



Comité d'information des produits de santé

Compte rendu de la séance du 13 décembre 2022

Membres présents :

BERTHIAUME Marc, personnalité qualifiée étrangère (Santé Canada)
DE KORWIN Jean-Dominique, représentant des professionnels de santé
DENIS Bernard, représentant des associations agréées des usagers du système de santé
HAMDANI Jamila, personnalité qualifiée étrangère (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ; Belgique)
LACON François, représentant des professionnels de santé
LE BOT Mariannick, représentant des professionnels de santé
BERRUE-GAILLARD Hélène, présidente de l'Alliance Maladies Rares

Membres excusés : (à compléter)

HEARD Mélanie, personnalité qualifiée en sciences humaines et sociales
LELLINGER Solène, personnalité qualifiée en sciences humaines et sociales

Participants de l'ANSM :

BENKEBIL Mehdi, directeur adjoint de la surveillance (Surv)
FARENQ Pierre-Olivier, responsable du centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (Casar)
GOYET Anne-Claire, cheffe du pôle communication institutionnelle et information des publics (Dircom)
RATIGNIER-CARBONNEIL Christelle, directrice générale
TUNIER Rose-Marie, directrice de l'information et de la communication (Dircom)
VITTAZ Émilie, évaluatrice grossesse allaitement, reproduction (Surv)
VOISIN Séverine, directrice adjointe de l'information et de la communication (Dircom)





ORDRE DU JOUR RÉALISÉ

- | | | |
|----------|--|-----------------------------|
| 1 | Introduction | Erreur ! Signet non défini. |
| 2 | Rendre accessible une information experte : rapport antiépileptiques 2022 et document pédagogique | 3 |
| 3 | Actualités (ruptures de stock, Androcur, respirateurs Philips, Levothyrox) | 8 |

La séance est ouverte à 14 heures 08.

1 Rendre accessible une information experte : rapport antiépileptique 2022 et document pédagogique

Il est proposé de commencer par une présentation de Mme VITTAZ, responsable de la cellule Grossesse au sein de la direction de la surveillance. La Direction de la communication et de l'information travaille en étroite collaboration avec elle sur la problématique des antiépileptiques, qui fait l'objet de communications régulières. Sur ce sujet comme pour d'autres, l'ANSM rédige des rapports experts, dont il faut pouvoir partager les données plus largement.

Mme VITTAZ rappelle que la direction de la surveillance évalue les risques liés aux expositions aux médicaments au cours de la grossesse, de l'allaitement et les impacts sur la fertilité.

Les antiépileptiques sont un sujet sensible depuis 2013/2014, période au cours de laquelle une association de victimes lanceuse d'alerte, l'Apesac, a fait remonter les risques liés à l'utilisation de la Dépakine (valproate). En 2016, en parallèle d'une réévaluation européenne, l'Agence estimait nécessaire de dresser l'état des connaissances sur les antiépileptiques pris au cours de la grossesse. Par antiépileptiques, il est question de la molécule antiépileptique quel que soit son indication, le valproate est par exemple utilisé en cas de bipolarité. Différents types de patients sont donc concernés par ce risque. Un premier rapport a été publié en 2019.

Ce sujet sensible et médiatisé dans le monde scientifique mondial a fait depuis l'objet de nombreuses publications. Une équipe a donc fait de la méta-analyse : étudier un sujet (grossesse et risques liés aux antiépileptiques), tenter de trouver un critère commun dans les données. Une mise à jour du rapport a été réalisée sur le même principe, proposant une vue d'ensemble composée de tableaux synthétiques, de résultats basés sur des statistiques et de fiches produits, le tout dans un langage très scientifique. Ce travail n'est pas tout-public, d'où la difficulté de savoir comment accompagner l'information.

Mme GOYET présente un projet de document pouvant servir de discussion entre un professionnel de santé et sa patiente et proposant une information directe de la patiente sur les risques de troubles neurodéveloppementaux et de malformations associés aux antiépileptiques. Cette version de travail qui a déjà fait l'objet de plusieurs itérations permet de comprendre les difficultés de la traduction d'un document expert en un document compréhensible par le grand public.

Le but est d'informer les femmes des risques pour le fœtus et l'enfant qui sont associés à une grossesse quand la mère prend un traitement antiépileptique. Le choix qui a été fait consiste à expliquer les types de risques sont associés à la prise d'antiépileptiques : malformations congénitales (physiques) et troubles neurodéveloppementaux (neurologiques). Le deuxième volet du document synthétise et hiérarchise le niveau de risque associé à chaque molécule.

M. LACOIN dit que ce document cible les patientes susceptibles d'être enceintes et imagine que d'autres documents à venir cibleront les prescripteurs. Ce document va-t-il être envoyé à toutes les patientes prenant des médicaments antiépileptiques ? Comment est-il transmis aux patientes ? En effet, selon que cela se fait directement ou via un professionnel de santé, la compréhension du document peut être différente.

Mme GOYET répond que l'ANSM ne peut pas l'envoyer aux patientes directement. Le document sera mis en ligne sur le site de l'Agence et relayé aux prescripteurs par le CMG et les sociétés savantes concernées. Le prescripteur l'utilisera pour échanger avec sa patiente.

M. DE KORWIN relève la difficulté à représenter les risques par des pictogrammes, trop restrictifs pour être exhaustifs.

Mme GOYET remercie M. DE KORWIN et précise que la Direction de la communication et de l'information continue à travailler sur la manière de représenter les risques et leur gradation.



M. DE KORWIN remarque que « absence de données » n'est pas très clair, ne s'agit-il pas plutôt d'absence de preuve ?

Mme VITTAZ précise qu'absence de preuve sous-entendrait d'avoir des données sans parvenir à prouver des grossesses exposées. Le terme « absence de données » est utilisé lorsque le nombre de grossesses exposées est très faible et que les données ne permettent pas de montrer une conclusion sur les risques. Cette nuance est exprimée dans le bas du tableau : « L'absence de données ne signifie pas une absence de risques ».

M. DE KORWIN retire sa remarque car il n'avait pas cette précision.

M. DE KORWIN demande s'il est vraiment possible d'écartier les risques pour la lamotrigine et le lévétiracétam. Si cela est le cas, il faudrait mettre du vert.

Mme GOYET répond que le vert est compliqué.

Mme VITTAZ indique que les données disponibles sont nombreuses et qu'à ce jour, aucun risque ne ressort. Mais une nouvelle étude pourrait sortir et bouleverser les choses. Il est impossible d'exclure complètement un risque.

Mme HAMDANI s'interroge par rapport au tableau des molécules et des risques et à sa perception. Les données scientifiques évoluent, si réellement l'ANSM trouve ce tableau nécessaire, il faudrait le préciser. Mme HAMDANI ne sait pas quelle serait la perception par rapport aux mots « absence de données ». En voyant cela, certaines peuvent se demander pourquoi elles n'ont pas une molécule « avec moins de risques ».

Concernant l'évolution des données, à quelle fréquence ce document sera-t-il actualisé ? Mme HAMDANI s'interroge sur l'évolution des données et sur rappelle qu'il est nécessaire de toujours mettre le risque dans le contexte du bénéfice, sinon faire passer le message est très compliqué.

Mme GOYET répond qu'il manque peut-être la précision que pour la prise d'un antiépileptique, il ne s'agit pas d'avoir le moins de risques possibles mais de traiter une maladie de la meilleure manière possible.

Mme BERRUE-GAILLARD ajoute que pour les patients, cette notion du bénéfice/risque n'est pas acquise, ni comprise. Quel que soit le document, tant que cette notion ne sera pas acquise, le niveau de communication ne sera pas optimum. Il sera toujours compliqué d'obtenir les résultats attendus par l'ANSM. Mais c'est aussi le rôle du pharmacien de l'expliquer.

M. LACOIN partage ces propos et revient sur les gradations des couleurs. Soit le code couleur a une signification, soit il ne faut pas en mettre. Les choses doivent être claires.

Sur l'aspect bénéfice/risque, M. LACOIN est d'accord, mais l'augmentation du risque ne veut pas dire grand-chose, ce peut être extrêmement différent en termes de risques. Il est ardu d'évaluer le risque neurodéveloppemental, l'ANSM a peut-être davantage d'éléments d'orientation sur le plan des anomalies physiques. Ne faut-il pas graduer pour avoir des éléments de choix par rapport à ces patientes ? Elles doivent être de toute façon prises en charge et traitées, or ce tableau en binaire donne peu d'éléments de discussion. Sur le dialogue bénéfice/risque, il y a pour lui une contradiction entre cette présentation binaire et la réalité qui ne l'est pas.

Mme VITTAZ répond que l'objectif de mise à jour est à environ cinq ans. Le système de méta-analyse des données est dynamique, l'ANSM intègre toute nouvelle étude et surveille l'évolution. Si une étude majeure venait modifier les données, une mise à jour anticipée pourrait intervenir. La fiche pédagogique sera mise à jour en même temps que le rapport.

Mme GOYET ajoute que l'ANSM peut mettre à jour la fiche plus rapidement et plus régulièrement, dès que nécessaire.

Mme VITTAZ précise qu'il y a actuellement une réévaluation européenne du topiramate, ses conclusions peuvent sortir au lendemain de la publication du rapport, donc la fiche sera peut-être revue avant. Pour les risques neurodéveloppementaux, l'Agence n'est pas en mesure de mettre une fréquence de pourcentages d'augmentation du risque par rapport à ce qui est observé dans la population non traitée. Il est possible de montrer une augmentation pour les malformations majeures, de la prégabaline jusqu'au valproate. Dans le rapport qui sera publié, comme le risque de malformation est de 2 à 3 % dans la population traitée, l'ANSM se base sur cela pour dire « risque multiplié par deux, par trois ». Certains voudraient que cela soit exprimé en pourcentages, « le valproate est le plus à risque avec 11 %, mais la carbamazépine serait peut-être de 6 à 7 % ». Ce pourcentage est-il parlant, faut-il plutôt dire qu'il existe deux à trois fois plus de risques ? L'ANSM s'interroge sur ces questions et sur comment l'exprimer au mieux pour les patients.

Mme GOYET ajoute que la difficulté est là : transcrire un document de plusieurs pages en un recto verso compréhensible et bref, tout en étant toujours juste.

M. DENIS comprend que ce document est destiné à des professionnels, donc un interfaçage se fera avec les patientes. En regardant le document, les couleurs ont un sens et permettent rapidement de se repérer pour comprendre et poser les bonnes questions.

Sur le tableau, « augmentation du risque » a un sens, il s'agit simplement d'un indicateur d'alarme. C'est dans ce sens qu'un échange avec les pharmaciens se ferait.

Mme GOYET confirme qu'effectivement ce document est destiné aux patientes et à l'échange entre elles et un professionnel de santé. L'idée est que la patiente puisse lire ce document seule ou avec son professionnel de santé et qu'ensuite se noue un échange sur son traitement.

M. DENIS ne donnerait pas ce document à une patiente sans une personne à côté d'elle capable de faire une interface. Sans cela, la liste des molécules fera peur aux patientes. Pour vivre le quotidien des patients, M. DENIS mesure ce besoin d'interfaçage, de compréhension.

M. DE KORWIN comprend qu'il est difficile pour les patients d'interpréter le bénéfice/risque. Mais pour une patiente prenant un antiépileptique indiqué par son neurologue et son médecin, donc a priori bénéfique, la question est de savoir s'il faut interrompre ce traitement pendant la grossesse. Le sujet abordé avec une patiente ayant un projet de grossesse va être de savoir si elle doit changer d'antiépileptique. Cette question est fondamentale, il faut donc insister sur deux choses :

- Le médicament est indiqué chez cette patiente par rapport à sa balance bénéfique/risque,
- Il faut évaluer le risque en cas de changement de traitement.

Le document devrait peut-être l'indiquer de façon plus précise.

Mme HAMDANI demande si la gradation du tableau sert simplement de visuel.

Mme GOYET répond qu'à terme, il y a une idée de gradation. Entre lamotrigine et valproate, il existe un différentiel de risque très important. La représentation visuelle avec la gradation va être revue. Deux molécules seront toujours à part (lamotrigine et lévétiracétam) et trois vont sortir du tableau (vigabatrine, gabapentine, zonisamide).

Mme VITTAZ ajoute que le felbamate sort également. Par contre, le gabapentine reste car il est proche structurellement de la prégabaline. Mais vigabatrine, zonisamide et felbamate sont mis en avant pour des risques et des toxicités autres que malformation et neurodéveloppemental. Donc pour ce tableau axé sur ces troubles, l'Agence a préféré rajouter une phrase indiquant qu'il y a d'autres toxicités à prendre en compte. Lamotrigine, lévétiracétam sont dans un code couleur un peu clair, gabapentine, oxcarbazépine sont dans un jaune, les autres sont orange et valproate reste rouge. Car cette molécule a le plus fort impact néfaste pour le futur enfant.

Mme GOYET salue l'arrivée de Mme RATIGNIER-CARBONNEIL et de M. BENKEBIL.



Mme BERRUE-GAILLARD partage la nécessité d'une explication du tableau à la patiente. Car une femme voulant un enfant peut vouloir une molécule sans danger. Il faut donc que ce soit modulé, les indications données sont par rapport au fœtus, mais il y a aussi le bénéfice/risque pour la mère. Il faut donc clarifier ce qui concerne le fœtus de ce qui concerne la mère. Et expliquer qu'elle ne prend pas une molécule ne comportant aucun risque.

Mme GOYET montre la version suivante du document. Sur la structure d'affiche, la prévention des risques est renvoyée en première moitié, à la suite de la définition des risques. Cela pour que sur l'autre face, il y ait uniquement le tableau avec les molécules et les couleurs. Le paragraphe retravaillé fera apparaître la nécessité de comprendre la différence entre les risques associés à un projet de grossesse avec un traitement par antiépileptique et la nécessité d'un traitement adapté à la patiente. Il sera précisé que les informations sont actualisées en cas d'identification d'un nouveau risque.

Mme BERRUE-GAILLARD ajoute qu'il existe des grossesses « accidentelles », donc il faut une information préalable pour une jeune femme.

M. LACOIN est partagé vis-à-vis de ce document. Il avait précédemment été évoqué qu'il fallait être « préventif » et imaginer une grossesse possible pour toute patiente qui démarre un traitement antiépileptique.

Si ce document est donné ainsi à la patiente, il faut un intermédiaire. De quel temps en consultation dispose un praticien (neurologue ou généraliste) pour remettre et expliquer le document aux patientes ? Il faut que le document soit assez simple et explicite, sans faire peur à la patiente. Il est très difficile de trouver le compromis optimal.

Mme BERRUE-GAILLARD se demande si ces explications relèvent aussi du rôle du pharmacien. Peut-il informer, remettre un document ?

Mme HAMDANI revient sur ce code couleur perturbant et se demande s'il est vraiment nécessaire de le mettre. Est-ce qu'un test auprès de patientes est prévu pour lever certaines réticences soulevées aujourd'hui ? Ce test pourrait aider à connaître la réaction des patientes par rapport à ce document.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL revient sur les différentes interventions. Elles résument parfaitement la difficulté et la quasi-équation irrésolvable de l'information des patients. Notamment face à des molécules dont l'efficacité thérapeutique n'est pas contestée. Les antiépileptiques, en particulier le valproate, ont été un « game-changer » dans la prise en charge des patients épileptiques. Pour le valproate, le risque de tératogénicité est connu. La situation est donc extrêmement complexe, car face à un projet de grossesse il faut avoir l'information éclairée des professionnels de santé, mais aussi des patientes. De ce fait, il faut trouver comment mobiliser cette information. Doit-elle être donnée par les professionnels de santé ? Il semble que le relais par les seuls professionnels de santé soit considéré comme insuffisant. Faut-il une information directe des patients et comment peut-elle être réceptionnée et comprise ? Ce sont des sujets extrêmement difficiles à traiter.

Ce document d'information n'est pas un document unique, il s'intègre dans un dispositif plus large d'accompagnement de la prise en charge des patientes épileptiques. Le point d'entrée est que lorsqu'un patient est mis sous traitement antiépileptique, il faut se poser la bonne question. La recommandation faite au niveau européen est d'aller plutôt vers la lamotrigine. Cela pour ne pas avoir à changer le traitement d'une personne, car il est toujours difficile de le faire.

Autre point, la révision du traitement puisqu'au niveau national, une consultation annuelle par un spécialiste doit se faire chaque année.

Il existe moins de 200 grossesses par an sous valproate. Au niveau national et européen, les indications sont extrêmement restreintes aujourd'hui, mais l'exposition reste importante. Pour le topiramate aussi le nombre de grossesses est important. C'est une situation d'alerte nécessaire et de vigilance pour les professionnels de santé, mais aussi pour les patientes.

La réception de ce document par la patiente n'est pas simple, mais il doit créer un moment d'échange avec le professionnel. L'objectif constant de l'ANSM est d'essayer de trouver la position la plus équilibrée possible entre l'information des professionnels et celle des patients.



Le code couleur n'est pas simple, mais Mme RATIGNIER-CARBONNEIL assume pleinement le rouge pour le valproate. Il faut une connaissance éclairée sur le sujet du valproate dans le cadre de l'échange entre professionnels et patientes. En effet, la notion de la perception bénéfice/risque (BR) est complexe. Un médicament a toujours des bénéfices et des risques, d'où la nécessaire connaissance de cette information, pour que la patiente puisse prendre une décision pleinement éclairée avec le professionnel de santé. Comme cela a été fait pour le valproate, la question se pose d'une information nominative, individuelle des patientes, comme cela est en train d'être réalisé aussi pour topiramate.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL partage l'idée de focus tests avec des patientes pour pouvoir avancer. Le tableau est long, car le nombre de molécules est important, ce qui rend le document complexe. Faut-il un focus particulier sur les principales molécules, mais sans en oublier ? Trouver le bon format n'est pas simple et l'ANSM y travaille tous les jours. Ce type d'information doit faire l'objet d'un échange avec le médecin et le pharmacien. Celui-ci peut représenter le premier niveau d'information avant d'échanger avec le prescripteur. Il y a des médicaments où le BR est positif en enlevant la dimension grossesse. Ces médicaments sont efficaces dans la prise en charge de l'épilepsie. La situation est complexe pour le prescripteur ayant une patiente dont il ne connaît pas le degré d'observance sur la prévention des grossesses et ne pouvant prendre que valproate ou topiramate. Le choix offert aux patientes se retreint de plus en plus sur les antiépileptiques.

Cela constitue la synthèse de l'équation extrêmement complexe de l'information sur des risques pour des médicaments dont le bénéfice existe : comment arriver à informer de manière équilibrée, sans que des patientes arrêtent leur traitement seules, ce qui est catastrophique. Comment, aussi, informer suffisamment le professionnel de santé pour lui permettre de prescrire de la manière la plus éclairée possible. Le CIPS doit continuer à avancer sur ce sujet, un seul document ne peut pas tout résoudre.

Mme TUNIER ajoute que l'Agence va travailler également sur une réévaluation du pictogramme grossesse. Il est mis en place depuis 2017 et le travail engagé vise à une meilleure compréhension de la part des femmes concernées. Ce projet sera mené en 2023 et 2024 et discuté au CIPS, car ce travail est majeur en termes d'informations, notamment sur les boîtes de médicaments.

M. BENKEBIL voudrait donner un chiffre sur la communication autour des antiépileptiques. En ne considérant que trois molécules (valproate, topiramate et carbamazépine), presque 100 000 patientes en âge de procréer sont concernées, d'où l'importance de l'information, d'autant que le risque de malformation congénitale est avéré.

Concernant le code couleur, donner des chiffres précis est difficile pour le risque neurodéveloppemental. Utiliser un code couleur est une façon de catégoriser les molécules les unes par rapport aux autres.

Mme BERRUE-GAILLARD voudrait élargir le débat. En cas de grossesse, toute femme prenant un traitement à long terme pour une maladie chronique doit être informée qu'il faut prévenir son médecin. Le BR doit être réévalué par rapport à une grossesse, comme lors de la campagne médicament et grossesse.

M. LACOIN pense qu'il faut relancer l'idée d'une consultation préconceptionnelle, quel que soit le médicament. Cela permet de repositionner tous les médicaments pris avant une grossesse dans cette optique-ci.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL partage cette position. Dans le cadre du plan de prévention annoncé par le ministre Braun, il est question de trois consultations à des âges particuliers (25, 46, 65 ans). En cas de désir de grossesse, il faut avoir un échange avec son médecin.

Mme BERRUE-GAILLARD ajoute qu'aux assises de la pédiatrie, il a été demandé un rendez-vous préconceptionnel avec un bilan et une consultation. Beaucoup de futures mamans ne comprennent pas le carnet de santé et ne le lisent pas. Il a donc été demandé qu'il y ait cet encadrement spécifique avant une grossesse, pour former aussi la femme dans son lien avec son futur enfant.



Mme TUNIER dit que l'ANSM va retravailler le document sur les antiépileptiques par rapport aux points abordés. Il sera de nouveau partagé avec les membres du CIPS, car il est important de continuer à échanger sur ce sujet. L'ANSM a retenu dans le cadre d'un marché l'agence de communication Ici Barbès pour aller encore plus loin dans sa manière de s'adresser à tous les publics. Le CIPS pourra revenir sur cette question, peut-être en invitant cette agence de communication pour un échange.

2 Actualités (ruptures de stock, Androcur, respirateurs Philips, Levothyrox)

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL aborde la question des ruptures de stock. La situation est compliquée en France et en Europe également sur le paracétamol, l'amoxicilline, plus largement les antibiotiques en pédiatrie.

Sur le paracétamol, le monde entier a une augmentation importante de la consommation. En comparant 2021 à 2022, 50 millions de comprimés de plus ont été consommés. Grâce aux vaccins, les formes sévères de Covid ont été extrêmement réduites, mais les contaminations existent néanmoins et les variants qui arrivent sont très contaminants. Cela est le propre d'un variant, le virus veut survivre donc il a un pouvoir de contamination et de transmission de plus en plus important. Les cas de Covid sont nombreux et le recours au paracétamol (adulte ou pédiatrie) augmente. Avec les pathologies hivernales, la France fait face à une triple épidémie (grippe, bronchiolite, Covid).

En termes de production, deux grands industriels sont majoritaires sur le territoire national : Opella Healthcare (Sanofi) et UPSA. Ils assurent environ 80 % du paracétamol en France, avec une prédominance de Sanofi. Par ailleurs, seuls ces deux industriels commercialisent des formes pédiatriques. Face à des tensions importantes, la situation des formes pédiatriques représente un vrai sujet de préoccupation : les formulations pédiatriques ne sont pas les plus prisées par les industriels, car les volumes sont plus limités et la production plus complexe. Cela est le cas pour le paracétamol, mais aussi pour l'amoxicilline.

Sur le paracétamol, il existe beaucoup de formes pour adultes donc il est plus aisé de trouver des alternatives, ce qui est moins le cas sur les formes pédiatriques. L'ANSM a émis des recommandations avec les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) et les associations de patients, pour appeler à la responsabilité de chacun (ne pas acheter dix boîtes en une même journée). Jeudi dernier la dispensation de paracétamol représentait l'équivalent de trois journées de stock. L'ANSM a donc appelé à limiter la dispensation sans prescription médicale. Dans le cas de prescriptions, la dispensation fractionnée doit être mise en œuvre pour que la couverture des besoins soit assurée.

Sur l'amoxicilline, les raisons de la tension sont différentes. En 2020 et 2021, il y a eu une diminution de la consommation d'amoxicilline de plus de 30 % par rapport à 2019, en raison des confinements, des gestes barrières et de pathologies hors Covid bien moins importantes. En 2022, plus de confinement, des gestes barrières moins présents, des épidémies précoces signent le retour à la consommation de 2019. Or, les industriels ont mal anticipé le retour à des niveaux de production à hauteur de 2019.

Par ailleurs, les Français sont de gros consommateurs d'antibiotiques (les sociétés savantes disent qu'il existerait environ 50 % de mésusage sur l'amoxicilline). De ce fait, la sensibilité à ces ruptures est encore accrue. Les lignes de production et de fabrication sont mobilisées sans interruption comme pour le paracétamol. Le ministère recommande aussi une dispensation à l'unité des comprimés. Il faudra voir ce qui peut être fait en termes d'importation, de préparations magistrales pour la pédiatrie. Même si ce n'est pas le champ de l'ANSM, le sujet du prix revient beaucoup puisque ce sont des médicaments matures, tombés dans le domaine public et peu chers.

Communiquant sur des tensions induit le réflexe de l'écureuil, acheter davantage de paracétamol. La difficulté est de concevoir une information qui suscite un comportement le plus équilibré et le plus raisonnable possible. D'autant plus sur la pédiatrie, où s'ajoute une dimension de complexité et l'anxiété des parents. Les ruptures sont de plus en plus régulières, importantes. En France, le dispositif de deux mois de stock de sécurité sur les MITM permet de limiter un peu la situation, mais au bout d'un moment, ce « matelas » n'est pas suffisant pour plus de 30 % d'augmentation de l'amoxicilline.



M. LACOIN constate sur le terrain qu'il y a une difficulté à se procurer les tests combinés grippe/Covid pour les pratiquer au cabinet, ce qui est dommage. Un des problèmes est la surprescription d'antibiotiques et l'un des éléments pour l'éviter est de faire des tests. Ceux pour la grippe ET le Covid permettraient d'éviter un certain nombre de prescriptions.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL répond que les TROD angine sont à commander à l'Assurance maladie.

M. LACOIN le confirme, mais ils ne sont pas suffisamment utilisés par les généralistes.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL ajoute que les tests grippe et Covid n'ont pas encore été validés par la Haute Autorité de santé en termes de bénéfice. La place de ces TROD dans la prise en charge est loin d'être consensuelle, l'industriel doit sans doute attendre l'avis de la Haute Autorité de santé. Mais depuis le Covid, le grand public a l'habitude des tests.

M. LACOIN ajoute que les tests sont facilement acceptés, et qu'il est facile d'expliquer aux patients pourquoi des antibiotiques ne leur sont pas prescrits. C'est un outil indispensable.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL sent une appétence des généralistes sur les TROD grippe et Covid. Pourquoi les TROD angine ne sont-ils pas réalisés ?

M. LACOIN répond que le test est un peu plus compliqué à faire. Mais l'explication plus serait qu'il est plus rapide d'écrire amoxicilline que de réaliser un test. Il faut continuer à se battre et communiquer sur le bon usage des antibiotiques, M. LACOIN travaille avec un groupe de travail sur ce sujet. Le but est d'essayer de mettre une boîte à outils à disposition des médecins généralistes et des pédiatres. Ce travail sera terminé courant 2023, mais le groupe réfléchit déjà à d'autres outils.

Mme BERRUE-GAILLARD ajoute qu'en cas d'infection, les personnes pensent immédiatement Covid et ont tendance à se faire tester. Pour les TROD, Mme BERRUE-GAILLARD voulait proposer qu'en cas de prescription d'antibiotiques, il soit obligatoire de noter si le TROD avait été réalisé ou non, ce qui donnerait une indication pour la délivrance.

Au comité permanent de pédiatrie, il a été indiqué que pour l'amoxicilline et l'augmentin il existait une sécurité au niveau hospitalier. Est-ce vraiment le cas ? Le ministère a dit que l'accès aux médicaments pédiatriques sera de plus en plus complexe. Des choix industriels sont actuellement faits, il faut anticiper. Le sujet de la pédiatrie va revenir, les situations vont devenir très compliquées.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL répond qu'aujourd'hui, il y a deux mois de stock de sécurité pour tous les médicaments d'intérêt thérapeutique (adulte et pédiatrique). Il faut peut-être réfléchir à une autre solution, la réflexion doit être ouverte, cela concerne les populations fragiles, vulnérables avec aussi un degré d'anxiété majeur pour les parents. Ce sujet dépasse largement les missions de l'ANSM, mais il faut des incitations particulières sur la pédiatrie et peut-être revoir le niveau de stock.

Mme BERRUE-GAILLARD répond que ce stock était sur quatre mois. L'observatoire des traitements faits par les filières n'est pas encore optimal, mais cela permet de structurer les médicaments adultes donnés aux enfants. Et puis, il y a le problème du prix.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL ajoute que cela est également le cas pour l'adulte.

Mme BERRUE-GAILLARD pense que le patient ne va pas comprendre pourquoi il est possible de trouver un médicament en Espagne ou en Italie et pas en France. Des tensions sur les corticoïdes sont-elles annoncées ?

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL répond que cela est plutôt local à ce stade. Pour autant, l'ANSM incite les industriels à déclarer les tensions de plus en plus tôt, il y a donc une augmentation du nombre de signalements. Mais l'augmentation des déclarations engendre la mise en place de mesures, donc la situation est de plus en plus complexe. Sans compter les augmentations du coût de l'énergie, elles sont extrêmement fortes pour les industriels aussi.



Mme BERRUE-GAILLARD estime qu'ils ont fait un choix difficile à entendre vis-à-vis de la pédiatrie.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL est d'accord, d'où la réflexion sur la mobilisation de préparations magistrales pédiatriques en utilisant des formes adultes. Cela pour éviter que le parent doive prendre de lui-même un comprimé, l'écrase, etc., ce qui n'est pas simple.

L'article de loi sur les préparations magistrales spéciales permet de les définir et de les encadrer avec un protocole sous l'égide de l'ANSM. Cette évolution est importante, mais la situation n'est pas simple.

Mme BERRUE-GAILLARD demande ce qui se fait en Belgique.

Mme HAMDANI répond qu'en Belgique, un « pharmastatut » permet de voir facilement la disponibilité des médicaments et les alternatives proposées. Ce site montre la tension sur l'amoxicilline, mais pas sur le paracétamol. En Belgique, la préparation magistrale est plus répandue qu'en France. À partir du moment où un médecin prescrit une préparation magistrale, le pharmacien peut l'exécuter.

Mme BERRUE-GAILLARD répond qu'en France, Alliance a fait une enquête dans ses centres hospitaliers spécialisés en pédiatrie : les médecins ne savent pas prescrire en préparation magistrale. Il revient au pharmacien de transformer l'ordonnance en préparation magistrale. Mais un pharmacien d'officine n'a pas le droit de le faire.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL ajoute qu'avec les préparations magistrales spéciales, cela est devenu possible depuis la LFSS 2022, le décret est en cours, en cas d'absence de disponibilité de spécialités avec autorisation de mise sur le marché. Ce n'est donc pas aussi ouvert qu'en Belgique.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL revient sur un autre point d'actualité important : Androcur, l'acétate de cyprotérone. L'ANSM a communiqué sur le rationnel de la prise en charge de sujets à risque. Pour l'acétate de cyprotérone, l'ANSM a des indications avec un bénéfice/risque documenté, des utilisations un peu larges et un risque identifié il y a plus d'une dizaine d'années. Cela par des mises en évidence de cas de pharmacovigilance, de risque de méningiome lors de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone. Ces déclarations de pharmacovigilance peu nombreuses ont conduit en 2011 à l'introduction d'une mise en garde dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice. En collaboration avec des neurochirurgiens, il a été décidé de mettre en place une étude de pharmacoépidémiologie sur la base du Système national des données de santé pour coupler les données d'assurance maladie en ville aux données hôpital, caractériser ce signal et tenter de déterminer la taille de l'effet en population réelle. Cette étude a confirmé l'existence du risque, mais surtout son importance et son intensité extrêmement forte en fonction des posologies utilisées et de la durée d'utilisation.

Face à cette caractérisation, l'Agence a installé un comité scientifique temporaire avec des professionnels de santé et des patients pour mettre en place des mesures de réduction du risque. Une option était de retirer le médicament pour gérer le risque. La communauté scientifique a considéré qu'il était nécessaire de le conserver mais en restreignant les indications. La France a porté cela au niveau européen, car il ne suffit pas de sécuriser les patients français. Donc, des réductions très importantes en termes d'indication, la nécessité de conduite à tenir (IRM à réaliser) pour réduire l'impact délétère des effets indésirables de ce médicament. Ces mesures ont été mises en place en 2018 avec un panel d'outils mobilisés comme pour le valproate et le topiramate : information des professionnels de santé, des patients, mise en place d'une attestation d'information cosignée au moment de l'initiation du traitement entre le médecin et le patient. Mais également vérification par le pharmacien de l'existence de cette attestation, courriers aux professionnels de santé et aux patients exposés.

L'ANSM a mobilisé une deuxième étude de pharmacoépidémiologie pour connaître l'impact des mesures prises. Cette étude publiée il y a deux semaines permet de constater un impact des mesures extrêmement positif, avec une réduction de 80 à 90 % de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone. Il reste utilisé pour les indications nécessaires, il n'y a pas de *switch* majeur vers d'autres produits possiblement à risque, le recours à l'IRM existe pour plus de 70 % de la population et il y a une diminution importante de la chirurgie pour méningiome. Donc, l'intérêt de ce processus est réel : en tant que décideur public, cela permet à l'ANSM d'identifier, de prendre les mesures et de suivre l'impact. Il était intéressant de partager ces éléments, pour montrer la complémentarité entre la pharmacovigilance et la pharmacoépidémiologie, les deux « jambes » de la surveillance.



M. BENKEBIL confirme ce lien très important et complémentaire, la surveillance des médicaments repose sur ces deux piliers. Ils sont indispensables et indissociables pour mener à bien les missions de surveillance.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL aborde le sujet du Levothyrox, L'ANSM a été mise en examen dans le cadre de la procédure Levothyrox auprès du tribunal judiciaire de Marseille sous le chef d'accusation de tromperie.

Lors de l'arrivée de la nouvelle formule du Levothyrox, l'ANSM a adressé plus de 400 000 courriers aux professionnels de santé. Pour partager l'information sur l'arrivée de cette nouvelle formulation (composition et couleurs) le meilleur cénacle était soit le prescripteur, soit le pharmacien. Ce sont des traitements chroniques, les patients peuvent ne voir qu'une ou deux fois par an leur médecin, par contre ils vont à la pharmacie chaque mois prendre leurs médicaments. La molécule levothyroxine est dite à « dose critique », il a été considéré que cela devait être échangé lors d'un dialogue avec les médecins ou les pharmaciens. Donc, ils ont été informés par l'ANSM, tout comme les patients l'ont été par le relais des parties prenantes, les associations, etc.

L'Agence a publié un communiqué de presse, Mme RATIGNIER-CARBONNEIL réfute ces chefs d'accusation et conteste les faits de tromperie. Ce terme implique une « intentionnalité », qu'intentionnellement l'Agence a caché des informations en sachant qu'il y aurait des problèmes. La juge a considéré que cette information médiée par les professionnels de santé n'est pas suffisante. Dans le Code de santé publique, l'information nominative individuelle est sous l'égide du médecin ou du pharmacien. Ce point est important. Aujourd'hui, l'Agence n'a pas la possibilité d'informer nominativement les patients, cela peut se faire au travers de l'Assurance Maladie et dans des cas précis. Mais la société change dans ses attentes : avant le Covid, le fait qu'un patient reçoive une information nominative sur sa santé était considéré comme particulièrement intrusif en termes de respect des données de santé. Avec le Covid, tout le monde a reçu des SMS de l'Assurance Maladie indiquant un cas contact ou autre. La demande sociétale est plus importante sur l'information nominative : une personne prend un médicament, un effet indésirable est identifié, elle veut recevoir une information spécifique. Cette évolution des attentes de la société n'est pas sans conséquences sur le plan éthique, sociétal, organisation des soins. Une réflexion doit être menée sur ce sujet de plus en plus prégnant.

M. DE KORWIN est de tout cœur avec Mme RATIGNIER-CARBONNEIL. L'ANSM a-t-elle pu avoir des informations sur les répercussions de son action auprès des professionnels sur les patients ? Par rapport à l'inculpation du laboratoire, il lui était reproché d'avoir négligé une information plus précise dans la notice. Quel est l'avis de Mme RATIGNIER-CARBONNEIL sur ce point ?

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL ne peut répondre qu'en partie car l'instruction est en cours. Sur l'impact des mesures, le taux d'ouverture des messages par les professionnels de santé est faible (20 % au maximum). L'Agence mène un travail pour tenter d'en augmenter l'impact ; l'idéal serait probablement une intégration dans les logiciels d'aide à la prescription. Durant la consultation et au moment de la prescription, il faudrait qu'il y ait cette information aux médecins. Sur la notice. Ces documents d'information sont aussi des documents réglementaires. Il y a des critères très précis dont la définition des excipients, mais la notice ne permet pas de dire qu'il s'agit d'un nouvel excipient ou qu'un ancien a été supprimé. Donc, l'ANSM a mis en place des documents d'information pour donner une explication. Cela pose la question majeure du niveau d'information, de la façon d'informer, de cette dualité entre information directe et individuelle des patients avec aussi l'information des professionnels de santé.

M. DE KORWIN trouve la remarque sur le Covid de Mme RATIGNIER-CARBONNEIL tout à fait pertinente. Des actions ont aussi été faites avec « Tous anti-Covid » et autres dispositifs.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL ajoute que son rôle et celui de ses équipes est de savoir s'adapter en fonction des attentes.

Mme BERRUE-GAILLARD ajoute que les malades peuvent faire le choix d'être au courant ou pas sur une information concernant leur pathologie. Au moment du changement de formulation du Levothyrox, le *packaging* n'avait pas changé par rapport à la Belgique.



Mme RATIGNIER-CARBONNEIL répond que sur la formulation belge, il ne s'agissait pas du Levothyrox puisqu'il est arrivé ultérieurement, le changement de formulation est arrivé en 2018. Là, il était question de la spécialité Kristensen, qui n'était pas bioéquivalente. De ce fait, il fallait modifier la posologie de tous les patients. Aujourd'hui, l'Agence agirait de la même manière, mais peut-être avec des éléments supplémentaires.

Mme BERRUE-GAILLARD demande si dans l'information donnée aux professionnels de santé, il a été notifié s'il y avait un risque d'augmentation d'effets secondaires ou de déséquilibre.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL répond que oui, pour les 3/4 de la population. Il s'agit de personnes âgées, la moyenne d'âge est de 64 ans pour les cancers de la thyroïde, avec des pathologies cardiovasculaires, et de personnes pour lesquelles il est complexe d'obtenir un équilibre.

Mme HAMDANI ajoute avoir été consternée en lisant le mot « tromperie ». Elle veut exprimer tout son respect pour le travail de Mme RATIGNIER-CARBONNEIL. Par rapport au premier changement de formulation, ce n'était effectivement plus bioéquivalent, avec 30 % de différence. Sur la communication individuelle, est-ce qu'une agence de médicament peut le faire ?

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL répond par la négative. La loi actuelle n'autorise pas l'Agence à détenir des données individuelles, ce qui est normal. Des informations nominatives ont pu être mobilisées dans le cadre du Médiateur, du valproate ou du topiramate, mais il faut passer par l'Assurance Maladie, c'est elle qui détient ces données. Peut-être faudra-t-il modifier ce cadre législatif. L'Assurance Maladie a mis en place « Mon espace santé », à partir de l'ancien DMP (Dossier médical personnel). Aujourd'hui, l'Agence ne détient aucune donnée individuelle. Avoir accès à des données individuelles, l'Agence l'a fait de manière exceptionnelle sur valproate, benfluorex en raison des risques. Cela est une vraie question éthique et sociétale.

Mme HAMDANI est d'accord. Lors de l'enquête valproate, des patients belges ont reçu un courrier individuel, mais il a fallu passer par des mutualités, la mise en place a été très compliquée.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL confirme que ce travail est lourd et exceptionnel. Les attentes de la société amènent de nombreuses questions.

Mme LE BOT pense nécessaire d'avoir une meilleure interaction avec les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation, car c'est là que cela se joue, au moment de la prescription pour le médecin et de la dispensation pour le pharmacien, avec la connaissance du risque et l'information à transmettre au patient. Les outils ne sont pas performants, pourtant, en 2023, il est possible de faire de nombreuses choses technologiquement. Mais il y a encore un gros travail à faire sur ce sujet des LAP-LAD.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL partage ces propos. Il est illusoire de demander à un professionnel de santé, dans le temps de la prescription et de la dispensation, de regarder tous les sites pour avoir l'ensemble des informations. Les messages SAM validés par la Haute Autorité de santé alimentent les LAP et les LAD sur une information pendant un certain temps. Mais l'idéal serait d'avoir l'information au moment de la prescription. Il faut aider les uns et les autres à ce que ce soit le plus efficace possible. Ce sujet sera abordé au CIPS pour voir ce qu'il est possible de faire, ce qui n'est pas simple.

M. LACOIN ajoute que cela est même très compliqué. Il y a des avantages à l'informatique, mais le renouvellement d'ordonnance automatique évite de réfléchir, le médecin la donne au patient sans expliquer, ce n'est donc pas un gain. Les médecins sont submergés de pop-ups et d'interactions à avoir avec leur logiciel, la majorité d'entre eux les désactivent. Il faudrait avoir une réflexion, mais elle est extrêmement difficile.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL est d'accord, les LAP et LAD ne sont pas de petits miracles. La réflexion doit être menée, l'ANSM essaiera de l'initier à son niveau, même si la place de l'information individuelle la dépasse largement. Mais il faut pouvoir le faire, car cette demande est de plus en plus prégnante, l'Agence le voit au travers les procédures judiciaires qui se multiplient. Cela passe aussi par la pédagogie, l'éducation dès le plus jeune âge quant à la place du médicament.



Mme RATIGNIER-CARBONNEIL remarque que cela a été vu avec le document antiépileptique. L'équation est difficilement résolvable, l'Agence a besoin de toutes ces réflexions et la présence des membres du CIPS est une force. Il est impossible de se reposer sur des mesures où il faudrait 30 minutes à chaque professionnel de santé pour consulter l'ensemble des éléments et se faire une idée. Mais il faut avancer pour toujours répondre aux attentes de la sécurité des patients.

Mme TUNIER précise que le point antiépileptique sera de nouveau discuté dans un prochain comité, ainsi que le pictogramme grossesse. Aujourd'hui, un atelier de travail sur le mésusage était prévu. Il est proposé de le reprogrammer en janvier pour pouvoir travailler dans les meilleures conditions.

Mme RATIGNIER-CARBONNEIL remercie les participants pour leur implication et souhaite d'excellentes fêtes de fin d'année à tous.

La séance est levée à 16 heures 30.