les documents et la notice du test fournis par les fabricants répondent aux exigences du marquage CE soit ils nécessitent des justifications complémentaires.

Une fois la vérification de l'ANSM terminée et positive, les tests sont inscrits sur une liste de référence publiée sur le site du ministère chargé de la Santé et sur celui de l'ANSM.

Cette surveillance s'est également exercée par l'intermédiaire du dispositif de matériovigilance et de réactovigilance^[12].

Ainsi, l'exploitation des données de réactovigilance a amené l'ANSM à interdire des tests antigéniques. Mi-décembre 2020, l'Agence est informée de la défec-tuosité des tests de dépistage VivaDiag Test Rapide SARS-CoV-2, fabriqués par la société VivaChek, qui ont donné lieu à la survenue de résultats faussement positifs.

Pour comprendre les causes de dysfonctionnement de ces tests, l'ANSM a mené des investigations complémentaires.

Le 14 décembre 2020, en raison de l'absence de données sur l'efficacité, la qualité et la sécurité de ces tests, l'ANSM a demandé aux pharmaciens d'officine de mettre en quarantaine tous les lots en leur possession et le 22 décembre, elle a pris une décision de suspension d'importation, de mise sur le marché, de distribution, de publicité et d'utilisation de ces tests. Le fabricant a également procédé au rappel des lots.

[11] Lire aussi "Le rôle de l'ANSM dans la lutte contre les conduites addictives", page 81.

[12] Lire aussi "La surveillance des incidents et risques d'incident", page 88.

Surveiller les vaccins contre la COVID-19

La surveillance des vaccins contre la COVID-19 est un enjeu majeur pour identifier d'éventuels effets indésirables qui n'auraient pas été observés lors des essais cliniques^[13]. Elle s'inscrit dans un plan de gestion des risques, coordonné par l'EMA.

Mettre en place une vigilance renforcée

L'ANSM s'est engagée à renforcer son dispositif de surveillance partout en France avec les CRPV, pour évaluer la sécurité d'emploi des vaccins et assurer une surveillance continue et en temps réel des effets indésirables connus ou inattendus. Ce dispositif de surveillance renforcé a débuté dès le lancement de la campagne de vaccination avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech le 27 décembre 2020.

L'ANSM a étroitement suivi les premières vaccinations, en lien avec les CRPV qui ont établi un contact régulier avec les Ehpad et les unités de soins de longue durée (USLD) où elles avaient lieu. Ces échanges ont permis d'accompagner de façon privilégiée ces établissements dans la surveillance des effets indésirables, notamment pour faciliter la remontée immédiate des effets graves et/ou inattendus qui pouvaient survenir.

Le dispositif de surveillance mis en place comprend :

- ◆ une enquête de pharmacovigilance : mobilisation de 8 CRPV (un binôme par vaccin chargé d'expertiser les déclarations d'effets indésirables et un binôme désigné en tant que point de contact de cette enquête auprès de l'ANSM) ;
- ◆ un comité de suivi hebdomadaire. Ce dispositif permet de surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins à partir des déclarations réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées et de prendre les mesures de réduction du risque appropriées.

Dans le cadre du comité de suivi hebdomadaire, les signaux de sécurité identifiés font l'objet d'une analyse collégiale qui permet un croisement des signaux émanant des essais cliniques, de la veille documentaire scientifique et des données européennes et statistiques.

Une fois le signal de sécurité validé au niveau national, l'ANSM, en concertation avec les CRPV, prend des mesures adaptées à la nature du risque, qui permettent de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.

À l'issue du comité de suivi, l'ANSM publie chaque semaine (depuis le 31 décembre 2020), le rapport de pharmacovigilance, une fiche synthétique intégrant les chiffres clés des données de pharmacovigilance (BNPV), ainsi que les résultats marquants sur son site internet.

Mobiliser des études épidémiologiques

Le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE (GIS ANSM-CNAM) a lancé dès le début de la campagne de vaccination des études pharmaco-épidémiologiques réalisées sur l'ensemble de la population prioritaire pour la vaccination en France.

Ces études sont fondées sur les données du système national des données de santé (SNDS) qui fournit des informations individuelles exhaustives sur les consommations de soins (DCIR) et les hospitalisations (PMSI) de la quasi-totalité de la population française. Il s'agit notamment d'informations sur la vaccination, les caractéristiques des personnes vaccinées et la survenue d'événements indésirables graves après la vaccination. Ce dispositif permet de quantifier les risques de survenue d'événements indésirables post-vaccinaux graves, c'est-à-dire pour l'essentiel conduisant à une hospitalisation ou un décès, à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée par la vaccination.

C'est dans le cadre de cette surveillance renforcée que les équipes d'EPI-PHARE ont conduit un premier travail afin d'estimer le nombre de décès et d'hospitalisations parmi les résidents des Ehpad et USLD, au cours des années 2018 et 2019, soit hors contexte de l'épidémie de COVID-19. Ces chiffres, qui atteignaient approximativement 465 décès et plus de 1 000 hospitalisations par jour, ont permis de fournir une première base de comparaison pour le suivi de la sécurité des vaccins dans cette population, dans l'attente de la mise en œuvre d'études de pharmaco-épidémiologie fines en 2021.

[13] Lire aussi "Les essais cliniques" page 129 et "La mise sur le marché des médicaments" page 132.