

## 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, des articles de la veille 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 vigilances, les représentants des patients et des professionnels de santé, sont organisés tout le long du processus d'évaluation des signaux.

En complément, l'Agence 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.

De plus, via le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE<sup>27</sup> créé en 2018 par l'ANSM et la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), des études de pharmaco-épidémiologie sont réalisées à partir des données complexes et massives du Système National des Données de Santé (SNDS) afin d'apporter des connaissances nouvelles sur l'usage, le mésusage, l'efficacité et les risques des produits de santé en vie réelle.

L'ANSM assure également la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) 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.

En 2022, l'Agence a été particulièrement mobilisée sur la problématique des tensions d'approvisionnement avec 3 761 signalements de risques de ruptures ou de ruptures contre 2 160 en 2021. Parmi eux, les tensions sur des médicaments fortement répandus tels que le paracétamol ou l'amoxicilline ont impacté la vie quotidienne des Français. Leur gestion par l'Agence a permis de limiter autant que possible l'indisponibilité de ces spécialités et les risques associés pour la santé des patients.

L'année a été également marquée par le maintien d'une surveillance renforcée sur les vaccins Covid-19 ainsi que sa mise en place sur les vaccins et les traitements liés à la variole du singe (mpox).

Toujours en 2022, en raison de nouveaux risques identifiés de troubles neurodéveloppementaux pour l'enfant à naître, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance des médicaments à base de topiramate (Epitomax et génériques) pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, afin de limiter l'exposition pendant la grossesse.

### **Pour en savoir plus sur la surveillance des médicaments :**

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/surveiller-les-medicaments#title>

---

<sup>27</sup> Pour en savoir plus sur EPI-PHARE : <https://www.epi-phare.fr/>

## L'IDENTIFICATION ET LE TRAITEMENT DES SIGNAUX

[Finastéride 1 mg en traitement de la chute des cheveux à un stade peu avancé : mise à disposition d'un dossier d'information et d'une vidéo pour aider à déclarer les effets indésirables](https://ansm.sante.fr/actualites/finasteride-1-mg-en-traitement-de-la-chute-des-cheveux-a-un-stade-peu-avance-un-dossier-dinformation-et-une-video-pour-aider-a-la-declaration-des-effets-indesirables)

Dans la continuité des actions engagées pour favoriser le bon usage et sécuriser l'utilisation du finastéride 1 mg, deux nouveaux outils, conçus en concertation avec l'association d'Aide aux Victimes du Finastéride (AVFIN), ont été mis à disposition sur le site internet de l'ANSM : un dossier thématique d'information ainsi qu'une vidéo « pas-à-pas », du réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, pour faciliter la déclaration des effets indésirables associés à ce médicament. Dans ce dossier, des informations sur l'alopecie androgénétique, sur l'action hormonale du finastéride et sur ses effets indésirables potentiels, qui peuvent apparaître pendant et même après l'arrêt du traitement sont détaillées. Un focus particulier est fait sur les effets indésirables sexuels et psychiques. De plus, ce dossier détaille les messages importants et présente la conduite à tenir, tant pour les patients que pour les professionnels de santé, lors de la mise en place du traitement et dans le cadre du suivi médical des patients.

<https://ansm.sante.fr/actualites/finasteride-1-mg-en-traitement-de-la-chute-des-cheveux-a-un-stade-peu-avance-un-dossier-dinformation-et-une-video-pour-aider-a-la-declaration-des-effets-indesirables>

### Antibiotiques fluoroquinolones : publication d'un dossier thématique

Les fluoroquinolones sont une classe d'antibiotiques pouvant être utilisés lors d'infections bactériennes sévères. Elles peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, parfois invalidants et irréversibles, nécessitant d'informer les professionnels de santé et patients sur les précautions à prendre avant toute prescription, dispensation ou utilisation, afin d'assurer leur bonne connaissance de ces effets.

Ainsi, plusieurs actions d'information ont été mises en place afin de promouvoir le bon usage et la connaissance des effets indésirables des fluoroquinolones :

- Des échanges avec les sociétés savantes et des représentants de patients ;
- La publication d'un dossier thématique destiné au grand public, afin de mieux informer sur les effets indésirables liés aux fluoroquinolones et sur la conduite à tenir par les patients dès les premiers symptômes. Ce dossier thématique a été préparé avec l'appui des professionnels de santé et des représentants de patients. En effet, certains troubles nécessitent une prise en charge rapide, ce qui impose d'en connaître les symptômes afin de pouvoir réagir rapidement. Ce dossier rappelle également la restriction des indications des fluoroquinolones depuis 2019, suite à la réévaluation de leurs effets indésirables au niveau européen, ainsi que les situations dans lesquelles ces antibiotiques ne doivent plus être prescrits ;
- Un message d'information dans les logiciels d'aide à la prescription qui apparaît lorsqu'une fluoroquinolone est prescrite à un patient ;
- Un message d'information dans les logiciels d'aide à la dispensation qui apparaît lorsqu'une fluoroquinolone est dispensée à un patient ;
- Une communication scientifique au congrès de la RICAI.

Enfin, d'autres actions par l'ANSM sont en cours de préparation pour 2023 :

- Un courriel destiné aux professionnels de santé concernés pour leur rappeler les précautions à prendre lors de l'utilisation des fluoroquinolones ;
- L'apposition d'un message de sécurité sur les boîtes définies en concertation avec les professionnels de santé et les associations de patients.

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/fluoroquinolones>

## Bonnes pratiques de pharmacovigilance : nouvelle publication

---

L'ANSM a publié en 2022 une nouvelle version des bonnes pratiques de pharmacovigilance, suite à celle de 2018. Cette actualisation intègre les évolutions induites par la réforme de l'accès dérogatoire des médicaments. Elle précise également les nouvelles modalités de déclaration et de traitement des signalements d'erreurs médicamenteuses sans effet indésirable liées à un médicament. Des précisions sont ajoutées dans le chapitre dédié au rôle des titulaires et exploitants d'autorisation de mise sur le marché.

Ces bonnes pratiques ont pour objectif de guider l'ensemble des acteurs et parties prenantes du système de pharmacovigilance, professionnels de santé, patients, ANSM, centres régionaux de pharmacovigilance et entreprises pharmaceutiques, en détaillant le rôle de chacun.

<https://ansm.sante.fr/actualites/nouvelle-edition-des-bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>

## Pharmacovigilance : autres faits marquants

---

- **Irinotécan (cancer colorectal)** : suite à la remontée d'un signalement de neutropénie et diarrhées sévères chez un patient métaboliseur lent de l'UGT1A1 recevant de l'irinotécan et d'une revue au niveau européen, les professionnels de santé ont été informés de la nécessité de réduire la dose initiale chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 qui doivent recevoir une dose d'irinotécan > 180 mg/m<sup>2</sup> ou qui ont une santé particulièrement fragile, quelle que soit la dose.  
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/irinotecan-cancer-colorectal-reduire-la-dose-initiale-chez-les-patients-metaboliseurs-lents-de-lugt1a1-qui-doivent-recevoir-une-dose-dirinotecan-180-mg-m2-ou-qui-ont-une-sante-particulierement-fragile-quelle-que-soit-la-dose>
- **Arbitrages européens à l'initiative de la France**
  - **Acétate de nomégestrol et de chlormadinone et méningiome** : adoption de mesures de réduction du risque de méningiome avec les produits à base de nomégestrol et de chlormadinone suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque pour ces produits (utilisation en dernière intention, contre-indication en cas de méningiome ou d'antécédent de méningiome, surveillance des patientes pour le suivi et la détection des méningiomes). L'ANSM a rappelé l'avis divergent de la France concernant les conclusions européennes de l'arbitrage, jugeant que le bénéfice/risque pour les indications suivantes est négatif : ménopause, cycle artificiel en association avec un estrogène, irrégularités du cycle, syndrome prémenstruel, douleurs aux seins non sévères (mastodynies), contraception.  
<https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-nomegestrol-et-de-chlormadinone-et-meningiome-des-mesures-dans-lensemble-de-leurope-pour-limiter-le-risque>
  - **Risque d'allergie grave aux curares en cas d'utilisation des sirops contre la toux contenant de la pholcodine** : l'ANSM a suspendu les AMM et a demandé le rappel de l'ensemble des lots des sirops contre la toux à base de pholcodine suite aux résultats d'une étude suggérant un risque accru d'allergie grave aux curares en cas d'exposition à la pholcodine, même en cas d'anesthésie survenant plusieurs semaines après la prise de pholcodine.  
<https://ansm.sante.fr/actualites/risque-dallergie-grave-aux-curares-en-cas-dutilisation-des-sirops-contre-la-toux-contenant-de-la-pholcodine>

La pharmacovigilance française

Évolution du nombre de cas d'effets indésirables déclarés au système national de pharmacovigilance

	2018	2019	2020	2021		2022	
				Total	Hors vaccins Covid-19	Total	Hors vaccins Covid-19
<b>Nombre total de cas recueillis et enregistrés par les CRPV<sup>(1)</sup></b>	71 130 <sup>28</sup>	59 177	49 758	169 336	34 822	<b>102 221</b>	<b>46 829</b>
• <b>dont cas d'effets indésirables graves</b>	34 387	34 237	27 920	50 545	18 654	<b>42 339</b>	<b>25 451</b>
• <b>dont cas d'effets indésirables déclarés par les patients</b>	20 192	7 802	6 492	64 957	6 081	<b>42 565</b>	<b>8 117</b>
<b>Nombre de cas d'effets indésirables en provenance des laboratoires pharmaceutiques<sup>(2)</sup></b>	59 371	51 807	40 258	40 999	38 343	<b>41 467</b>	<b>38 223</b>
• <b>dont cas d'effets indésirables graves</b>	18 436	17 192	13 486	13 689	12 974	<b>13 385</b>	<b>12 494</b>

(1) Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux et les suivis.

(2) Le nombre de cas d'effets indésirables inclut les cas initiaux.

<sup>28</sup> En 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.

## Déclarations des cas d'effets indésirables au système national de pharmacovigilance

	Total de cas	dont cas déclarés par les patients
Janvier	15 271	7 672
Février	12 316	5 803
Mars	9 945	3 803
Avril	9 026	4 121
Mai	8 044	2 991
Juin	7 732	2 738
Juillet	9 626	5 264
Août	7 212	3 098
Septembre	6 468	2 430
Octobre	5 565	1 760
Novembre	5 170	1 572
Décembre	5 846	1 313
<b>Total 2022</b>	<b>102 221</b>	<b>42 565</b>

## Profil des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés dans la BNPV

	Nombre de cas	%
Patients	42 569	41,65
Médecins*	38 883	38,04
Pharmaciens	16 359	16
Autres professionnels de santé**	4 410	4,31

\* Inclus généraliste et spécialiste

\*\* Inclus infirmiers et dentistes

## Nombre de nouvelles enquêtes nationales de pharmacovigilance

2018	2019	2020	2021	2022
17	6	11	5	5

67 enquêtes nationales de pharmacovigilance en cours en 2022.

## La pharmacovigilance européenne

### Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Nombre de dossiers inscrits aux ordres du jour du PRAC</b>	2 702	2 391	2 295	2 557	<b>2 870</b>
<b>• dont France rapporteur</b>	162	184	188	186	<b>146</b>

### Répartition par type de procédure (France rapporteur)

Arbitrage	Signaux	Plan de Gestion des Risques (PGR)	Rapport Périodique de Sécurité (PSUR)	Étude de Sécurité Post-Autorisation (PASS)	Autres (incluant renouvellements et variations)	Total 2022
1	2	37	48	34	24	<b>146</b>

## La contribution de la France à la pharmacovigilance internationale

Pays contributeurs dans Vigibase	ICSR <sup>29</sup> cumulées au 31/12/2022	%
États-Unis	14 849 056	43,75
Corée du Sud	2 145 089	6,32
Chine	2 132 641	6,28
Royaume-Uni et Irlande du Nord	1 828 130	5,39
Allemagne	1 523 173	4,49
<b>France</b>	<b>1 279 629</b>	<b>3,77</b>
Italie	855 486	2,52
Canada	710 411	2,09
Inde	661 728	1,95
Pays Bas	616 020	1,82
Autres	7 336 702	21,62
<b>Total</b>	<b>33 938 065</b>	<b>100</b>

La France, intégrée au programme depuis 1986, est le 6ème pays contributeur à Vigibase, avec environ 4 % du nombre total de cas d'effets indésirables recueillis.

### Pour en savoir plus sur la pharmacovigilance :

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances#pharmacovigilance>

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

## Étiquetage des solutions injectables de petit volume pour les spécialités en anesthésie-réanimation médicaments : introduction d'un code couleur anti-erreurs

---

Face à la récurrence des erreurs médicamenteuses graves avec les médicaments injectables de petit volume, notamment en anesthésie réanimation, l'ANSM a communiqué une actualisation de recommandation portant sur l'utilisation d'un code couleur sur les conditionnements primaires de petit volume (< 20 mL), permettant de mieux différencier les classes pharmacologiques entre elles.

Ce code couleur est déjà utilisé pour la préparation des seringues dans les services d'anesthésie-réanimation, en application de la norme ISO 26825 2020.

Il sera matérialisé par l'ajout d'un bandeau ou encadré coloré autour du nom de la spécialité et de sa DCI. Les nouveaux conditionnements seront distribués progressivement à partir de juin 2023, aucun rappel de lot ne sera effectué. Les pharmacies à usage intérieur devront prendre les mesures nécessaires pour empêcher la coexistence des deux conditionnements dans les services.

<https://ansm.sante.fr/actualites/etiquetage-des-ampoules-et-autres-petits-conditionnements-de-solutions-injectables-de-medicaments-actualisation-de-la-recommandation-pour-limiter-le-risque-derreur-medicamenteuse>

## En cas de substitution du Divalcote (divalproate de sodium) avec les génériques contenant du valproate de sodium : alerte au risque d'erreur

---

Les spécialités Divalcote 250 mg et 500 mg comprimés gastro-résistants ont été mises sur le marché en 2022. Ce sont des génériques de Depakote indiqués dans le traitement des épisodes maniaques. Elles peuvent être à l'origine d'un risque d'erreur médicamenteuse en cas de substitution avec les génériques de Dépakine, contenant du valproate de sodium et indiquées dans le traitement de l'épilepsie, et dont les contre-indications chez la femme enceinte sont différentes de celles de Depakote.

L'ANSM alerte sur la nécessité d'apporter une attention particulière lors de la prescription, dispensation, substitution et du stockage de ces différentes spécialités. Un courrier a été envoyé en ce sens aux professionnels de santé concernés.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/divalcote-divalproate-de-sodium-attention-au-risque-derreur-medicamenteuse-en-cas-de-substitution-avec-les-generiques-contenant-du-valproate-de-sodium>

## Erreurs de reconstitution avant perfusion de certain soluté de remplissage en pédiatrie : cas du Pediaven AP-HP

---

L'ANSM a dû faire face à des signalements d'erreurs de reconstitution avant perfusion des spécialités Pediaven AP-HP, solutions pour perfusion chez des nourrissons ou de jeunes enfants conduisant à des risques graves, potentiellement fatals (risque d'hyperglycémie ou de nécrose au site d'injection en cas d'extravasation).

Les indications des spécialités Pediaven AP-HP, solutions pour perfusion sont celles de la nutrition parentérale lorsque l'alimentation entérale est impossible, insuffisante ou contre-indiquée. Elles répondent, en fonction des spécialités, aux besoins quotidiens en azote (acides aminés de la série L), glucose, électrolytes, oligoéléments et besoins liquidiens du nouveau-né, du nourrisson, de l'enfant ou de l'adolescent, en état stable, notamment sans pertes digestives excessives et sans dénutrition sévère.

Ces spécialités se présentent dans des conditionnements spécifiques dits compartimentés sous forme de poche afin d'assurer la qualité et éviter les risques d'interactions entre les ingrédients qui composent ces poches.

En accord avec les professionnels de santé concernés (médecins, cadres infirmiers des services de néonatalogie, de réanimations néonatalogiques et pédiatriques, de pédiatrie générale et spécialisée, et aux pharmaciens hospitaliers des établissements de santé concernés), l'ANSM a procédé à la publication de messages d'information et de minimisation de risques afin de rappeler les bonnes conditions d'utilisation de ces produits. Les échanges avec l'Ordre des infirmiers et le Syndicat National des Pharmaciens Hospitaliers (SNPHPU) ont permis de recueillir leur avis sur la stratégie à mettre en place pour réduire le risque de survenue de telles erreurs mais aussi sur les aspects pratiques d'utilisation de ces produits.

En effet, ces erreurs médicamenteuses correspondent, soit à l'absence de rupture de la soudure centrale délimitant les deux compartiments de la présentation conduisant à la perfusion du seul compartiment glucosé, soit à une rupture incomplète de cette soudure centrale conduisant à une hétérogénéité de la solution perfusée.

Ainsi, une information de sécurité a été publiée et diffusée auprès des établissements de santé et des professionnels de santé concernés afin d'attirer leur attention sur le respect des conditions de perfusion à savoir :

- De retirer le suremballage de la poche bi-compartimentée seulement au moment de la préparation du produit en vue d'une perfusion immédiate ;
- De rompre obligatoirement la soudure centrale entre les deux compartiments sur toute sa longueur et mélanger soigneusement la solution obtenue en retournant plusieurs fois la poche sur elle-même ;
- De respecter la vitesse de perfusion préconisée dans le RCP et l'adapter en fonction de l'âge du patient et de la concentration en glucose.

Par ailleurs, un travail d'amélioration de la lisibilité des conditionnements de ces spécialités a été réalisé avec les laboratoires titulaires. De nouvelles modifications, avec le rajout de la mention « rompre la soudure et mélanger les deux compartiments avant perfusion » qui apparaît en bas du compartiment glucosé juste au-dessus de l'embout de perfusion, ont été mises en place afin de permettre une meilleure lisibilité de la mention.

Il a par ailleurs été rappelé que l'utilisation chez le jeune enfant de la spécialité Pediaven AP-HP G25, contenant une concentration importante de glucose (25 %), doit être évaluée avec précaution en tenant compte de l'âge, du poids et de l'état clinique du patient.

Pour finir, un point d'étape est prévu en fin d'année afin de faire le bilan de l'impact de ces mesures sur la réduction des risques d'erreurs.

#### Erreurs Médicamenteuses : autres faits marquants

---

- **Xylocaïne/Adrénaline injectables : modification de l'étiquetage**

Dans l'objectif de réduire les risques de surdosage, l'étiquetage de ces spécialités contenant 10 mg/mL et 20 mg/mL de xylocaïne avec de l'adrénaline a été modifié afin de faire apparaître plus clairement la quantité et la concentration de principes actifs par flacon. Un courrier a été envoyé pour informer les professionnels de santé concernés.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xylocaine-adrenaline-injectables-nouvel-etiquetage-pour-eviter-les-erreurs-medicamenteuses>

- **Klipal codéine : changement de nom et d'excipients de la spécialité Klipal Codéine qui devient Klipal**

La nouvelle formulation contient la même quantité de codéine et supprime la présence du métabisulfite de sodium, excipient à effet notoire remplacé par deux excipients sans effet notoire. L'ANSM a souligné le risque d'erreur médicamenteuse et rappelé la nécessité d'informer les prescripteurs, les pharmaciens et les patients, de ce changement de dénomination et d'excipients.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/klipal-codeine-paracetamol-codeine-devient-klipal-paracetamol-codeine-et-change-dexcipients-attention-aux-erreurs-medicamenteuses>

- **Zinnat 125 mg/5 mL : changement de graduation du dispositif d'administration**

Zinnat (céfuroxime) est un antibiotique utilisé dans le traitement de certaines infections bactériennes. Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2022, les flacons de la spécialité Zinnat 125 mg/5 ml (disponibles en formats 40 ml et 80 ml), suspension buvable enfants et nourrissons, sont livrés avec une nouvelle seringue doseuse pour une administration orale graduée en millilitres et non plus en kilogrammes. Les professionnels de santé doivent indiquer la posologie en millilitres, et les parents sont invités à être attentifs aux règles de reconstitution et d'administration.



Ce changement de graduation du dispositif d'administration résulte d'une harmonisation dans toute l'Europe des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour cet antibiotique, car les pays disposaient de seringues différentes. Les anciens lots ont été rappelés afin d'éviter toute confusion entre les deux types de seringues.

Afin d'assurer la bonne utilisation de cette pipette modifiée, une lettre aux professionnels de santé a été initiée, ainsi qu'une information dans les logiciels d'aide à la prescription, délivrance et dans la monographie Vidal, et un feuillet patient remis lors de la délivrance d'une boîte de Zinnat en officine.

<https://ansm.sante.fr/actualites/la-nouvelle-seringue-doseuse-de-lantibiotique-zinnat-cefuroxime-buvable-utilise-chez-lenfant-est-maintenant-graduee-en-millilitres>

- **Colchicine et intoxications graves : rappel des règles de bon usage**

La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite qui expose à des risques de surdosages graves, dont les premiers signes se manifestent par des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements). Ces risques peuvent être réduits en respectant les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), la posologie, les contre-indications et les interactions médicamenteuses. L'ANSM a donc rappelé aux prescripteurs et pharmaciens les règles de bon usage.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/intoxications-graves-a-la-colchicine-colchicine-opocalcium-1-mg-et-colchimax-rappel-des-regles-de-bon-usage>

## ERREURS MÉDICAMENTEUSES - DONNÉES 2022

- **1 926** signalements ont été rapportés à l'ANSM dont **1 851** erreurs avérées, **34** erreurs potentielles et **39** risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes), **2** n'ont pas pu être qualifiées ;
- **1 436** des signalements d'erreurs avérées ont entraîné un effet indésirable (dont **851** considérés comme graves au regard des critères de la pharmacovigilance) ;
- **415** des signalements d'erreurs avérées n'ont pas entraîné d'effet indésirable.

### Évolution des signalements d'erreurs médicamenteuses

2018	2019	2020	2021	2022
2 197	2 180	2 365	1 815	<b>1 926</b>

**Pour en savoir plus sur la gestion des erreurs médicamenteuses :**

<https://ansm.sante.fr/page/la-gestion-des-erreurs-medicamenteuses>

## Ozempic (sémaglutide) : alerte sur le détournement de son utilisation pour maigrir

Ozempic (sémaglutide) est un analogue de GLP-1 indiqué dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique. En 2022, des remontées de terrain ont fait état d'un usage non conforme de cette spécialité à des fins d'amaigrissement par des patients non diabétiques. Les données du système national des données de santé extraites pour la période du 1<sup>er</sup> octobre 2021 au 30 septembre 2022 montrent qu'environ 600 000 patients ont reçu un médicament de la classe des analogues du GLP-1, dont 215 000 patients la spécialité Ozempic. Parmi ces patients, 2 185 bénéficiaires d'Ozempic peuvent être considérés comme non diabétiques selon les estimations de l'Assurance Maladie. Ainsi, sur la base des seules données de remboursement, le mésusage potentiel pour la spécialité Ozempic est estimé à environ 1 %.

Bien que les détournements semblaient limités selon les données disponibles, et qu'aucun signal de sécurité n'ait été identifié, l'ANSM a mis en place une surveillance active de l'utilisation de ce médicament par le suivi des données de vente, des signalements d'usage non conforme et des déclarations d'effets indésirables aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

De plus, l'ANSM a rappelé lors d'une publication début 2023 que :

- Ozempic doit être prescrit uniquement dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, conformément à son autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- Le détournement de ce médicament pour perdre du poids a un impact direct sur sa disponibilité pour les patients diabétiques et peut causer, ou accentuer, des tensions d'approvisionnement les privant de ce traitement essentiel<sup>30</sup> ;
- Ce médicament peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, tels que des troubles gastro-intestinaux, des pancréatites ou des hypoglycémies.

<https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>

## Periactine 4 mg (cyproheptadine) : risques soulignés en cas d'utilisation non conforme à des fins esthétiques

Periactine 4 mg est indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques telles que la rhinite (exemples : rhume des foins, rhinite non saisonnière...), la conjonctivite ou l'urticaire. Ce médicament est à prescription médicale facultative. Une utilisation non conforme et potentiellement dangereuse de la cyproheptadine comme orexigène pour induire une prise de poids à des fins esthétiques a été rapportée. Elle est notamment mise en avant sur les réseaux sociaux.

Cette utilisation peut favoriser l'apparition d'effets indésirables tels qu'une somnolence, une baisse de la vigilance, une rétention d'urine, une constipation, des palpitations cardiaques ou une mydriase.

En accord avec l'ANSM, le laboratoire Teofarma a mis à disposition un courrier destiné aux pharmaciens d'officine afin rappeler les modalités de bon usage de Periactine 4 mg, comprimé, contenant la substance active cyproheptadine. Lors de la délivrance de ce médicament, il est recommandé de rappeler aux patients les risques liés à son utilisation, ainsi que son indication approuvée, dont le rapport bénéfice/risque a été évalué.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/periactine-4-mg-cyproheptadine-risques-lies-a-lutilisation-non-conforme-comme-orexigene-a-des-fins-esthetiques>

---

<sup>30</sup> Lire aussi « Ozempic (sémaglutide - analogue du GLP1) : tensions d'approvisionnement dans un contexte de mésusage », page 76.

## LA SURVEILLANCE DE L'USAGE NON CONFORME DES MÉDICAMENTS - DONNÉES 2022

- Un total de **81 signalements d'usage non conforme** (UNC) a été rapporté dont **36** situations d'usage non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché exposant à un risque avéré ou potentiel ont été identifiées. Ces signalements sont majoritairement identifiés via le circuit des cas marquants remontés par les CRPV.
- Des mesures de réduction des risques ou des actions ont été mises en place au cours de l'année pour **47 %** d'entre elles.
- **53 %** des situations étaient en cours d'évaluation au 31 décembre 2022.

### Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
10	Taux de réalisation du programme annuel de travail sur la couverture des mésusages identifiés dans le cadre d'une approche inter-opérateurs	-	≥80 %	87 %	<p>Actions réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cartographie des molécules à risque réalisée,</li> <li>- concertation avec les parties prenantes,</li> <li>- interventions dans le cadre de formations universitaires diplômantes / vidéos pédagogiques,</li> <li>- table ronde sur la thématique du mésusage/bon usage au CMGF 2022.</li> </ul>

## LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

### Covid-19 : surveillance épidémiologique des vaccins

---

Tout au long de 2022, le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, constitué par l'ANSM et la CNAM<sup>31</sup> a poursuivi ses travaux liés à l'épidémie de Covid 19, qui concernent notamment la surveillance épidémiologique des vaccins et l'étude de l'utilisation et des risques des produits de santé liés au Covid-19.

Dans le cadre du dispositif renforcé de surveillance des vaccins contre le Covid-19, une surveillance pharmaco-épidémiologique est mise en œuvre par EPI-PHARE. Ce dispositif est basé sur l'analyse des données du Système National des Données de Santé (SNDS) qui fournissent des informations individuelles sur l'ensemble des consommations de soins et des hospitalisations de la quasi-totalité de la population résidant en France, des données du système d'information vaccin Covid (VAC-SI) et des données du système d'information de dépistage (SI-DEP).

En 2022, EPI-PHARE a apporté plusieurs éléments sur les risques associés aux vaccins. Dans une première étude, EPI-PHARE a montré que les vaccins à ARN messager contre le Covid-19 ne sont pas associés à un risque d'évènements cardiovasculaires graves chez les personnes âgées de 18 à 74 ans. L'incidence des différents évènements cardiovasculaires graves (embolie pulmonaire, infarctus aigu du myocarde, ou accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique) n'était pas augmentée dans les trois semaines suivant la première ou la deuxième dose des vaccins à ARNm. Cette étude a montré par ailleurs que les vaccins à adénovirus, peu utilisés en France, apparaissent associés à une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire.

Dans une seconde étude, EPI-PHARE a confirmé chez les personnes âgées de 12 à 50 ans un risque accru de myocardite et de péricardite dans la semaine suivant la vaccination contre le Covid-19 par les vaccins à ARNm, en particulier après la deuxième dose du vaccin mRNA-1273 (Moderna), chez les hommes et les femmes âgés de 12 à 50 ans. Ces cas de myocardite et péricardite après la vaccination n'apparaissent pas plus grave que ceux survenant en dehors de la vaccination. La durée de séjour hospitalier des cas survenus après exposition récente à un vaccin à ARNm (4 jours en médiane) est équivalente à celle des non vaccinés, mais avec une fréquence de réanimation et ventilation moins importante, ainsi qu'une absence de décès. Une troisième étude a par ailleurs montré que, si les myocardites associées aux vaccins à ARNm restent des évènements peu fréquents au regard du nombre de personnes exposées, leur risque est augmenté après la première dose de rappel (3<sup>e</sup> dose), mais de façon moins marquée qu'après la deuxième dose. Ce risque diminue par ailleurs avec l'allongement de la durée entre les doses.

Au-delà de l'évaluation des risques en vie réelle, EPI-PHARE a continué de s'intéresser à l'efficacité vaccinale, avec la réalisation d'une étude sur l'efficacité de la première dose de rappel contre les hospitalisations pour Covid-19. Portant sur 37 millions de personnes doublement vaccinées, ses résultats montrent que l'efficacité de la première dose de rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour Covid-19 est de 83 % et que le niveau d'efficacité dépend du temps écoulé depuis la première dose de rappel. La protection apportée par la première dose de rappel atteint en effet 72 % au-delà de 3 mois post rappel.

<https://www.epi-phare.fr/dossier-covid19/>

---

<sup>31</sup> Pour en savoir plus sur EPI-PHARE : <https://www.epi-phare.fr/>

## Acétate de cyprotérone : impact des mesures prises depuis 2018 pour réduire le risque de méningiome associé à l'utilisation de fortes doses

---

En 2018, une étude réalisée par EPI-PHARE à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) a permis de quantifier l'augmentation du risque, dose-effet dépendant, de méningiomes intracrâniens lié à l'utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone à de fortes doses ( $\geq 25$  mg/jour) en France. Suite à la mise en évidence de ce risque, l'ANSM et la CNAM ont mis en œuvre des mesures de réduction des risques avec une information des professionnels de santé et des patients, un rappel des indications visant à limiter l'utilisation d'acétate de cyprotérone et un dépistage des méningiomes par IRM cérébrale.

### Les résultats des mesures prises par l'ANSM

Afin de mesurer l'effet des actions menées depuis 2018 par l'ANSM et l'Assurance Maladie pour réduire le risque de méningiome associé à l'utilisation de fortes doses ( $\geq 25$  mg) d'acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques), EPI-PHARE a conduit une nouvelle étude à partir des données du SNDS portant sur la période 2010-2021. Cette étude est la première à démontrer le changement profond des pratiques entre 2018 et 2021. Elle met en évidence une très forte diminution de l'utilisation d'Androcur et ses génériques chez toutes les personnes exposées et notamment chez les femmes. On observe également une nette amélioration du suivi par imagerie ainsi qu'une forte chute du nombre d'ablations chirurgicales de méningiomes.

- **Diminution de 85 % du nombre de personnes traitées par acétate de cyprotérone entre août 2018 et décembre 2021**

En décembre 2021, 7 900 personnes ont utilisé l'acétate de cyprotérone à forte dose contre 55 000 en août 2018 et 85 000 en janvier 2010. Cette baisse est liée aux arrêts de traitement (92 % des personnes traitées en juin 2018 avaient arrêté leur traitement en 2021) et à la diminution des initiations de traitement (- 94% entre juin 2018 et décembre 2021).

- **Diminution du nombre d'ablations chirurgicales des méningiomes intracrâniens attribuables à ce médicament**

Il est établi que la taille des méningiomes associés à l'acétate de cyprotérone diminue ou se stabilise à l'arrêt du traitement, c'est pourquoi leur ablation systématique par une intervention chirurgicale lourde et à risque n'est pas à privilégier.

L'étude révèle une très forte diminution du nombre annuel d'opérations de méningiomes associées à l'acétate de cyprotérone (- 93 %), notamment chez les femmes (7 femmes opérées en 2021 contre 95 en 2017). Cette baisse est observée alors que le dépistage par IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale a significativement progressé, avec plus de la moitié des personnes traitées qui ont réalisé cet examen en 2021, contre à peine 10 % en 2018.

En décembre 2021, respectivement 70 % des femmes et 50 % des hommes concernés avaient réalisé ce dépistage, conformément aux recommandations de l'ANSM.

En revanche, le taux de réalisation d'IRM à l'initiation du traitement restait inférieur à 50 % en décembre 2021, alors que depuis juillet 2019 cet examen doit être réalisé avant toute initiation de traitement.

Les actions menées par l'ANSM, en concertation avec les usagers et les professionnels de santé, et avec l'appui de l'Assurance Maladie, ont ainsi permis de réduire très significativement le risque de méningiome lié à l'utilisation d'Androcur et ses génériques. Cette étude d'impact devra être poursuivie, tout comme celles consacrées à l'acétate de noméggestrol et de chlormadinone, qui sont en cours de réalisation.

<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/acetate-de-cyproterone-evaluation-de-l-impact-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-meningiomes-intracraniens/>

## Autres faits marquants

- **Poursuite des études d'utilisations et de risques des produits de santé en lien avec l'épidémie de Covid-19 :**
  - Utilisation de l'antiviral Paxlovid  
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-paxlovid/>
  - Recours à l'oxygénothérapie à domicile pour une infection à SARS-CoV-2  
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/oxygenotherapie-2021/>
  - Couverture vaccinale contre la COVID-19 parmi les femmes enceintes  
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/evolution-de-la-couverture-vaccinale-contre-la-covid-19-parmi-les-femmes-enceintes-en-france/>
- **Caractéristiques associées au risque résiduel de forme sévère de COVID-19 après un schéma vaccinal complet en France**  
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/risques-covid-vaccination>
- **Actualisation du suivi de l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH**  
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/suivi-utilisation-prep-vih-2022/>
- **Utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha en France**  
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-biosimilaires-antitnf-rapport/>

## DONNÉES 2022

- **15 rapports publiés** sur le site internet d'EPI-PHARE
- Plus de **30 articles publiés** dans des revues internationales à comité de lecture

### Indicateur COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
9	Taux de consommation des crédits d'intervention affectés à la pharmaco-épidémiologie	80 %	100 %	83 %	<p>En CP : 1 771 401/2 141 950 = 82,7 % CP consommés</p> <p>En AE : 1 995 201/2 141 950 = 93 % AE consommés</p> <p>Les modalités de versement des subventions pour les études ont été revues en 2022 en limitant à 50 % le versement du premier acompte et en revoyant à la remise d'un rapport intermédiaire le deuxième versement portant à 90 % le montant versé. Pour sa part, le solde est versé après remise du rapport de l'étude et du bilan financier définitif.</p>

# LA SURVEILLANCE RENFORCÉE DES MÉDICAMENTS

## Vaccins Covid-19 : poursuite de la surveillance renforcée et focus sur les troubles menstruels

La surveillance renforcée du profil de sécurité des vaccins contre le Covid-19, initiée dès leur mise sur le marché lors de la campagne vaccinale, a été poursuivie durant cette année 2022, en lien avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Des CRPV rapporteurs ont ainsi été nommés pour surveiller en temps réel chaque vaccin autorisé. De plus, certaines populations, comme la population pédiatrique par exemple, font l'objet d'une surveillance spécifique.

Les résultats de l'enquête de pharmacovigilance ont été partagés avec les membres du comité de suivi de l'ANSM, en lien avec les CRPV, afin d'identifier des signaux potentiels notamment par le croisement avec les données émanant des essais cliniques et de la veille documentaire scientifique. Si un signal de sécurité est identifié, des mesures adaptées à la nature du risque sont prises afin de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées. Il peut s'agir par exemple d'une conduite à tenir destinée aux professionnels de santé et personnes vaccinées.

Les troubles menstruels déclarés après la vaccination, notamment suite à une vaccination par un vaccin à ARNm (Spikevax et Comirnaty), ont fait l'objet d'une surveillance accrue au niveau national et européen. Fin 2021, en lien avec le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et les CRPV, des conduites à tenir à destination des femmes et des professionnels de santé ont été élaborées puis publiées sur le site de l'ANSM<sup>32</sup>.

Durant l'année 2022, l'ANSM a échangé avec les parties prenantes (CRPV, associations de patients et professionnels de santé) sur ces troubles menstruels afin de pouvoir mieux les caractériser. Dans ce contexte, l'ANSM a mis à disposition sur son site internet en juillet 2022, un guide afin d'améliorer le recueil des renseignements nécessaires lors de la déclaration de ces troubles. Ce guide élaboré avec des représentants des associations de patients et professionnels de santé, a été accompagné de la mise à disposition de deux tutoriels, l'un dédié aux patientes, l'autre aux des professionnels de santé. Au niveau européen, l'ANSM a participé activement à l'évaluation du lien entre cet effet indésirable et les vaccins ARNm (Spikevax et Comirnaty). Au terme de cette évaluation, le PRAC a recommandé le renforcement des RCP de ces vaccins par l'ajout en section 4.8 des saignements menstruels importants (il est précisé que la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire). Au niveau européen, le PRAC continue à surveiller les cas de troubles menstruels.

Par ailleurs, l'ANSM a maintenu la publication de points de situation mensuels sur la surveillance des vaccins contre le Covid-19, ainsi que la mise à jour de la fiche récapitulant les effets indésirables pouvant survenir après la vaccination mise à disposition pour chaque vaccin. Chaque fiche indique comment prendre en charge les effets indésirables les plus fréquents ainsi que la marche à suivre en cas de choc anaphylactique.

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins>

## Épidémie de mpox : surveillance renforcée sur les traitements et les vaccins<sup>33</sup>

Depuis mai 2022, des cas d'infections interhumaines autochtones à virus mypox (variole du singe), ont été signalés en France et dans le monde. En France, deux vaccins antivarioliques de troisième génération, Imvanex et Jynneos, ont été recommandés en post-exposition ou en pré-exposition aux personnes à très haut risque d'exposition, ainsi qu'un traitement antiviral (tecovirimat) pour les personnes à risque de forme grave d'infection au virus mpox. Dans ce contexte, deux enquêtes de pharmacovigilance ont été ouvertes avec la désignation des CRPV de Nancy et de Rouen pour les vaccins et des CRPV de Poitiers et de Nantes pour les traitements. Cette mobilisation permet de surveiller la sécurité

---

<sup>32</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/troubles-menstruels-apres-la-vaccination-contre-le-covid-19-etat-des-connaissances-et-conseils-aux-femmes-concernees>

<sup>33</sup> Lire aussi « Épidémie de mpox : l'ANSM contribue à une stratégie vaccinale réactive », page 53.

d'emploi des vaccins et des traitements à partir des déclarations réalisées par les patients et les professionnels de santé.

Chaque nouveau signal potentiel est analysé collégalement par l'ANSM, en lien avec les CRPV. Si un signal de sécurité est validé, des mesures de réduction du risque adaptées sont mises en œuvre. À la date du 31 décembre 2022, aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence.

<https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-et-traitements-contre-le-virus-monkeypox>

## Autres faits marquants

---

- **Tégéline 50 mg/mL, Immunoglobuline humaine normale (IV) poudre et solvant pour solution pour perfusion : information sur le risque d'insuffisance rénale**

En raison de la persistance de signalements d'insuffisance rénale aiguë associés à l'utilisation de Tégéline (immunoglobuline humaine polyvalente intraveineuse), notamment chez les sujets à risque, le laboratoire en accord avec l'ANSM a rappelé les mises en garde et précautions d'emploi de ce traitement nécessitant une adaptation de posologie selon la fonction rénale, la prise en compte des facteurs de risque du patient, de l'intervalle entre les cures, et la conduite à tenir lors de la survenue d'insuffisance rénale.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/tegeline-50-mg-ml-immunoglobuline-humaine-normale-iv-poudre-et-solvant-pour-solution-pour-perfusion-information-sur-le-risque-dinsuffisance-renale>

- **Prolia (déno-sumab) : pas de risque accru de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement**

En 2018, l'ANSM a lancé une enquête de pharmacovigilance sur Prolia, étendue à Xgeva, à la suite de la survenue de plusieurs cas de fractures vertébrales multiples (FVM) signalées en France à l'arrêt du traitement, non suivi d'un traitement antirésorptif osseux de relais. Les résultats de cette enquête ont été présentés à la séance du CSP surveillance des médicaments et pharmacovigilance de l'ANSM du 27 avril 2021. L'analyse de l'ensemble des données disponibles n'a pas permis d'établir un risque accru de FVM dans les suites d'un arrêt de traitement par déno-sumab.

Antérieurement, l'évaluation des données disponibles liées à ce risque potentiel par l'Agence européenne des médicaments (EMA) avait abouti aux mêmes conclusions, ne justifiant pas une modification des documents d'information des spécialités à base de déno-sumab (RCP et notice patient).

Bien que les données actuelles ne démontrent pas une augmentation du risque de fractures vertébrales multiples après l'arrêt du déno-sumab, l'ANSM a rappelé que dans son avis du 16 septembre 2020, la Commission de la transparence de la HAS recommande de prévoir un traitement antirésorbeur à l'arrêt du déno-sumab<sup>34</sup>. Ce traitement doit permettre d'éviter le remodelage de l'os (qui entraîne une fragilité de l'os), survenant à l'arrêt du traitement par déno-sumab.

De même, la Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de Recherche et d'Information sur les ostéoporoses (GRIO) recommandent d'instaurer, en relais de Prolia, un traitement par biphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois.

<https://ansm.sante.fr/actualites/prolia-denosumab-et-risque-potentiel-de-fractures-vertebrales-multiples-a-larret-du-traitement>

### **Pour en savoir plus sur la surveillance renforcée des médicaments :**

<https://ansm.sante.fr/page/la-surveillance-renforcee-des-medicaments>

---

<sup>34</sup> Lire aussi : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3407696/fr/la-has-actualise-ses-recommandations-de-bon-usage-des-medicaments-de-l-osteoporose](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3407696/fr/la-has-actualise-ses-recommandations-de-bon-usage-des-medicaments-de-l-osteoporose)



## LES MESURES DE RÉDUCTION DU RISQUE

### Aetoxisclerol : mesures additionnelles de réduction du risque

---

Face à la persistance des signalements de pharmacovigilance relatifs aux risques cardiovasculaires associés aux sclérosants veineux, l'ANSM a publié en janvier 2022 une information visant à rappeler la conduite à tenir pour réduire ces risques.

Le Guide destiné au prescripteur inclus dans les mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) a été mis à jour en octobre 2022 (version 2) et diffusé sous l'autorité de l'ANSM. Cette version du document décrit notamment les risques d'effets indésirables graves, la conduite à tenir pour les éviter, et rappelle la nécessité d'informer le patient sur les risques de la sclérothérapie.

### Autres faits marquants

---

- **MARR Aspaveli (pegcécatoplan) : mise à jour de l'avis du HCSP**

L'ANSM a saisi la Direction générale de la santé (DGS) en vue de la mise à jour de l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatif à la « Prophylaxie des infections bactériennes invasives chez les patients traités par inhibiteurs du complément (éculizumab, ravulizumab, pegcécatoplan) », afin d'y intégrer l'inhibiteur de la protéine C3 du complément et du fragment C3b (pegcécatoplan).

L'avis du HCSP actualisé a été publié le 1er avril 2022 et a permis de préciser la prévention du risque infectieux lié à l'administration de pegcécatoplan dans les MARR d'Aspaveli en tenant compte des recommandations nationales.

- **MARR methotrexate per os : mise à disposition de documents d'information**

Des surdosages, conduisant parfois au décès, ont été observés avec les médicaments contenant du méthotrexate administrés par voie orale (Imeth, Novatrex et génériques) et indiqués dans le traitement du psoriasis, rhumatisme psoriasique, de la polyarthrite rhumatoïde et des leucémies aiguës lymphoblastiques. Afin de réduire le risque de surdosage en méthotrexate, une brochure à l'attention des professionnels de santé et une carte d'alerte pour des patients ont été publiés avec des rappels de bon usage.

<https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-methotrexate-par-voie-orale-imeth-novatrex-et-generiques-une-carte-patients-et-une-brochure-professionnels-de-sante-pour-eviter-les-surdosages>

**Pour en savoir plus sur les mesures de réduction du risque :**

<https://ansm.sante.fr/page/les-mesures-de-reduction-du-risque>

# LA SURVEILLANCE DE LA COUVERTURE DES BESOINS SANITAIRES DES PATIENTS

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

## Une forte mobilisation

...face aux tensions d'approvisionnement en amoxicilline et en amoxicilline/acide clavulanique

L'épidémie de bronchiolite de l'automne 2022, à laquelle sont venues ensuite s'ajouter une nouvelle vague de Covid-19 et la grippe, a entraîné une forte augmentation de la demande des spécialités à base d'amoxicilline seule et associée, en particulier des formes pédiatriques buvables, augmentation qui n'avait pas été anticipée ni par son importance ni par sa précocité par les laboratoires. Les plannings de production des sites fournissant les États européens, situés respectivement en France, Allemagne et Autriche, qui fonctionnaient en sous-régime ces deux dernières années durant la pandémie de Covid-19 du fait d'une forte baisse de la demande, se sont avérés insuffisants et le délai nécessaire à la reprise d'une activité à hauteur des besoins n'a pas permis de couvrir les besoins immédiats.

Cette situation de tension pour cet antibiotique, qui est le plus couramment prescrit, a touché de façon plus ou moins importante l'ensemble des États européens et de nombreux pays hors Europe, comme l'a constaté l'Agence en prenant part aux travaux européens mis en œuvre dans ce contexte. Il est à noter que la France est le plus grand consommateur européen de cet antibiotique.

En réaction aux signalements successifs de tensions ou de ruptures de spécialités à base d'amoxicilline, l'ANSM a convoqué l'ensemble des laboratoires en octobre 2022 pour établir un état des lieux de la situation.

Une fiche Rupture de Stocks a été publiée rapidement afin de permettre l'interdiction des exportations aux grossistes répartiteurs (CSP L.514-17-3, L.5121-30).

L'Agence a demandé aux laboratoires d'optimiser la mobilisation des sites de production pour augmenter leur capacité de production, et dans l'attente, de rechercher des solutions à court terme, telles que des pistes d'importation de médicaments initialement destinés à d'autres pays d'Europe ou hors Europe. Un suivi des consommations en officines, des stocks chez les laboratoires et les grossistes répartiteurs et des approvisionnements, ainsi que des points réguliers avec les laboratoires exploitants ont immédiatement été organisés.

En parallèle, afin de permettre une répartition des stocks la plus équitable possible sur le territoire national, les ventes directes des laboratoires aux officines ont été suspendues pour ne conserver que le circuit des grossistes-répartiteurs pour la ville. Le circuit hospitalier a quant à lui été préservé, ainsi que le circuit vers les territoires ultra-marins.

L'ANSM a échangé avec les parties prenantes dans la perspective de la diffusion d'informations sur la situation. Des points réguliers avec les pharmaciens et les grossistes répartiteurs, ainsi qu'un suivi de leurs états de stocks, ont permis de mesurer l'impact sur le terrain et d'ajuster le plan d'actions en conséquence et dans la mesure des possibilités.

L'Agence a publié en novembre 2022 des recommandations à destination des pharmaciens, des médecins, des patients et parents avec l'aide des sociétés savantes.

Ces recommandations portent sur les points suivants :

- Rappel du bon usage des antibiotiques ;
- Utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) angine pour les patients avec des symptômes d'angine ;
- Dispensation, autant que possible, de ces antibiotiques dans des conditionnements adaptés à une durée de traitement de 5 jours recommandée dans la plupart des pathologies infectieuses courantes (angines bactériennes, otites, pneumonies...) ;
- Priorisation de la dispensation à l'unité des spécialités dès que cela était possible.

Un lien vers les recommandations en termes d'alternatives existantes pour chaque indication thérapeutique en l'absence d'amoxicilline est fait.

<https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>

Un suivi des consommations, des stocks chez les laboratoires et des approvisionnements des alternatives s'est avéré nécessaire du fait de reports importants sur ces spécialités en l'absence d'amoxicilline. Des mesures ont été mises en place sur ces spécialités au cas par cas en fonction du niveau de tensions observées. En effet, certaines de ces alternatives, en particulier les formes pédiatriques, ont fait l'objet d'une forte augmentation de la demande et ont dû être contingentées pour éviter des ruptures sèches en l'absence de pistes d'importation, face à l'ampleur internationale de ces difficultés.

En complément, le 8 décembre 2022, le groupe de pathologie infectieuse de la Société française de pédiatrie, l'Association française de pédiatrie ambulatoire et la Société française de pathologie infectieuse de langue française, ont publié des propositions pour la préparation de forme buvables d'amoxicilline à partir d'autres formes d'amoxicilline lorsque la forme buvable était indisponible.

[https://www.infectiologie.com/fr/actualites/penurie-d-amoxicilline-propositions-des-societes-savantes\\_n.html](https://www.infectiologie.com/fr/actualites/penurie-d-amoxicilline-propositions-des-societes-savantes_n.html)

Ces propositions ont été relayées sur le site internet de l'ANSM.

Enfin, face à la persistance des difficultés pour répondre à toutes les demandes, l'ANSM a publié des recommandations et des monographies de fabrication ainsi que les notices d'utilisations de préparations magistrales. L'Agence a, dans ce cadre, animé un collectif d'officines volontaires spécialisés dans les préparations magistrales pour les enfants. Ceci afin de permettre aux pharmaciens de délivrer directement, à titre exceptionnel et temporaire, une préparation magistrale adaptée pour les enfants de moins de 12 ans si le médicament prescrit n'était pas disponible. Plus de 160 000 patients auront pu être traités grâce à ces préparations.

L'ANSM travaille à des mesures d'anticipation de la saison hivernale 2023-2024, afin d'éviter des difficultés analogues.

### ... Et face aux tensions d'approvisionnement en paracétamol

Les spécialités à base de paracétamol (formes orales et suppositoires) ont fait l'objet de difficultés d'approvisionnement pendant plusieurs mois en 2022. Les formes injectables n'ont pas été impactées.

Cette situation, qui a particulièrement impacté la population pédiatrique, fait suite à des difficultés de production auxquelles s'est ajoutée une augmentation des consommations dans le contexte notamment de la 7<sup>e</sup> vague de Covid-19 et de la précocité / intensité des pathologies au cours de la saison automne / hiver.

En avril 2022, l'ANSM a été alertée par des remontées de terrain faisant état de ruptures d'approvisionnement en paracétamol. Un suivi des consommations, des stocks et des approvisionnements, ainsi que des points réguliers avec les laboratoires ont immédiatement été mis en place.

Une vigilance a également été mise en œuvre sur le risque de rupture en substance active qui pourrait survenir des suites des confinements décidés en Chine pour freiner l'épidémie de Covid-19. Les laboratoires ont diversifié leurs sources de matières premières et n'ont finalement pas été confrontés à ce type de difficulté.

Les plannings et capacités de production en médicament ont été optimisés. Des usines ont ainsi fonctionné 24h/24 et si possible 7j/7, et des sites alternatifs ont été mobilisés.

L'ANSM s'est assurée de la mise en œuvre par les laboratoires de contingentements quantitatifs de leurs livraisons aux officines et aux grossistes-répartiteurs, tout en sécurisant les approvisionnements des établissements de santé. Cette mesure a permis de répartir équitablement les approvisionnements sur l'ensemble du territoire et de préserver les stocks disponibles.

L'exportation de ces médicaments par les grossistes-répartiteurs a également été interdite.

Le 12 juillet 2022, l'ANSM, en coopération avec les syndicats de pharmaciens d'officine (FSPF et USPO), a publié un point de situation sur ces tensions et des recommandations à destination des pharmaciens d'officine et du grand public. Il est notamment demandé aux pharmaciens de limiter la dispensation à deux boîtes par patient sans ordonnance.

Après une période d'amélioration, la situation s'est à nouveau tendue à l'automne 2022, en particulier pour les formes pédiatriques, en raison de fortes augmentations des consommations, alors que les laboratoires n'avaient pas encore pu complètement reconstituer des stocks sécurisés, face à l'épidémie de bronchiolite, à laquelle sont venues ensuite s'ajouter une nouvelle vague de Covid-19 et la grippe.

En concertation avec les laboratoires, la production a été priorisée sur les présentations permettant de répondre aux besoins de toute la population quelle que soit son poids.

Afin de permettre une répartition la plus équitable possible sur le territoire national, les ventes directes des présentations pédiatriques des laboratoires vers les officines ont également été suspendues, seul le circuit grossistes-répartiteurs a été conservé. Le circuit hospitalier ainsi que les DROM ont quant à eux été préservés.

Le 19 octobre 2022, l'ANSM en collaboration avec la FSPF, l'USPO et le Collège de la Médecine Générale (CMG) ont à nouveau formulé des recommandations à l'attention des pharmaciens, des prescripteurs et des patients afin de modérer l'utilisation de paracétamol et permettre ainsi aux patients qui ont un besoin immédiat de pouvoir en bénéficier.

Tout au long de l'année, l'ANSM a échangé régulièrement avec les parties prenantes. Des points réguliers avec l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement ainsi que les associations de patients ont permis de suivre l'impact sur le terrain du plan d'actions et de l'ajuster en conséquence, dans la mesure des possibilités.

#### **Pour en savoir plus :**

<https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-lansm-et-les-syndicats-de-pharmaciens-mobilises-pour-assurer-la-couverture-des-besoins>

<https://ansm.sante.fr/actualites/paracetamol-limiter-les-tensions-dapprovisionnement-qui-se-prolongent>

<https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-paracetamol-lansm-publie-la-liste-des-medicaments-pediatriques-a-utiliser-selon-le-poids-de-lenfant>

#### **Tensions d'approvisionnement en médicaments thrombolytiques : mise en place de plusieurs mesures**

---

L'ANSM a dû faire face à d'importantes difficultés d'approvisionnement concernant les deux thrombolytiques les plus utilisés à l'hôpital, Actilyse (altéplase) et Therasolv (urokinase), compliquant une situation déjà critique due aux arrêts de commercialisation des autres thrombolytiques, Actosolv (urokinase) et Metalyse (tenecteplase).

Ces spécialités sont indispensables dans le traitement en urgence des situations d'ischémie aiguë (notamment les AVC ischémiques, IDM, embolies pulmonaires massives, ischémies périphériques d'un membre), ainsi que les occlusions aiguës des cathéters.

Les tensions mondiales constatées s'expliquent par l'augmentation constante du nombre de patients éligibles et la capacité de production encore limitée de ces médicaments biopharmaceutiques (liée à la complexité du procédé de fabrication).

Des réunions régulières avec les professionnels de santé des différents domaines (cardiovasculaire, neurovasculaire, urgence, dialyse...) ont tout d'abord permis de prendre la mesure de cette situation sensible, tout en rassurant les acteurs concernés en prenant en compte les problèmes rencontrés.

Pour faire face à cette situation, plusieurs mesures ont été mobilisées : les productions ont été priorisées en faveur des dosages les plus indispensables et des recommandations de priorisation en fonction de la situation, élaborées avec les sociétés savantes, ont été publiées le 10 août 2022 :

<https://ansm.sante.fr/actualites/thrombolytiques-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-tensionsdapprovisionnement>

Par ailleurs, des règles de contingentement quantitatif ont été établies avec les éléments communiqués par les laboratoires, en lien étroit avec l'ANSM. Une extension de la durée de péremption a pu également être autorisée par l'Agence, pour ne pas perdre des unités précieuses.

Un suivi étroit de cette crise est toujours en cours à tous les niveaux :

- Pharmacovigilance car des cas d'erreurs médicamenteuses peuvent être rapportés avec Therasolv, dont l'AMM est très récente ;
- Discussion avec les autres pays qui ne disposent pas du Therasolv ;
- Evaluation des propositions d'importations d'autres spécialités biosimilaires ;
- Identification de besoins particuliers en Metalyse avec le réseau des Médecins Correspondants SAMU en vue d'accorder la libération d'un stock d'urgence.

#### Autre fait marquant

---

- **Ozempic (sémaglutide - analogue du GLP1) : tensions d'approvisionnement dans un contexte de mésusage<sup>35</sup>**

Des tensions d'approvisionnement sont survenues dans un contexte de mésusage et de prescription hors AMM du sémaglutide à des fins amaigrissantes. Ce traitement est habituellement indiqué dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique.

En complément d'un contingentement en ville et après concertation de la Société francophone du diabète et de la Fédération française des diabétiques, l'ANSM a publié des recommandations de prescription afin que les patients concernés puissent bénéficier d'un traitement adapté dans ce contexte.

<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-ghp1>.

---

<sup>35</sup> Lire aussi « Ozempic (sémaglutide) : alerte sur le détournement de son utilisation pour maigrir », page 65.

Évolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stocks	2018	2019	2020	2021	2022
	871	1 504	2 446	2 160	<b>3 761</b>

**Évolution des signalements de risques de ruptures et de ruptures de stock par classe thérapeutique**

Classe Thérapeutique	Part de marché de la classe thérapeutique	Proportion			Nombre de signalements		
		2020	2021	2022	2020	2021	2022
<b>Système cardio-vasculaire</b>	8 %	27 %	28 %	<b>29 %</b>	653	603	<b>1 088</b>
<b>Système nerveux</b>	33 %	26 %	21 %	<b>19 %</b>	625	446	<b>721</b>
<b>Anti-infectieux (usage systémique)</b>	5 %	12 %	14 %	<b>15 %</b>	291	295	<b>554</b>
<b>Système digestif et métabolisme</b>	16 %	9 %	9 %	<b>9 %</b>	212	204	<b>336</b>
<b>Antinéoplasiques et agents immunomodulants</b>	0,8 %	7 %	7 %	<b>7 %</b>	174	147	<b>260</b>
<b>Sang et organes hématopoïétiques</b>	7 %	4 %	7 %	<b>4 %</b>	103	142	<b>166</b>
<b>Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines</b>	2 %	2 %	2 %	<b>3 %</b>	55	48	<b>125</b>
<b>Divers</b>	6 %	1 %	3 %	<b>3 %</b>	36	63	<b>124</b>
<b>Système respiratoire</b>	6 %	2 %	3 %	<b>3 %</b>	59	63	<b>117</b>
<b>Système musculo-squelettique</b>	3 %	3 %	2 %	<b>2 %</b>	85	42	<b>84</b>
<b>Organes sensoriels</b>	3 %	2 %	2 %	<b>2 %</b>	50	33	<b>63</b>
<b>Système génito-urinaire et hormones sexuelles</b>	2 %	2 %	2 %	<b>2 %</b>	60	34	<b>62</b>
<b>Antiparasitaires, insecticides et répulsifs</b>	0,3 %	0,7 %	0,6 %	<b>0,9 %</b>	16	14	<b>32</b>
<b>Dermatologie</b>	7 %	1 %	1 %	<b>0,8 %</b>	27	24	<b>29</b>

## Indicateurs COP 2019-2023

#	Titre de l'indicateur	Socle 2022	Cible 2022	Réalisé	Explications qualitatives
7	Taux de dossiers dont une mesure de réduction du risque de rupture a été proposée dans les délais	95 %	100 %	66 %	L'augmentation des signalements de risques de pénuries ou de pénuries de +70 % sur 2022 par rapport à l'année précédente a eu un impact sur le délai de traitement des dossiers.
8*	% de sanctions financières appliquées à un manquement détecté à la réglementation relative aux pénuries	90 %	100 %	100 %	5 sanctions financières ont été émises.

\* En 2022, l'indicateur 8 a évolué compte-tenu de la nouvelle réglementation. En effet, il s'agissait auparavant de la « Progression de la part des ruptures de stock dans les causes ayant conduit à des sanctions financières prises par l'Agence », qui ne paraissait plus pertinente depuis l'entrée en vigueur du décret n°2021-349 le 1er septembre 2021. Celui-ci a instauré l'obligation pour les industriels de constituer un stock de sécurité pour les médicaments destinés au marché national, et donne la possibilité à l'ANSM de sanctionner l'industriel lorsque ce dernier ne l'informe pas à l'avance pour tout risque de rupture.

### Pour en savoir plus sur la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur :

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite#title>

## La gestion des défauts qualité

### Héparine sodique Panpharma : réalisation d'une investigation qualité

---

En septembre 2022, le laboratoire a identifié 21 lots libérés de sa spécialité Héparine sodique 5000 UI/ml en solution injectable potentiellement concernés par un risque de contamination croisée entre différents médicaments sur le site de fabrication situé en Turquie. Parmi ceux-ci, 19 avaient déjà été distribués, un partiellement et un dernier pas encore. La distribution de ces dernières unités a été immédiatement bloquée.

Une analyse approfondie du risque de contamination croisée entre la spécialité Héparine sodique 5000 UI/ml en solution injectable et d'autres spécialités fabriquées par le même site a été menée. Elle s'est basée sur l'hypothèse la plus défavorable à chaque étape de la fabrication et a permis de démontrer que ces lots ne présentaient pas de risque pour la santé publique, ce qui a permis leur distribution.

### Zolmitriptan et Efavirenz (Mylan-Viatris) : suspension de leurs autorisations de mise sur le marché après décision de la Commission européenne

---

L'Agence du médicament américaine (US FDA) a publié le 15 septembre 2021 une notification à destination de l'industrie pharmaceutique indiquant qu'elle rejetait l'intégralité des études de bioéquivalence réalisées par la société Synchron Research Services, située en Inde, en raison de défaillances et défauts de fonctionnement dans la gestion du système de données. Identifiés lors d'une inspection, ces défaillances et défauts conduisaient à la soumission de données falsifiées, remettant en cause la fiabilité des données des études de bioéquivalence réalisées par cette société. En réaction, les autorités compétentes européennes, dont l'ANSM, se sont saisies du sujet.

Au total, environ 100 médicaments génériques étaient concernés en Europe. Les investigations ont conduit la Commission européenne, dans sa décision prononcée le 28 novembre 2022<sup>36</sup>, à imposer aux Etats membres de l'Union européenne de suspendre les AMM des médicaments dont les études de bioéquivalence ont été réalisées par la société Synchron Research Services.

En France cela concernait 10 AMM nationales portant sur les spécialités Zolmitriptan, Efavirenz et Atorvastatine commercialisées par le laboratoire Mylan-Viatris.

Concernant Zolmitriptan et Efavirenz, ces médicaments sont indiqués respectivement en cas de migraine chez l'adulte à partir de 18 ans et dans le traitement du VIH.

L'ANSM a ainsi suspendu leurs AMM et rappelé tous les lots auprès des pharmacies de ville et des grossistes-répartiteurs.

L'Atorvastatine Mylan, indiquée pour diminuer le taux sanguin de cholestérol et de triglycérides, a aussi fait l'objet d'un rappel de lots mais son AMM n'a pas été suspendue dans la mesure où les résultats des nouvelles études de bioéquivalence réalisées dans le cadre d'une modification du dossier d'AMM ont été jugés satisfaisants.

L'Agence a publié le 5 janvier 2023 :

- La décision du 28 novembre 2022 de la Commission européenne de suspension des AMM des médicaments dont les études de bioéquivalence ont été réalisées par Synchron ;
- Une information à destination des patients et une information à destination des professionnels de santé ;
- Sa décision du 29 décembre 2022 de suspension de l'AMM pour le Zolmitriptan 2,5 mg Viatris et pour l'Efavirenz déclinant la décision de la CE ;
- Les informations de sécurité avec rappels de lots sur les spécialités de Zolmitriptan, Efavirenz et Atorvastatine concernés.

---

<sup>36</sup> <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho27779.htm>



La suspension des AMM sera levée dès lors que la bioéquivalence avec un médicament de référence de l'Union européenne sera établie sur la base de nouvelles données.

L'ANSM a publié sur son site des recommandations à l'attention des patients et des professionnels de santé : <https://ansm.sante.fr/actualites/suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-de-deux-medicaments-apres-decision-de-la-commission-europeenne>

## Autres faits marquants

- **Spécialité Fluanxol 4 %, solution buvable en gouttes : rappel des lots**

Afin d'éviter le risque d'erreurs médicamenteuses, le dispositif d'administration de la spécialité Fluanxol 4 %, solution buvable en gouttes, soit une seringue de 1,5 mL graduée de 5 à 60 mg, a été remplacé par une seringue de 1,25 mL, graduée de 5 à 50 mg, cette variation d'AMM a été approuvée en juillet 2021.

La composition en matériaux des deux seringues et la composition en substance active et en excipients sont restées inchangées. Il a été décidé de procéder au retrait des lots de la spécialité Fluanxol 4 % avec les anciennes seringues afin que les deux seringues ne coexistent pas sur le marché et d'éviter les risques de mésusage.

- **Prenoxad 0,91 mg/ml (naloxone), solution injectable en seringue préremplie : rappel d'un lot**

En octobre 2022 des remontées de terrain ont signalé l'absence des deux aiguilles dans des kits d'un lot de Prenoxad 0,91 mg/ml (naloxone), solution injectable en seringue préremplie, indiquée dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes qui peut être délivrée avec ou sans prescription médicale.

Étant donné que ce médicament est utilisé dans des situations d'urgence nécessitant une administration rapide et possiblement en dehors d'un site médical, il a été décidé de rappeler les kits déjà distribués du lot concerné par le défaut qualité et de bloquer ceux qui ne l'avaient pas encore été. Ce rappel a été effectué auprès des officines, des grossistes-répartiteurs et des établissements de santé. En complément, il a été demandé à ces derniers de contacter les usagers auxquels ils ont délivré du Prenoxad pour contrôler avec eux l'intégrité de leurs kits et les remplacer le cas échéant.

<https://ansm.sante.fr/actualites/protocole-de-controle-visuel-de-la-presence-des-aiguilles-dans-les-kits-de-naloxone-prenoxad-0-91-mg-ml-par-transparence>

## DONNÉES 2022

- 1 890 signalements en 2022
- 469 signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie
- 33 rappels de lots ont été réalisés

Évolution du nombre de signalements de défauts qualité	Nombre de signalements	Nombre de rappels de lots
2018	1 987	52
2019	2 102	70
2020	1 854	62
2021	1 798	46
2022	1 890	33

### Pour en savoir plus sur la gestion des défauts qualité :

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/assurer-la-disponibilite#title>

## LE CONTRÔLE DE LA PUBLICITÉ

### Publicités à destination des professionnels de santé : mise à jour de la recommandation « modifications mineures » et démarches simplifiées pour leurs dépôts

La recommandation de publicité relative aux « Modifications mineures pouvant être apportées sur un support disposant d'un visa publicité médicale (PM) en cours de validité » a été mise à jour fin 2022.

Outre l'ajout de précisions dans certains paragraphes, celle-ci intègre désormais la description de règles d'équivalence (entre supports de même type mais de formats différents) et la possibilité de procéder à des déclinaisons de supports (en définissant les groupes de déclinaison autorisés ainsi que les modalités de dénomination/numérotation des publicités déclinées).

De plus, dans le cadre de la dématérialisation des demandes de visas, et afin de disposer de supports actualisés en vue de leur archivage légal, les laboratoires sont tenus de transmettre à l'ANSM toute actualisation d'un document faisant l'objet de ces modifications mineures par déclinaisons pour information (une réponse de l'ANSM n'est pas attendue) via la messagerie de démarches-simplifiées.fr du dossier concerné.

<https://ansm.sante.fr/documents/referenc/modifications-mineures-pouvant-etre-apportees-sur-un-support>

### Inhibiteurs de Janus Tyrosine Kinase (anti-JAK) : interdiction de publicité

L'ensemble des médicaments de la classe des Inhibiteurs de Janus Tyrosine Kinase ou anti-jak (tofacitinib, abrocitinib, baricitinib, upadacitinib et filgotinib) ont fait l'objet d'une réévaluation de leur rapport bénéfice/risque en raison notamment d'un risque accru d'événements cardiovasculaires chez certains patients.

La publicité auprès des professionnels de santé pour ces médicaments a été interdite en février 2022 en application du Code de la santé publique jusqu'à l'issue de la procédure (novembre 2022) qui a abouti à une modification de l'AMM et à des mesures de réduction du risque de ces spécialités visant non seulement à renforcer l'information sur le risque cardio-vasculaire et de cancer, mais aussi restreindre leur usage à certains profils de patients.

L'ensemble des documents promotionnels a dû être modifié en conséquence et faire l'objet de nouvelles demandes de visas en vue de la reprise de leur promotion.

### Publicités grand public de certains médicaments : maintien de la « mention Covid-19 »

En raison de la situation épidémiologique non stabilisée et des recommandations sanitaires gouvernementales en vigueur, l'ANSM a maintenu en 2022 sa recommandation émise en 2020 : une mention de prudence spécifique temporaire doit être ajoutée au sein des supports promotionnels grand public en faveur de médicaments dont l'indication concerne des symptômes susceptibles d'évoquer une infection au Covid-19.

<https://ansm.sante.fr/documents/referenc/ajout-dune-mention-de-prudence-specifique-dans-les-publicites-aupres-du-public-pendant-la-periode-depidemie-de-covid-19>

## DONNÉES 2022

Après une année 2021 marquée par une augmentation sensible du nombre de demandes de visas faisant suite aux mesures exceptionnelles prises pendant la période pandémique, les dépôts 2022 sont revenus à un niveau comparable à la moyenne annuelle observée sur la période 2015-2019.

Au total, **10 462 demandes de visas** (GP et PM confondus) ont ainsi été déposées.

- **9 440 demandes de visas de publicités destinées aux professionnels de santé (visa PM)**

- 882 (9,3 %) ont fait l'objet de demandes de corrections,

- 483 (5,1 %) ont fait l'objet d'un refus,

Soit un taux d'intervention global de 14,4 %, en hausse par rapport à 2021 (13,2 %).

- **1 022 demandes de visas de publicités destinées au grand public (visa GP)**

- 525 (51,4 %) ont fait l'objet de demandes de corrections,

- 81 (7,9 %) ont fait l'objet d'un refus.

Soit un taux d'intervention global de 59,3 %, en hausse sensible par rapport à 2021 (52,5 %).

**Pour en savoir plus sur le contrôle de la publicité des médicaments :**

<https://ansm.sante.fr/page/le-contrôle-de-la-publicité-des-médicaments>

## MÉDICAMENTS ET GROSSESSE

### Topiramate : risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés *in utero* et rappel des règles d'utilisation chez les femmes

Une étude publiée en mai 2022 dans le *JAMA Neurol*, portant sur le risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés aux antiépileptiques pendant la grossesse, a mis en évidence, sous topiramate, une augmentation :

- du risque de survenue de troubles du spectre autistique (multiplié par 2,77),
- de déficience intellectuelle (multiplié par 3,47),

par rapport à la grossesse d'une mère épileptique sans exposition aux antiépileptiques.

S'agissant d'une nouvelle information majeure de sécurité, l'Agence a demandé aux professionnels de santé et aux patientes prendre en compte dès à présent ce risque lors de toute prescription de topiramate chez une femme en âge d'avoir des enfants ainsi qu'en cas de grossesse.

En raison de ces nouveaux risques de troubles neurodéveloppementaux pour l'enfant à naître, en sus des risques malformatifs déjà connus, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des médicaments à base de topiramate (Epitomax et génériques) pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femme enceintes, afin de limiter l'exposition pendant la grossesse :

- depuis le 2 novembre 2022 : pour les initiations de traitement par topiramate,
- à compter du 2 mai 2023 : pour les patientes en cours de traitement par topiramate.

L'Agence a également rappelé que pour les femmes enceintes ou en âge d'avoir des enfants qui ne disposent pas d'une méthode de contraception efficace, le topiramate est contre-indiqué dans le traitement de la migraine et de l'épilepsie sauf en cas de nécessité absolue (inefficacité ou intolérance aux autres traitements).

La prescription initiale annuelle sera réservée aux neurologues et pédiatres. Elle devra s'accompagner du recueil de l'accord de soins de la patiente (ou de son représentant légal) par ces médecins après son information complète.

Jusqu'au 2 mai 2023, les renouvellements pourront être réalisés par tout médecin.

La dispensation sera conditionnée à la présentation du formulaire annuel d'accord de soins cosigné par la patiente et le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre) et de l'ordonnance annuelle du neurologue ou du pédiatre.

Un courrier a été adressé aux professionnels de santé pour les informer des risques et de l'évolution des CPD.

Enfin, en parallèle, l'Agence a demandé que l'ensemble des données disponibles soient réexaminées au niveau européen afin de réévaluer la balance bénéfice/risque de ces médicaments chez les patientes.

<https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-et-risques-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-aux-femmes-concernees-5>

### Infliximab (remicade, flixabi, inflectra, remsima et zessly) : utilisation de vaccins vivants à différer chez les nourrissons exposés *in utero* ou pendant l'allaitement

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie spécifiquement au TNF $\alpha$  humain. Ce médicament est indiqué dans le traitement de plusieurs maladies, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis. Cependant, il traverse le placenta et a été détecté dans le sérum de nourrissons jusqu'à 12 mois après la naissance. Par conséquent, les nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab peuvent présenter un risque accru d'infections, y compris des infections disséminées graves pouvant devenir fatales. Ainsi, l'ANSM a indiqué que les vaccins vivants, tels que le vaccin BCG, ne doivent pas être administrés aux nourrissons exposés *in utero* à l'infliximab pendant 12 mois après la naissance.

Si toutefois il existe un réel bénéfice clinique pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant pourra être envisagée plus tôt si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables ou si l'administration d'infliximab a été limitée au premier trimestre de la grossesse, lorsque le transfert placentaire d'IgG est considéré comme minime.

ce qui concerne l'exposition par le lait maternel, l'infliximab a été détecté à de faibles concentrations dans le lait maternel et dans le sérum de nourrissons après exposition à l'infliximab via le lait maternel. L'administration d'un vaccin vivant à un nourrisson allaité lorsque la mère est traitée par l'infliximab n'est donc pas recommandée, sauf si les taux sériques d'infliximab chez le nourrisson sont indétectables.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/infliximab-remicade-flixabi-inflectra-remsima-et-zessly-differer-lutilisation-de-vaccins-vivants-chez-les-nourrissons-exposes-in-utero-ou-pendant-lallaitement>

### Interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse : pourquoi la consultation médicale de contrôle est indispensable et obligatoire ?

L'IVG médicamenteuse nécessite une consultation médicale de contrôle obligatoire pour confirmer son efficacité et vérifier l'absence de complications. Le risque d'échec de l'IVG est en effet de 5 % et peut augmenter si le protocole n'est pas respecté. L'exposition prénatale aux médicaments utilisés lors de l'IVG peut également causer des malformations congénitales chez l'enfant à naître. C'est pourquoi, l'ANSM a rappelé l'importance de faire la visite de contrôle, notamment en cas d'échec.

<https://ansm.sante.fr/actualites/interruption-volontaire-de-grossesse-ivg-medicamenteuse-pour-quoi-la-consultation-medecale-de-contrôle-est-indispensable-et-obligatoire>

## DONNÉES 2022

- **151** évaluations portant sur la modification de la rubrique 4.6 (grossesse, allaitement, fertilité) et/ou 5.3 (non clinique - réprotoxicité) des RCP et notices.
- **31** signaux transmis par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance dont 7 avaient une action en cours de traitement ou ont été suivis de mesures.
- **23** signaux potentiels issus de la littérature détectés et évalués dont 6 concernaient des signaux ayant des actions déjà finalisées.
- **12** courriers du citoyen traités.
- **33** analyses de plans d'investigation pédiatrique.
- **104** évaluations de dossiers d'AMM.
- **10** participations aux réunions du *Non-clinical Working Party* (NcWP – CHMP/EMA).

**Pour en savoir plus sur médicaments et grossesse :**  
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse>

# LE RÔLE DE L'ANSM DANS LA LUTTE CONTRE LES CONDUITES ADDICTIVES

## Intoxication au protoxyde d'azote non médicamenteux : publication d'un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge pour les professionnels de santé

En 2021, 358 notifications (NotS) et 114 divers autres signaux (DIVAS) concernant le protoxyde d'azote ont été rapportés au réseau des CEIP-A, soit trois fois plus de notifications qu'en 2020 (120 NotS et 134 DIVAS). Les DIVAS sont essentiellement en lien avec la taille des conditionnements et leur présence sur la voie publique ainsi qu'avec l'accidentologie et la prise de risque des usagers.

Parmi les notifications analysées : 58 % concernent des consommations par des hommes, jeunes (âge moyen 21,6 ans), 11 % par des mineurs. Lorsque la forme est rapportée, il s'agit toujours de protoxyde d'azote non médicinal, principalement sous forme de bonbonnes (72 %). L'utilisation de cartouches est mentionnée dans près d'un tiers des cas (versus 77 % en 2020).

Si la fréquence de consommation reste très variable, une consommation quotidienne est rapportée dans près de la moitié des cas (versus 1/3 des cas en 2020). Les doses rapportées sont parfois très élevées (allant jusqu'à 24 bonbonnes/jour et 48 bonbonnes en une soirée).

Les principaux effets recherchés sont liés aux propriétés hilarantes ou apaisantes (anxiolyse) du gaz ou concernent une recherche de « défonce » ou « d'amnésie ». Dans certains cas, cette recherche est à visée autothérapeutique.

Parmi les effets, sont mentionnés :

- Dans près de 90 % des cas, un trouble de l'usage et/ou une dose élevée ( $\geq 20$  cartouches) et/ou un usage quotidien (versus 72 % en 2020) ;
- Dans 80 % des cas, des complications neurologiques (versus 69 % en 2020). Il s'agit notamment de syndromes médullaires (n=70) et/ou de neuropathies périphériques (n=58) ;
- Dans 11,5 % des cas (n=39) des manifestations psychiatriques (principalement comportementales, psychotiques, thymiques et anxieuses) ;
- Dans 26 cas des effets cardiaques et dans 8 cas des complications thrombotiques.

Au regard de ces données, la surveillance des cas d'addictovigilance liés au protoxyde d'azote se poursuit. L'ANSM a élaboré un document pour les professionnels de santé<sup>37</sup> afin de les aider à identifier les symptômes évocateurs d'une intoxication au protoxyde d'azote et à prendre en charge une personne en situation d'intoxication.

<https://ansm.sante.fr/actualites/intoxication-au-protoxyde-dazote-lansm-publie-un-document-daide-au-diagnostic-et-a-la-prise-en-charge-pour-les-professionnels-de-sante>

## Méthadone : rappel des précautions à prendre pour éviter un surdosage

L'utilisation croissante de la méthadone témoigne d'une amélioration de la prise en charge des usagers de drogues. Cependant, les signalements d'hospitalisations et de décès liés à un surdosage en méthadone chez les usagers de drogues continuant de progresser, l'ANSM a rappelé les règles de bon usage de la méthadone<sup>38</sup> afin de limiter les surdosages et la mise à disposition de la naloxone, antidote des surdosages aux opioïdes. Le kit de naloxone prêt à l'emploi peut être obtenu, avec ou sans ordonnance, en pharmacie ou en centre de soins spécialisés (centres de soin d'accompagnement et de prévention en addictologie ou CSAPA), ou dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD).

La surveillance des cas d'addictovigilance de la méthadone se poursuit.

<https://ansm.sante.fr/actualites/methadone-les-precautions-a-prendre-pour-eviter-le-surdosage>

<sup>37</sup> <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/01/18/20230118-flyer-a4-protoxyde-azote.pdf>

<sup>38</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/methadone-les-precautions-a-prendre-pour-eviter-le-surdosage>

## Kétamine : augmentation des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné

Des signalements marquants ont été rapportés ces dernières années, notamment avec des cas caractérisés par l'utilisation de kétamine par vapotage chez des mineurs, des tableaux cliniques graves de type hépato-biliaires et/ou urinaires. La kétamine impliquée est majoritairement issue du trafic illégal.

Les principaux résultats de l'enquête d'addictovigilance portant sur les données de juillet 2017 à juin 2020 montrent :

- Une augmentation du nombre de notifications spontanées, multiplié par 1,6 (passant de 98 en 3 ans lors de la précédente enquête à 159 en 3 ans) ;
- Cet usage non marginal se retrouve dans la diversité des typologies d'usagers (usage festif, contexte de douleur, contexte Chemsex) ;
- Fait nouveau dans ce dernier rapport, un usage est également rapporté chez des mineurs (moyenne d'âge 15,8 ans) ;
- Il est rapporté 29 cas de dépendance avérée, les 130 autres cas étant liés à des complications sanitaires, notamment d'ordre psychiatrique ou liées au système nerveux central, sans notion de dépendance ;
- Une minorité d'utilisations en soins palliatifs, qui respectent les recommandations ;
- Une majorité d'utilisations de la kétamine hors soins palliatifs avec des pratiques d'usage et des modalités d'utilisation très hétérogènes (diversification des pathologies prises en charge) ;
- Un nombre important d'ampoules de kétamine dispensées aux patients ambulatoires, sachant qu'il n'existe pas à ce jour de contrainte particulière de retour par les patients des médicaments rétrocedés n'ayant pas été utilisés.

La surveillance des cas d'addictovigilance de la kétamine se poursuit.

## Autre fait marquant

- **Enquête OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible) 2021 : augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées**

Ces données sont issues de la collecte puis de l'analyse des ordonnances suspectes, identifiées dans des pharmacies françaises.

Le critère de suspicion le plus fréquent reste celui de la falsification d'ordonnances (81,9 %). La part de ces ordonnances suspectes, identifiées par des éléments de contexte (par exemple, refus de présentation de la carte vitale par le demandeur), augmente très nettement, passant de 32,1 % en 2020 à 45,5 % en 2021.

En 2021, les abus les plus fréquents ont concernés les antitussifs (23,2 %) contenant de la codéine seule ou en association, suivi du paracétamol – deuxième médicament le plus souvent cité – et de la prégabaline, en troisième place, devant le tramadol.

<https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>

## DONNÉES 2022

- **10 466** autorisations d'importation et d'exportation relatives aux stupéfiants et psychotropes
- **879** autorisations d'activité relatives aux stupéfiants et psychotropes

**Pour en savoir plus sur la régulation des flux des stupéfiants et psychotropes :**  
<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demande-dautorisation-relative-aux-stupefiants-et-psychotropes-pour-les-industriels>

**Nombre total de notifications spontanées de cas d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné rapportées par le réseau des CEIP-A**

2018	2019	2020	2021	2022
6 633	6 705	7 275	5 159	<b>6 314*</b>

\* Nombre de cas saisis dans la BNPV.

**Nombre de rapports d'enquête nationale d'addictovigilance**

2018	2019	2020	2021	2022
21	26	24	21	<b>21</b>

**Pour en savoir plus sur l'addictovigilance :**  
<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances#addictovigilance>