

SYNTHESE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Séance du 20 avril 2023

Joël Ankri, président du Conseil scientifique, accueille les membres réunis pour cette séance en format hybride. Il rappelle que l'appel à candidatures pour le renouvellement du Conseil scientifique est en ligne sur le site internet de l'ANSM.

Christelle Ratignier-Carbonneil aborde quelques points d'actualité. Elle évoque tout d'abord, le point relatif à une information annoncée par OTmeds, l'observatoire de la transparence dans les politiques du médicament concernant une pénurie de pilules abortives misoprostol en France. Un communiqué de presse conjoint du ministre de la santé et de l'Agence a apporté des clarifications sur cette situation de tension sur le misoprostol. L'IVG médicamenteuse consiste à prendre successivement deux substances actives, la mifépristone et le misoprostol. En France, deux spécialités à base de misoprostol sont autorisées dans les IVG médicamenteuses. Elles sont fabriquées en France et en Europe et commercialisées par le laboratoire Nordic Pharma. Il s'agit de Gymiso® (boîte de 2 comprimés) et MisoOne® (boîte de 1 comprimé) pour le circuit ville et en boîte de 16 comprimés pour le circuit ville et hôpital. La Directrice générale précise que le déclenchement de cette information par OTmeds a connu un relai retentissant dans les médias : il est important de souligner qu'au vu des données disponibles, il n'a pas été mis en évidence une impossibilité d'accès à ces spécialités, mais plutôt des tensions. Il existe donc bien deux spécialités qui sont disponibles avec des formes hospitalières et de ville qui permettent de garantir un accès le plus adéquat possible. Concernant la mifépristone, contrairement à ce qui a pu être relayé dans la presse, il n'existe aucune tension sur cette substance active. Les stocks sont en effet au-delà des stocks de sécurité éligibles.

Christelle Ratignier-Carbonneil aborde une seconde actualité relative à une décision de police sanitaire portant sur la suspension et le retrait des produits dénommés « Trex Tea », « Trex cap » et « Trex Plus ». En effet, ces produits présentés comme des produits naturels « détox » favorisant la perte de poids sont typiquement dans la dimension de « body summer ». Ce sont des produits qui contiennent de la sibutramine et du sildénafil. Elle rappelle que la sibutramine est retirée du marché depuis 2010. Le sildénafil est la molécule du Viagra. L'ANSM a été alertée par les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres antipoison et de toxicovigilance avec la mise en évidence d'effets indésirables sur une vingtaine de personnes qui ont connu des troubles importants (hypertension, tachycardie, palpitations, douleurs thoraciques). De plus, plusieurs autres sujets sont préoccupants concernant le détournement de médicaments qui ont pu être observés sur les plateformes des réseaux sociaux, notamment, l'utilisation d'Ozempic pour perdre du poids, médicament qui est un antidiabétique. L'Agence mène sur ces sujets une surveillance renforcée.

1. Compte-rendu de la séance du 15 février 2023 (pour approbation)

Le Conseil scientifique a approuvé à l'unanimité le compte-rendu de la séance du 15 février 2023 tenant compte d'une modification à apporter.

2. La Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro

➤ Présentation de la DMCDIV

Le point est présenté par Thierry Sirdey, Directeur de la DMCDIV

Thierry Sirdey rappelle que les dispositifs médicaux englobent une très grande variété de produits de santé (e.g seringues, scanners, prothèses implantables ou non, ...). Le dispositif de diagnostic in vitro comprend le réactif de laboratoire, l'automate qui gère ces tests ou les autotests dont il a beaucoup été question

durant la crise COVID. Cela représente donc une importante variété de produits qui concernent à la fois les professionnels de santé, les patients et le grand public.

Cette direction traite de plus de 20 000 types de produits et les différents types de dispositifs de diagnostic in vitro sont estimés entre 500 000 et deux millions en France.

De nouveaux règlements européens ont été mis en place, la France a eu une place importante dans l'accomplissement de ces règlements depuis 2010.

Le principe de ces règlements a été renforcé, notamment par :

- la supervision des organismes tiers (organismes de notification),
- des renforcements de la procédure d'évaluation des conformités,
- le renforcement de l'évaluation clinique et du cadre des investigations cliniques,
- la surveillance et la vigilance au niveau européen afin de permettre la transparence et la traçabilité dans l'intérêt de tous.

Thierry Sirdey indique que la direction DMCDIV a été réorganisée en 2018 en prenant en compte ces nouvelles réglementations très ambitieuses en matière de démonstration de performance et de sécurisation de ces produits de santé dont l'importance est croissante sur le plan des stratégies thérapeutiques.

Cette direction s'articule autour de cinq pôles thématiques :

- Le premier pôle DAPTED regroupe l'ensemble des questions de dermatologie, transfusion et transplantation, esthétique et cosmétique et les aides patients.
- Le pôle DIALOG qui a une thématique centrée sur le diagnostic, encadre notamment l'ensemble des dispositifs médicaux radiogènes et l'ensemble des systèmes d'information.
- L'équipe ETIMOS qui est dédiée à la chirurgie viscérale, la gynécologie, l'urologie et l'orthopédie.
- L'équipe FLOW, pôle centré sur la cardiologie vasculaire et l'ensemble des moyens de suppléance vitale au bloc opératoire.
- Le pôle NOPAD qui est centré sur les spécialités chirurgicales de la partie supérieure du corps.
- Enfin, il existe un pôle qualité support pilotage qui est le guichet unique de dépôt des demandes d'investigation.

Ces équipes suivent l'ensemble des étapes du cycle de vie d'un dispositif médical. L'ANSM n'intervient pas dans l'autorisation de mise sur le marché, mais en amont dans l'autorisation d'essais cliniques et en aval dans la surveillance du marché. Le point majeur des activités concerne la surveillance du marché, la matériovigilance et réactovigilance et la réévaluation du bénéfice/risque. Cette direction travaille en étroite collaboration avec la direction de l'inspection et la direction des contrôles et avec les autres directions de l'Agence.

➤ **Les problématiques scientifiques :**

- **Protocole Standard Prion**

Présentation : Hélène Martin

Hélène Martin explique que le protocole standard prion s'inscrit dans la lutte des infections liées aux soins. Depuis toujours, il existe des mesures de prévention visant à réduire le risque de transmission des agents transmissibles conventionnels (ATC) lors des soins, mais il a fallu prendre en compte l'apparition des encéphalopathies spongiformes transmissibles dues au prion qui se nomme également agent transmissible non conventionnel (ATNC). Ces prions ont entraîné des contraintes supplémentaires par rapport aux mesures de prévention existantes, car ils présentent une résistance remarquable par rapport à la plupart des produits et procédés chimiques et physiques utilisés contre les ATC. Dans ce cadre, ont été mises en place des dispositions spécifiques pour le traitement des dispositifs médicaux réutilisables dans les hôpitaux en France.

Un référentiel nommé PSP (Protocole Standard Prion) est établi par l'ANSM, sur la performance des produits ou procédés destinés à éliminer ou inactiver les prions. Il s'agit d'un protocole précis permettant

au fabricant d'évaluer et de revendiquer une performance d'un produit ou d'un procédé d'inactivation des prions. Ce protocole permet de démontrer une performance du produit de manière homogène entre les fabricants. L'objectif étant d'actualiser la liste, publiée sur le site de l'agence, des produits et procédés conformes au PSP en vigueur pouvant être utilisés par les établissements de santé pour le traitement prionicide de leurs instruments. Le premier PSP a été publié en 2011 et revu en 2018 pour prendre en compte l'évolution de l'état de l'art.

À ce jour, aucun produit conforme à ce PSP v.2018 n'est disponible sur le marché en France. Cela est dû au choix commercial des fabricants et au moratoire qui a stoppé depuis plus d'un an les activités des laboratoires sur le prion suite à l'accident d'un personnel de laboratoire. Face à cette situation, des échanges se tiennent avec la DGS et la DGOS et la DGS a saisi le haut conseil de la santé publique.

- **COBALT - Classification « CMR » & Impact pour les dispositifs médicaux**

Présentation : Sophie Dubuc

Sophie Dubuc aborde le sujet de l'impact de la classification du cobalt sur les dispositifs médicaux. Elle explique que la classification du cobalt fait suite à une proposition des Pays-Bas et a été actée par la Commission européenne. Le cobalt est classé en substance carcinogène catégorie 1 B. Il s'agit d'un effet présumé qui est basé sur l'incidence de cancers des poumons chez le rat et la souris des deux sexes par la voie d'inhalation. Il n'existe pas d'étude sur les autres voies. Il est classé mutagène catégorie 2. Il s'agit d'un effet suspecté sur la base de tests de mutagénicité sur des cellules somatiques in vitro et in vivo. Enfin, il est classé reprotoxique catégorie 1 B. Il s'agit d'un effet présumé avec une atteinte sur la fertilité (effets adverses observés au niveau testiculaire) chez le rat et la souris après administration par inhalation et par la voie orale.

Cela a un impact sur le règlement des dispositifs médicaux qui est mis en application depuis le 26 mai 2021. Il existe en effet de nouvelles exigences par rapport à ces substances lorsque le DM est invasif ou entre en contact avec le corps humain. Dans le cas du cobalt, il faudra, quand la concentration est supérieure à 0,1 % masse/masse, justifier par une analyse et une évaluation de l'exposition, analyser les substitutions possibles et lorsque des substitutions existent il faudra argumenter sur les raisons empêchant de les utiliser. Il existe également des exigences d'étiquetage et d'information sur les risques résiduels au niveau de la notice, avec une prise en compte des populations telles que les enfants, femmes enceintes ou allaitantes et les populations vulnérables.

- **Contrôle du marché des implants mammaires**

Présentation : Hélène Duvignac

Hélène Duvignac explique que le sujet des implants mammaires a en France un historique particulier avec notamment l'affaire PIP. Il s'agit également d'un sujet européen très intense. En 2019, l'ANSM a pris une décision de police sanitaire sur un certain type d'implants mammaires qui présentaient des texturations à risque. Des groupes de travail menés entre 2015 et 2018 ont permis d'attester que plus la texturation était forte et plus le risque de développer un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) était élevé.

Il existe plusieurs axes de travail sur les implants mammaires. Un travail effectué sur le marché permet de recenser et de classer les types de texturations au regard du risque de lymphome. D'autres activités concernent les changements de réglementation, les activités liées aux essais cliniques et le suivi des données de matériovigilance. Enfin, il existe des échanges et une activité internationale sur le sujet du LAGC.

- **Valves cardiaques / conduits valvés biologiques de la société BioIntegral Surgical (BIS)**

Présentation : Mounia Deletain

Mounia Deletain présente le sujet sur les valves cardiaques et des conduits valvés biologiques de la société canadienne BioIntegral Surgical (BIS).

Le 14 avril 2022, l'ANSM a été informée par BIS, de la mise en quarantaine de toutes ses valves cardiaques et de ses conduits valvés biologiques d'origine porcine. La France n'est concernée que par les conduits aortiques (NRAC) et pulmonaires (NRPC). Cela a fait suite à la découverte de quatre cas d'endocardite à *Mycobacterium chelonae* survenus depuis 2020 sur des modèles différents (4 cas en Allemagne et 1 cas en France). À réception de l'information de sécurité et à la demande de l'ANSM, le distributeur France (ASSUT Europe) avait contacté le 15 avril 2022 les 27 utilisateurs français ayant des dispositifs en stock ou en dépôt pour une mise en quarantaine immédiate. Dans ce contexte, l'ANSM a diffusé dès le 21 avril 2022 à l'ensemble des établissements de santé concernés en France des recommandations concernant la prise en charge des patients implantés et indiquant la conduite à tenir en cas de suspicion d'endocardite. Ces recommandations ont été préparées en collaboration avec différentes institutions (DGS, CORRUSS, CNR MyRMA, SpF, ARS NA, CPIAS NA) et avec la société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV).

L'ANSM a alors exploré différents axes de travail et poursuivi ses investigations auprès du fabricant, son distributeur, son organisme notifié, des professionnels de santé, le CNR MyRMA, un expert cardiologue, les sociétés savantes et les autorités compétentes internationales.

L'ANSM a mené une enquête de matériovigilance auprès de l'ensemble des centres planteurs afin de recueillir des données sur les 375 patients implantés avec les bioconduits valvés de ce fabricant, incluant la survenue d'effets indésirables. Une coordination entre autorités compétentes européennes a été mise en place, dans ce cadre, l'ANSM et l'autorité allemande ont fait procéder avec l'accord de la société (BIS) à des analyses sur 12 dispositifs BIS. Ces tests ont montré que 11 dispositifs sur 12 étaient positifs à *Mycobacterium chelonae* selon l'examen microscopique et la biologie moléculaire mais que les cultures sont négatives.

L'ANSM continue de suivre le devenir des dispositifs médicaux mis en quarantaine et prépare une actualisation des recommandations du 21 avril 2022 sur ce sujet.

- **Contrôle du marché - Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro**

Présentation : Muriel Duran

Muriel Duran présente un exemple de contrôle de marché concernant les dispositifs de diagnostic in vitro concernant les réactifs utilisés pour le diagnostic de la borréliose de Lyme.

La borréliose de Lyme est la plus fréquente des maladies transmises par les tiques dans l'hémisphère nord. Cette infection est causée par une bactérie *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmise à l'homme par la piqure d'une tique *Ixodes ricinus* si cette dernière est infectée par la bactérie. Cette tique est présente sur tout le territoire. *Borrelia burgdorferi sensu lato* est un complexe regroupant différentes espèces bactériennes. Il existe deux catégories de réactifs pouvant être utilisés pour le diagnostic de la borréliose de Lyme. La première catégorie recherche des anticorps dirigés contre la bactérie. La seconde recherche directement la bactérie. Les réactifs ici concernés par le contrôle sont ceux de la seconde catégorie. Ils détectent le génome de la bactérie et sont fondés sur une technique de biologie moléculaire. Ce contrôle s'inscrit dans le plan de lutte contre les pathologies transmises par les tiques. Dans ce cadre, l'ANSM a été saisie par la Direction générale de la santé pour une évaluation des techniques de diagnostic par biologie moléculaire de la borréliose de Lyme. L'ANSM a mis en place un contrôle des notices d'utilisation qui s'est effectué en collaboration avec le centre national de référence des *Borrelia*.

3. L'utilisation des outils METAPREG et METAVIDENCE pour la Surveillance

Le point est présenté par Mehdi Benkebil, Directeur de la Direction de la Surveillance et Dominique Masset, Responsable de la cellule Grossesse, Direction de la Surveillance

Dominique Masset exprime l'intérêt de ces outils pour la direction de la surveillance, en particulier pour les activités suivantes :

- La première est l'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments durant la grossesse pour laquelle cet outil constitue une base de connaissances des résultats des études analytiques en permettant de collecter de l'information dans la littérature scientifique.
- Ces projets permettent un apport supplémentaire pour une consolidation des signaux de pharmacovigilance.
- La troisième activité est en lien avec la politique de santé publique sur le risque de prévention des situations de mésusage. Il existe une balance bénéfice/risque dans un usage inapproprié, l'objectif étant l'appréciation de l'usage non conforme par rapport aux recommandations de l'AMM.

Mehdi Benkebil explique que suite à l'expérience acquise grâce à METAPREG, il est proposé d'intégrer deux projets que sont METAVIDENCE pharmacovigilance et METAVIDENCE usages non conformes. Pour la pharmacovigilance, l'idée est d'utiliser cet outil pour réaliser une analyse croisée des signaux potentiels. L'avantage que présente l'outil est que la méthodologie est établie et qu'il existe une possibilité de mettre à jour de manière semi-automatisée les méta-analyses. Pour l'usage non conforme, l'idée est d'établir un premier élément de réponse sur la discrimination entre les usages démontrés par des preuves scientifiques ou non. Ces deux projets s'inscrivent dans le cadre d'un programme de travail annuel.

La question posée au conseil scientifique est de définir la place d'un tel outil dans l'aide à la prise de décision.

4. Présentation des projets METAVIDENCE (avis)

Le point est présenté par Michel Cucherat, coordonnateur de projet (HCL Lyon)

Michel Cucherat explique que l'objectif de ces projets est d'utiliser la technologie développée pour répondre à des besoins ponctuels en mettant en place des ressources de méta-analyse dynamique et de synthèse en temps réel. Le contexte de développement de ces outils est l'infodémie qui se développe dans cette période. Le nombre de publications connaît en effet une augmentation exponentielle dans le domaine de l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et des marqueurs prédictifs. Cela s'explique par la quantité de recherches cliniques sans précédent à travers le monde. Il faut faire face à cette importante somme d'informations pour ne pas pratiquer une médecine qui serait dépassée. Il existe cependant de mauvaises raisons. Tout d'abord, l'influence pernicieuse de l'évaluation de la recherche par la bibliométrie. Un autre problème récent est celui de la fraude et les études zombies. Chaque jour, les éditeurs reçoivent la soumission d'articles pour approbation, relatant des essais thérapeutiques qui sont manifestement inventés. Parmi ces publications, il n'y a que peu de papiers utiles qui exercent une influence scientifique et sociétale. Cette infodémie entraîne un renouvellement très rapide des connaissances qui exige une rapidité dans l'élaboration des recommandations pour suivre l'état de la science. Les autres problématiques sont la difficulté à distinguer les informations fiables des autres. Il faut chercher les études, analyser la méthodologie et analyser les résultats en détail. Cela n'est pas à la portée de tout un chacun et il existe l'idée de proposer un tiers de confiance. Il existe déjà des solutions qui sont la revue systématique et la synthèse quantitative qui va aider à formuler le « decision making » et l'élaboration des recommandations. Le problème est alors que le délai de publication des méta-analyses est incompatible avec le flux des nouveaux résultats. Il existe également une production de masse de mauvaises méta-analyses. Seuls 4 % des méta-analyses seraient décentes et utiles.

L'objectif de METAVIDENCE est de proposer un écosystème de rupture et de constituer une base de connaissances dynamique permettant d'avoir un accès direct à l'ensemble des études disponibles pour un médicament donné avec des résultats synthétisés par méta-analyse. Cela permettra une standardisation via des procédures opératoires. Ce projet est ambitieux et nécessite une technologie capable d'industrialiser cette méta-analyse. Un processus de biocuration intensive semi-automatisé supervisé par des biocuteurs est utilisé. Cette technologie est mature et a déjà été utilisée sur d'autres projets. L'idée de METAVIDENCE pharmacovigilance est d'avoir une synthèse sur les effets indésirables. Les études de pharmacovigilance sont faciles à produire sous forme de base de données et sont donc très nombreuses et hétérogènes du point de vue de la qualité méthodologique et parfois exposée à des biais. Pour les usages non conformes, la problématique concerne les bénéfices cliniques. Les revues systématiques concerneront principalement les essais randomisés. Il est prévu de faire une restitution des résultats de cette revue systématique. Il devra certainement y avoir un raisonnement par rapport au traitement de l'AMM pour décider si une molécule a réellement sa place dans la stratégie thérapeutique indépendamment de l'AMM. Michel Cucherat souligne que ces deux projets sont des ressources qui seront déclenchées par l'ANSM pour répondre à des questions ponctuelles. L'optique n'est pas de couvrir la sécurité de tous les médicaments dans toutes les indications ou de documenter toutes les utilisations non conformes. Ensuite, il existe déjà de la revue systématique et de la méta-analyse, mais l'idée de cette technologie est de doter une institution de la maîtrise de ce processus plutôt que d'utiliser ce qui a été fait ailleurs. Il s'agit de proposer une manière standardisée de produire ces synthèses qui sont indispensables au processus de décision. La visualisation est très importante et il sera utilisé une plateforme interactive. Les études analytiques exploitées présentent les deux contextes, l'information sera présentée pour éclairer la décision.

Discussion et avis du CS

Le conseil scientifique, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité des membres présents, la mise en place d'une phase pilote d'une période maximale de deux ans lors de laquelle différents points devront être suivis. (Voir avis n° 2023-22).

5. Rôle du comité d'interface avec les associations de patients

Le point est présenté par Anne-Claire Goyet, cheffe du pôle communication institutionnelle et information des publics, et Axelle de Franssu, chargée d'information

Axelle de Franssu présente l'organisation du comité d'interface avec les associations de patients, instance créée en 2013. Il s'agit dans sa forme actuelle d'un réseau d'une quinzaine d'associations avec lesquelles l'agence entretient des échanges resserrés depuis la nomination des membres en septembre 2022.

L'objectif du comité est d'échanger sur des sujets d'intérêt commun et non sur des dossiers particuliers et techniques pour lesquels il existe d'autres instances et lieux de discussion. Parmi les sujets communs, celui de la place des patients et des usagers dans le fonctionnement de l'agence est central, s'y ajoute l'information des patients et de leur entourage, ou le bon usage des médicaments.

Le rôle de ce comité est stratégique, transversal et complémentaire à celui qui incombe aux comités scientifiques permanents (CSP) et aux autres comités qui peuvent rendre des avis à la direction générale de l'agence. Les membres de ce comité d'interface ont exprimé le souhait d'accompagner la montée en compétence des représentants de patients et d'usagers qui siègent au sein des autres instances, en particulier les CSP dont les mandats arrivent à leur terme à l'été 2023. Le comité pourra également faire remonter des sujets qui interrogent et préoccupent le monde associatif ; en contribuant au repérage des associations concernées par des thèmes spécifiques, il peut faciliter les interactions avec ces acteurs.

Ce comité d'interface est piloté par la direction de la communication et de l'information et coordonné en lien étroit avec France assos santé, au regard notamment de ses missions dans la représentation et la défense des intérêts des patients et des usagers.

Deux autres comités d'interface sont pilotés par la direction de la communication et de l'information : l'un avec le Collège de la médecine générale, l'autre avec les représentants des pharmaciens à la fois de ville et hospitaliers. La direction générale est très impliquée dans ces comités d'interface et participe à chacune des réunions.

6. Retour sur l'avis du CS de la séance du 15 février 2023 : Groupe de travail sur l'Intelligence Artificielle

Joël Ankri rappelle que le conseil scientifique a rendu un avis favorable pour engager une réflexion sur les besoins d'anticiper l'impact du développement de l'intelligence artificielle dans les produits de santé et l'intégration massive de données recueillies dans les parcours de soin, sur les missions de l'agence et notamment dans les évaluations du bénéfice/risque tout au long du parcours de vie des produits de santé. Les interrogations portent tant sur la source des données que sur leur qualité, ainsi que sur les outils et compétences nécessaires pour les validations. Dans le cadre de cet avis, il avait été envisagé de former un groupe de travail chargé de prendre position sur le sujet avant la fin du mandat. Marie-Christine Jaulent qui possède une expertise dans ce domaine, a été désignée pour en être le pilote.

Le président du Conseil rappelle que le mandat du CS se termine le 21 septembre 2023. L'objectif étant de conclure ce mandat en organisant un séminaire ouvert à tout le personnel de l'agence afin de présenter les axes de réflexion sur cette thématique.