

Direction de la surveillance
Pôle pilotage
Personne en charge : B. Jacquot

Comité Scientifique Permanent de Pharmaco-Surveillance et Bon Usage – Formation Plénière

Séance du 19/09/2023

Ordre du jour

Programme de séance

| | Sujets abordés | Action |
|-----------|--|------------------|
| 1. | Introduction | |
| 1.1 | Ordre du jour | Pour adoption |
| 1.2 | Gestion des liens d'intérêts | Pour information |
| 2. | Dossiers Produits – Substances | |
| 2.1 | Tour de table des participants | Pour information |
| 2.2 | Présentation du règlement intérieur du comité scientifique permanent | Pour information |
| 2.3 | Présentation de la direction de la surveillance et des directions médicales médicaments | Pour information |
| 2.4 | Présentation du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance | Pour information |
| 2.5 | Présentation du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre les papillomavirus | Pour information |
| 2.6 | Questions diverses et planification des réunions de 2023/2024 | Pour information |
| 3. | Points divers | |

Participants

| Nom des participants | Statut | Présent | Excusé |
|-----------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Membres | | | |
| AUFFRET Marine | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BAGHERI Haleh | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BELLET Florelle | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BERDAI Driss | Expert | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CHENAF Chouki | Représentant CRPV (suppléant) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| CHOUCHANA Laurent | Représentant CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DAUTRICHE Anne | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DRICI Milou-Daniel | Représentant CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DUBOURDIEU Jean-Louis | Représentant d'association des usagers du système de santé | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FAILLIE Jean-Luc | Représentant CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FEDRIZZI Sophie | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GAUTIER Sophie | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GERARD Alexandre | Expert | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GRAS-CHAMPEL Valérie | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| JANTZEM Hélène | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| JONVILLE-BERA Annie-Pierre | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LACOIN François | Expert | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAGARCE Laurence | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAMBERT Aude | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAROCHE Marie-Laure | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LEBRUN-VIGNES Bénédicte | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LEPELLEY Marion | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MAHE Julien | Représentant CRPV (suppléant) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MASSY Nathalie | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MOREL Aurore | Représentante CRPV (suppléante) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PELE DEDIEU Gérard | Représentant d'association des usagers du système de santé | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PELLEGRINO ARONICA Audrey | Représentante d'association des usagers du système de santé | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PINEL Sylvine | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| POLARD Elisabeth | Représentante CRPV (titulaire) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ROUBY Franck | Représentant CRPV (suppléant) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SALVO Francesco | Représentant CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TEINTURIER Nathalie | Experte | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| THOMAS Laure | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VALNET RABIER Marie-Blanche | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VEYRAC Gwenaëlle | Représentante CRPV (titulaire) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| Nom des participants | Statut | Présent | Excusé |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| YELEHE Mélissa | Représentante CRPV (suppléant) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ZAMY Michèle | Expert | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ANSM | | | |
| DIRECTION DE LA SURVEILLANCE | | | |
| BENKEBIL Mehdi | Directeur/Modérateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| LAFORST BRUNEAUX Agnès | Directrice adjointe | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| VIAL Thierry | Conseiller scientifique | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle sécurisation | | | |
| ALLUE Delphine | Référente | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| FERARD Claire | Cheffe de pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PAGE Annabelle | Référente | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SANCTUSSY Dina | Référente | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle pilotage | | | |
| JACQUOT Baptiste | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| THERY Anne-Charlotte | Cheffe de pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pôle gestion du signal | | | |
| BIDAULT Irène | Evaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| BIENVENU Jean-Baptiste | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| EMERY MOREL Frédérique | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MOLONEY Linda | Evaluatrice | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| PIERRON Evelyne | Cheffe de pôle | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté.

1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, a précisé qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

Déroulement de la séance

Une brève présentation de l'ANSM, de la réforme des instances consultatives de 2019 ainsi que des différents comités scientifiques a été réalisée.

Présentation du règlement intérieur des comités scientifiques permanents (CSP)

L'article 1^{er} porte sur les missions et la composition des CSP. Ces comités sont au nombre de 15 et ont été créés sur décision de la Directrice générale de l'ANSM pour une durée de 4 ans. Les missions des CSP sont décrites dans la décision de création de chaque comité :

<https://ansm.sante.fr/actualites/decision-ndeg-2023-123-du-27-07-2023-creation-du-comite-scientifique-permanent-pharmaco-surveillance-et-bon-usage-de-lansm>

La consultation des comités scientifiques permanents est facultative et ne lie pas la directrice générale de l'Agence. Ces comités sont consultés lorsqu'un dossier ou une question nécessite une expertise collégiale et complémentaire à l'expertise interne de l'ANSM.

Ces comités se composent de représentants d'associations de patients et d'usagers agréées au niveau régional ou national, de personnes nommées en raison de leurs compétences techniques ou représentants d'une institution et enfin de membres titulaires ou suppléants pour les réseaux de vigilance.

L'article 2 porte sur la modération des comités. Celle-ci est assurée par un agent de l'Agence qui représente le directeur de la direction en charge du comité. Le modérateur assure le bon déroulement des séances du comité en vérifiant le quorum, il ouvre la séance, il veille au respect des règles de déontologie, il dirige les débats et l'examen des dossiers inscrits à l'ordre du jour, il veille à ce que tous les membres s'expriment et peut suspendre les débats si cela s'avère nécessaire ou sur demande motivée d'un membre. Avant l'adoption d'un avis, il formule clairement et précisément la question soumise en comité.

Il s'assure de la rédaction des comptes rendus des séances et de leur relecture par les membres et de leur publication.

Un membre a fait une suggestion quant aux propositions et votes sur lesquels les membres doivent rendre un avis. Il propose, notamment dans le cas de discussions complexes et de positions divergentes entre membres, et avant de demander l'avis définitif des membres, que le modérateur écrive la proposition en toutes lettres en amont. Cela est cohérent avec le règlement qui précise que celui-ci doit formuler clairement et précisément la question soumise en comité.

Les articles 3 et 4 mentionnent les formations restreintes et les réunions avec d'autres CSP. Plusieurs comités de l'Agence ont des formations restreintes dont le CSP Pharmaco-surveillance et bon usage. Ces comités se réunissent au moins une fois par an en formation plénière, avec l'ensemble des membres. Sinon, ils se réunissent en formations restreintes avec les membres nommés dans chaque formation restreinte. Les avis rendus en formation restreinte pour les matières relevant de ces formations le sont au nom du comité et ne nécessitent pas une validation par la formation plénière. Des réunions sont possibles avec d'autres CSP ou avec des formations restreintes d'autres comités.

L'article 5 évoque les droits et devoirs pour le fonctionnement des comités. L'ANSM est soumise au respect et à l'application du règlement intérieur.

Les membres sont dans l'obligation :

- D'être présents aux séances ;
- D'allumer leur caméra pendant la durée de la séance lorsque les réunions ont lieu en visioconférence ;
- De demander la parole au modérateur avant toute intervention afin de permettre l'expression de tous les membres et des débats constructifs dans le respect des opinions de tous ;
- De respecter les temps de parole impartis à chaque membre ainsi que la bienséance des débats dans ses interventions et l'écoute des différents avis qui s'expriment ;
- De respecter la confidentialité attachée aux documents et informations préparatoires donnés en amont des séances ;
- De respecter la confidentialité des débats, notamment si les réunions ont lieu en visioconférence en prenant les dispositions nécessaires pour que les débats ne puissent être entendus par des personnes non membres du comité ;
- De mettre à jour leur DPI en cas de modification de leurs liens d'intérêts et de ne contracter aucun lien incompatible pendant toute la durée de leur mandat ;
- De ne pas contacter directement le demandeur ou la partie concernée par un dossier inscrit à l'ordre du jour d'une séance ni de répondre à leurs sollicitations.

En cas de non-respect du règlement intérieur, après avoir invité le membre concerné à s'expliquer, il pourra être mis fin à son mandat par la directrice générale de l'ANSM si le manquement est avéré.

L'article 6 aborde le secrétariat du comité. Il est chargé d'apporter un appui au modérateur et notamment de planifier les séances, établir l'ordre du jour, convoquer les membres et inviter toute personne

extérieure dont la présence est utile, veiller au respect des règles relatives aux déclarations publiques d'intérêts.

Le fonctionnement des comités est encadré par les articles 7 à 14. Ceux-ci précisent la fréquence des séances, l'envoi des convocations, l'ordre du jour et les documents utiles aux membres, le quorum nécessaire, le relevé de présence et les absences.

Les séances du comité qui ont lieu en visioconférence sont enregistrées dans leur intégralité, y compris les échanges ayant lieu dans le chat de la séance. Les séances du comité qui ont lieu en présentiel sont également enregistrées.

En cas d'audition publique, la séance fait l'objet d'un enregistrement vidéo qui peut faire l'objet d'une diffusion sur le site Internet de l'Agence.

A ce titre, les membres du comité signent en début de mandat un formulaire d'autorisation de cession de droit à l'image à titre gracieux.

Les personnes auditionnées ou accompagnant une association signent également en début de séance un formulaire d'autorisation de cession de droit à l'image pour ladite séance. En cas de refus, la personne ne pourra être auditionnée ou accompagner l'association concernée. Le déroulement des séances ainsi que les différentes étapes du compte-rendu y sont mentionnés.

Au sujet des personnes auditionnées ou accompagnant une association, un membre a demandé à recevoir un projet d'ordre du jour trois semaines avant la tenue des réunions afin d'identifier les personnes ou associations pouvant être potentiellement sollicitées pour participer à la discussion du sujet traité et de leur demander de remplir une déclaration publique d'intérêt (DPI). Le système de DPI sur le site DPI.santé étant chronophage, il a été proposé d'utiliser le formulaire simplifié de DPI pour les personnes auditionnées ou accompagnant une association sans passer par le site internet DPI.santé. L'ANSM reviendra vers les membres sur ces deux propositions en fonction de leur faisabilité. Afin de mieux identifier les associations pouvant être sollicitées, un travail pourrait être réalisé en coopération avec France Asso Santé.

L'article 15 porte sur la déontologie. Une déclaration publique d'intérêt est établie pour tous les membres des CSP lors de leur prise de fonction et doit être mise à jour au moins tous les ans et sans délai en cas de nouveau lien ou modification d'un lien existant. Elle contient tous liens de toute nature, directs ou par personne interposée, que le déclarant a, ou qu'il a eus pendant les cinq années précédant sa prise de fonctions, avec les entreprises, les établissements ou les organismes dont les activités, les techniques et les produits entrent dans le champ de compétence de l'ANSM, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans ces secteurs.

Il existe plusieurs incompatibilités pendant la durée du mandat :

- Un emploi ou des intérêts financiers significatifs dans une entreprise ou un organisme de conseil du secteur contrôlé par l'ANSM ;
- La participation aux organes décisionnels de ces entreprises ;
- Une activité de conseil/travaux scientifiques ou rédaction d'articles pour le compte de ces entreprises ;
- L'exercice de la responsabilité d'investigateur principal d'essais cliniques industriels impliquant des produits de santé.

L'ANSM contrôle ces déclarations, et si des liens sont identifiés, le secrétariat du comité les signalera en début de séance ou avant chaque dossier et mentionnera la conduite à tenir (limitation ou exclusion de participation). Tout cela sera consigné dans le compte-rendu.

La confidentialité et la transparence sont encadrées par l'article 16. La transparence est permise notamment par la publication des ordres du jour et des comptes rendus comprenant l'avis des comités (à l'exception des informations légalement protégées) dans un délai de 3 mois après la séance sur le site internet de l'Agence. Le cas échéant, les séances filmées sont publiées sur le site internet. L'audition de parties prenantes (notamment patients, associations) est possible. Les personnes auditionnées doivent déclarer leurs liens d'intérêt et leur audition peut être publique. Les membres ont des obligations de réserve et de confidentialité pendant le temps des décisions de l'agence afin d'en préserver l'indépendance.

Présentation de la direction de la surveillance

La surveillance des produits de santé recouvre un éventail d'activités allant du recueil des signaux à leur analyse dans l'objectif d'évaluer les conséquences sur la santé du patient et la santé publique, jusqu'aux mesures de gestion des risques. Les signaux sont basés à la fois sur les signalements que reçoit l'ANSM et sur une surveillance proactive pour identifier un risque a priori, même en l'absence de signalement.

Les missions de la direction de la surveillance (SURV) sont notamment de :

- Détecter, analyser, hiérarchiser les signaux ;
- Gérer les Bases de données nationales ;
- Organiser l'évaluation des signaux de risque élevé par les directions médicales médicaments ;
- Définir des méthodes d'évaluation des dossiers/signaux homogènes, et s'assurer de leur application ;
- Sécuriser les mesures de réduction du risque (MRR) proposées par les Directions Médicales Médicaments (DMM) ;
- Piloter les dossiers/signaux prioritaires jusqu'à la mise en œuvre des MRR et, pour certains dossiers, les mesures d'impact des MRR ;
- Détecter, évaluer, confirmer les signaux relatifs à la grossesse ;
- Assurer la coordination et la cohérence de l'instruction des demandes de publicité ;
- Assurer le pilotage/ la coordination nationale des réseaux de vigilances ;
- Mobiliser l'expertise interne et externe pour une aide à l'évaluation ;
- Gérer certains comités scientifiques permanents/temporaires et groupes de travail ;
- Piloter les politiques de santé publique portant sur la prévention du mésusage d'une part et la femme enceinte et les médicaments d'autre part ;
- Assurer le pilotage et le suivi de l'expérimentation du cannabis médical.

Présentation du comité scientifique permanent pharmaco-surveillance et bon usage

Ce comité est composé de 29 experts issus des centres régionaux de pharmacovigilance (répartis en binômes titulaires et suppléants), de 5 experts non issus des CRPV, de 3 représentants d'associations d'usagers du système de santé.

Ce comité est chargé de rendre un avis consultatif à la Directrice générale de l'ANSM sur les risques des médicaments et des produits entrant dans le champ de compétence de la pharmacovigilance et sur les mesures à prendre pour suivre, prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de ces médicaments ainsi que sur toute question ayant trait au domaine de la pharmacovigilance et de la sécurisation de l'utilisation des médicaments, notamment en lien avec le mésusage et les erreurs médicamenteuses .

La formation restreinte « signal » est chargée de confirmer les signaux liés à l'utilisation des médicaments et des produits entrant dans le champ de compétence de la pharmacovigilance et leur niveau de risque.

La formation restreinte « expertise et bon usage » est chargée d'élaborer les méthodes de détection des effets indésirables, de proposer les enquêtes et travaux utiles à l'exercice de la pharmacovigilance, et à la sécurisation de l'utilisation des médicaments et d'évaluer les résultats de ces expertises.

Présentation de la pharmacovigilance, des cas marquants de pharmacovigilance et des enquêtes nationales de pharmacovigilance

La pharmacovigilance (PV)

La pharmacovigilance se définit comme la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation en conditions normales d'utilisation, mais aussi dans le

cadre d'erreurs médicamenteuses, d'abus, de mésusages, de surdosages et d'expositions professionnelles.

Elle repose sur un échelon régional avec les 30 centres régionaux de pharmacovigilance, un échelon national avec l'ANSM et un échelon européen avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et les États membres.

Les déclarants constituent le socle de la pharmacovigilance. Les médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes ont l'obligation de déclarer les effets indésirables médicamenteux qu'ils suspectent. Les autres professionnels de santé et les patients ou associations de patients peuvent également déclarer des effets indésirables.

La déclaration fait ensuite l'objet d'une analyse par le CRPV puis d'un enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance. Les déclarations qui constituent des signaux potentiels, appelés « cas marquants » ou « erreurs médicamenteuses marquantes », sont portées à la connaissance de l'ANSM selon une procédure spécifique. Les CRPV réalisent également des travaux d'expertise. Le cas échéant, l'ANSM met en place les mesures nécessaires destinées à prévenir ou réduire les risques afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments.

Enfin, le système national de pharmacovigilance s'intègre dans un cadre européen. Ainsi, la France travaille en étroite collaboration avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les autres États membres pour assurer la surveillance et la sécurité des médicaments en France et dans le reste de l'Union européenne.

Les cas marquants de pharmacovigilance

Les CRPV portent à la connaissance de l'ANSM les signalements d'effets indésirables dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation. Ces derniers constituent des signaux potentiels, sous la forme de cas marquants.

Tous les signaux font l'objet d'une analyse de risque qui permet de déterminer ceux qui sont les plus à risque et qui nécessiteront un traitement spécifique. Cette analyse repose sur différents critères :

- La gravité ;
- Le caractère inattendu (nature, sévérité, évolution) ;
- La notion de cluster ;
- La notion de population à risque.

Quatre niveaux de risque peuvent être attribués au signal potentiel : risque faible, moyen, important ou à haut risque. Le traitement du signal potentiel sera réalisé d'une manière différenciée en fonction du niveau de risque.

Les enquêtes nationales de pharmacovigilance

L'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance et ses objectifs sont décidés par la direction de la surveillance après avis de la ou des direction(s) médicale(s) du ou des médicament(s) concerné(s).

Un appel à candidature précisant le nombre d'experts rapporteurs et relecteurs, l'objet de l'enquête ainsi que la date limite de dépôt des candidatures est lancé par la SURV auprès de l'ensemble des CRPV.

L'ensemble des candidatures est examiné par la SURV selon différents critères notamment le domaine d'expertise de l'expert et sa charge de travail. L'expert doit avoir une déclaration publique d'intérêts (DPI) à jour et être exempt de conflit d'intérêt.

Une fois les candidats sélectionnés, une réunion de méthodologie et de cadrage de l'enquête est organisée avec les différents interlocuteurs afin notamment de préciser les objectifs, de définir les modalités d'échange de données et le calendrier prévisionnel.

Des lettres de mission sont ensuite transmises aux experts concernés et les laboratoires reçoivent un courrier reprenant les modalités de l'enquête.

Le rapporteur doit respecter un modèle de rapport établi par l'ANSM, conclure sur les éventuels signaux et proposer la poursuite ou l'arrêt de l'enquête. Le rapport est ensuite mis à disposition du réseau des CRPV pour faire remonter d'éventuelles remarques de l'ensemble du réseau des centres.

Les propositions de mesures ou actions suite aux résultats de l'enquête sont faites par l'ANSM au regard des conclusions du rapport, et discutées avec le CRPV rapporteur/relecteur lors d'une réunion de finalisation, ainsi qu'avec le CSP si besoin d'avis collégial.

Le choix de poursuivre ou de fermer une enquête est validé par les directeurs de la surveillance et de la ou les direction(s) médicale(s) médicament, ou par la Direction générale de l'ANSM, le cas échéant.

Présentation de faits marquants du précédent mandat

L'Agence est revenue sur plusieurs cas marquants envoyés par des centres régionaux de pharmacovigilance qui a donné lieu à de nombreuses mesures.

Le premier cas marquant concernait un patient d'une trentaine d'années traité par finastéride 1 mg/j pour alopecie, qui présente après 6 mois de traitement, un syndrome dépressif avec des idées suicidaires et une tentative de pendaison. Il présente également d'autres signes comme un défaut de concentration, des troubles du sommeil et des angoisses. Cette symptomatologie persiste depuis l'arrêt du finastéride. Un bilan hormonal a été réalisé avec un taux de testostérone biodisponible inférieur à la normale et un taux bas de dihydrotestostérone. Il s'est alors vu prescrire Andractim (dihydrotestostérone) en application quotidienne, 5 g/j et un traitement antidépresseur a été fortement recommandé malgré l'arrêt d'un 1er traitement (pour intolérance). Ce cas était considéré comme un signal de risque important. Il a fait l'objet d'une analyse externe à l'ANSM par un binôme d'expert issu du CSP pharmacovigilance et surveillance qui précisait qu'il s'agissait d'une problématique récurrente et préoccupante et qu'il était nécessaire de discuter de ce cas en instance collégiale. Ce cas a donc été présenté en CSP (formation restreinte signal) le 21 septembre 2021 durant lequel les actions réalisées et en cours ont été présentées :

- Présentation du projet de l'outil d'aide à la déclaration des effets indésirables par les patients (en collaboration avec le CRPV de Limoges et l'association d'Aide aux Victimes du Finastéride) dans le but de favoriser et faciliter la notification et de récolter le plus d'information possible pour chaque cas (et ainsi mieux documenter la discussion au niveau européen) ;
- Discussions également sur les moyens optimaux pour surveiller ces risques pour ce médicament non remboursé et la possibilité de communiquer auprès des patients directement (insertion d'une carte patient dans la boîte et/ou apposition d'un QR code).

Il est à noter que ce médicament faisait l'objet d'une attention particulière et plusieurs actions avaient déjà été menées par l'ANSM avant la survenue de ce cas marquant : communications à plusieurs reprises sur la sécurité d'emploi, surveillance renforcée

D'autres actions ont été menées en 2022 : l'ANSM a créé un dossier thématique sur la santé de l'homme sur son site internet en juillet 2022 : Dossier thématique finastéride (Dossier lié également avec celui sur les maladies de la peau) <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/finasteride-1-mg-et-chute-de-cheveux>

L'outil d'aide à la déclaration des effets indésirables par les patients (en collaboration avec le CRPV de Limoges et l'AVFIN) a été finalisé et publié, dans le but de favoriser et faciliter la notification et de récolter le plus d'information possible pour chaque cas (et ainsi mieux documenter la discussion au niveau européen) : [Vidéo déclaration](#)

La fiche d'information destinée aux patients afin de les sensibiliser sur les effets indésirables du finastéride, notamment les troubles psychiatriques et/ou sexuels, a été actualisée et publiée en novembre 2022.

Depuis le 28 avril 2023, une mise sur le marché progressive de boîtes de finastéride 1 mg comportant sur leur face principale (face avant) un encadré rouge indiquant que des effets indésirables de type sexuels et/ou psychiatriques peuvent survenir pendant et après le traitement, a été effectuée. Cet encadré rouge est accompagné d'un QR code qui renvoie au dossier thématique.

Enfin, une information sur les risques de troubles psychiatriques et/ou sexuels a été envoyée aux médecins prescripteurs de finastéride 1mg dans l'alopecie androgénétique, aux médecins non prescripteurs de finastéride 1mg mais susceptibles de prendre en charge des patients présentant des effets indésirables du finastéride, en particulier les psychiatres, endocrinologues, urologues et andrologues, et aux pharmaciens d'officine.

Le second exemple porte sur une erreur médicamenteuse marquante chez un patient octogénaire, insuffisant rénal chronique sévère traité par COLCHIMAX 1 mg/j pour douleur articulaire, qui présente après 12 jours de traitement, une perte d'appétit, faiblesse générale et un épisode de diarrhées et vomissements (3 à 4 par jour);

Le patient est alors hospitalisé, l'examen clinique montre un état de déshydratation, les examens biologiques montrent une insuffisance rénale aigue et une cytolysé avec cholestase. Durant l'hospitalisation, le patient présente une acidose métabolique, une pancytopenie et une atteinte toxique médullaire. Le diagnostic est un surdosage en colchicine avec une dégradation de la fonction rénale et de l'état général. Le patient décède 20 jours après le début du traitement par COLCHIMAX. Ce cas était considéré comme un signal de haut risque nécessitant une expertise interne et l'élaboration d'un plan d'action rapide sans attendre une présentation en formation restreinte signal.

Face à la récurrence des signalements et malgré les nombreuses mesures mises en place successivement depuis plusieurs années afin de limiter les risques de surdosage (points d'information sur le site de l'ANSM en 2011 et 2013, sécabilité du comprimé, réduction du conditionnement à 10 comprimés, diminution de la dose de charge suite aux résultats d'une première enquête de pharmacovigilance et l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé en 2016) il a été décidé d'ouvrir une enquête nationale de pharmacovigilance et de toxicovigilance dans le but de caractériser le risque et de mesurer l'impact de la lettre envoyée aux professionnels de santé en 2016.

Les résultats de ces deux enquêtes nationales (pharmacovigilance et toxicovigilance) ont été présentés lors de la formation restreinte Expertise du CSP le 20/10/2020 et CSP Toxicovigilance le 31/05/2021 et confirment la persistance du risque de surdosage.

De ce fait, l'ANSM a publié un nouveau point d'information et a envoyé de nouveau une lettre aux professionnels de santé en juin 2022. Ces deux informations renvoyaient vers les dernières recommandations des sociétés savantes. L'ANSM a organisé des réunions de sensibilisation des parties prenantes entre février 2021 et mars 2022 et a fait part de cette problématique lors du congrès de la société française de rhumatologie en décembre 2022. En septembre 2023, une nouvelle lettre d'information aux professionnels de santé a été envoyée, celle-ci était adressée aux prescripteurs, pharmaciens, aux infirmiers et cadres de santé annonçant :

- La mention d'alerte apposée sur le conditionnement secondaire « En cas d'apparition de diarrhée, nausée, vomissements, consultez votre médecin. In case of diarrhea, vomiting, consult your doctor immediately. »
- La diminution de la posologie en colchicine utilisée en curatif et préventif de la goutte, en conformité avec les recommandations des sociétés savantes

Un plan de gestion de risque avec la mise à disposition d'une fiche éducative sur les règles de bon usage de la colchicine est en cours d'élaboration afin d'être mise à disposition des prescripteurs et des pharmaciens.

L'ANSM a demandé au laboratoire Mayoly de développer une forme à 0,5 mg toujours afin de réduire le risque d'erreur médicamenteuse mais a aussi demandé à d'autres laboratoires commercialisant une forme à 0,5 mg à l'étranger de la commercialiser en France.

L'ANSM souhaiterait l'inscription des erreurs concernant la colchicine liées au non-respect des schémas posologiques et/ou des contre-indications dont les interactions et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sur la liste des Never events tenue par la Direction générale de l'offre de soins.

Il est nécessaire de réévaluer la place de COLCHIMAX dans la stratégie thérapeutique à l'aide d'études visant à évaluer le rationnel de prescription du COLCHIMAX dans le traitement de la goutte par les médecins généralistes (MG). Deux études sont en cours :

- Etude réalisée par l'Institut Opinionway (12 semaines): 200 MG interrogés via un questionnaire ;
- Etude réalisée auprès de patients goutteux adhérents de l'AFLAR (Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale) au moyen d'un questionnaire on line élaboré et validé par un Comité de pilotage composé d'un expert rhumatologue, 1 MG, 1 pharmacien, 2 patients de l'association et la présidente de l'AFLAR (durée 6 mois).

Le troisième exemple porte sur un cas marquant de problème de reconstitution avec AZACITIDINE MYLAN (formation d'agglomérats). Depuis janvier 2021, un changement de marché avec passage de

VIDAZA 25 mg/ml, poudre pour suspension injectable au générique AZACITIDINE MYLAN 25 mg/mL, poudre pour suspension injectable avait eu lieu dans un établissement qui rapportait depuis des problèmes de reconstitution de la suspension (hétérogénéité, présence d'agglomérats), des difficultés lors de l'administration par les infirmiers/ères avec nécessité de changer plusieurs fois de site d'injection, voire l'impossibilité d'injecter la totalité de la solution et enfin, des effets indésirables à type de douleur au point d'injection, des nausées et vomissements chez certains patients, malgré une prémédication antiémétique bien conduite.

Il est à noter une bonne tolérance du traitement antérieur par VIDAZA chez tous les patients.

Dans ce contexte, l'ANSM a contacté le laboratoire qui avait déjà mis en place des mesures correctives pour les lots qui arrivaient alors sur le marché suite à des signalements antérieurs différents (présence de poudre sur le bouchon entre le septum et le flip off, désolidarisation du socle).

La nouvelle information ici était un cluster de sept cas identifiant des problèmes de reconstitution/agglomérats et la survenue de douleurs, d'hématomes et de troubles digestifs : le laboratoire renvoyait vers l'information produit qui mentionne de jeter les solutions reconstituées dans lesquelles des agglomérats sont visibles. Le résumé des caractéristiques du produit et la notice de VIDAZA ou de l'AZACITIDINE MYLAN mentionnaient la nécessité d'agiter vigoureusement le flacon après injection de l'eau PPI, sans mention de durée ni de mention spécifiant qu'il faut agiter immédiatement après l'introduction de l'eau PPI. L'ANSM a alors proposé de discuter de ce cluster de sept cas en comité (CSP PV Signal du 18/05/2021) pour une évaluation des remontées de terrain sur les modalités pratiques exactes de reconstitution de ces spécialités et/ou du besoin de clarifications à apporter à l'information produit ou d'autres actions à mener. A la suite de la présentation de ces cas en comité, l'ANSM a donc interrogé les autres Etats Membres via la procédure de « Non Urgent Information » (NUI) afin de savoir s'ils étaient confrontés aux mêmes problématiques : 21 Etats Membres ont répondu et 4 d'entre eux ont mentionné quelques cas de problèmes de dissolution non accompagnés d'effet indésirable ; aucune guideline spécifique nationale n'a été évoquée (référence uniquement aux recommandations dans l'information produit). La direction des contrôles a également analysé des échantillons des cinq spécialités d'azacitidine concernées disponibles sur le marché (commercialisées) et a retrouvé un comportement comparable en termes de durée de reconstitution de la suspension dans 4 millilitres d'eau PPI comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits. Les suspensions étaient troubles et homogènes dès 30 secondes mais exemptes d'agglomérats. Au microscope optique, les particules avaient une forme d'aiguilles parfois enchevêtrées mais non assemblées. Ainsi, la présence d'agglomérats à la reconstitution tels que décrits dans les signaux de pharmacovigilance n'a pas été observée, et aucune différence de reconstitution ou de solubilité n'a été relevée entre les spécialités du marché français. A ce jour, le signal a donc été fermé.

Le quatrième est dernier retour d'information concernait deux cas marquants avec FERINJECT. Le premier concernait un patient d'une cinquantaine d'années chez qui est survenue une réaction d'hypersensibilité immédiate dès la fin de perfusion de FERINJECT (2^{ème} perfusion) avec apparition de frissons. Plus tard dans la journée le patient est atteint d'une asthénie, d'hypotension et est admis en réanimation avec diagnostic de choc septique : l'hémoculture est positives à *Klebsiella aërogyènes*. L'évolution est favorable sous antibiothérapie.

Le deuxième cas est survenu chez un enfant d'une dizaine d'années avec apparition d'une urticaire 30 minutes après le début de perfusion de FERINJECT évoluant vers un choc avec forte fièvre et la nécessité de remplissage vasculaire. L'évolution est favorable dans ce cas également. D'autres traitements étaient suspects : LEVOFLOXACINE et RIFAMPICINE (survenue au décours de la prise). L'analyse de risque faisait ressortir un signal de risque important.

L'effet « choc septique » n'est pas listé dans le RCP de FERINJECT, cependant de nombreux cas (en particulier chez les femmes enceintes) ont été décrits dans Eudravigilance et au niveau des rapports périodiques de sécurité (PSUR) des fers administrés par voie injectable (IV). Le risque potentiel d'aggravation d'infections préexistantes lors de l'administration de fer IV a été décrit dans des articles de la littérature qui se sont basés sur les propriétés du fer sur la croissance bactérienne. Selon ces articles, ce risque peut être associé à l'ensemble des spécialités à base de fer et pourrait être une cause de mortalité et de morbidité accrues (surtout chez les patients dialysés). De ce fait, Il sera intéressant de demander un suivi rapproché de cet effet dans les prochains PSUR à la lumière d'une revue cumulative des cas d'aggravation d'infections préexistantes et des cas de choc septique pour lesquels le fer IV est un traitement suspecté. Le binôme d'expert CRPV était alors d'accord pour demander le suivi rapproché de cet effet à l'Etat Membre rapporteur du PSUR et a proposé l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance sur cette problématique. Lors de la présentation de ces deux cas lors de la formation restreinte signal du 5 juillet 2022, les membres ont rendu un avis positif sur ces deux

propositions qui ont été réalisées depuis. Un rapport d'enquête est attendu pour le printemps 2024 dont l'objectif est d'évaluer les cas rapportés d'infections/aggravations d'infections graves (telles que sepsis, choc septique et bactériémie) pour tous les fers injectables (IV). Sur la base de cette analyse, il est proposé d'essayer de caractériser ce risque (profil de patients à risque) pour pouvoir renforcer si nécessaire l'information produit sur ce risque infectieux.

Retour d'information sur les enquêtes nationales de pharmacovigilance sur les vaccins contre le COVID-19

L'ANSM a ouvert des enquêtes nationales de pharmacovigilance concernant tous les vaccins mis à disposition en France.

Actuellement, une enquête est en cours concernant les vaccins COMIRNATY, SPIKEVAX, NUVAXOVID et VYDPREVTIN, une autre enquête est en cours concernant les effets indésirables survenant chez les femmes enceintes et allaitantes.

Il s'agit d'un dispositif évolutif, si un nouveau vaccin devait être commercialisé, il serait inclus dans ce dispositif de surveillance renforcée.

L'ANSM est revenue sur quelques chiffres clés datant du 8 juin 2023, à savoir :

- Plus de 156 000 000 doses administrées en France
- Plus de 193 900 cas d'effets indésirables rapportés pour les vaccins COVID-19
- 59 comités de suivi tenus, tous suivis d'une communication sur le site de l'ANSM
- La mobilisation de 25 experts externes à l'Agence
- Plus de 100 rapports de pharmacovigilance rendus par les CRPV et publiés
- Plus d'une quarantaine de signaux remontés à l'Europe

D'autres informations à ce sujet sont disponibles sur notre site internet : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins>

Présentation du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre les papillomavirus humains (HPV)

Afin d'améliorer la couverture vaccinale chez les filles et les garçons, une campagne nationale de vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) en milieu scolaire sera déployée en France à partir de la rentrée scolaire 2023-2024. En effet, les infections à papillomavirus humains sont très fréquentes et hautement transmissibles. Dans la plupart des cas asymptomatiques, ces infections sont à l'origine de lésions précancéreuses et/ou de cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus. La vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) prévient jusqu'à 90 % des infections HPV à l'origine de ces lésions précancéreuses et/ou de ces cancers. En France, la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV) a été recommandée chez les filles en 2007 et chez les garçons en 2021.

C'est dans ce cadre que l'ANSM a participé en lien avec l'Institut National contre le Cancer (INCA) à la réalisation de fiches d'information sur les vaccins contre les HPV à destination des adolescents et des parents. L'Agence a également édité une fiche d'information à l'attention des professionnels de santé sur les effets indésirables des vaccins contre les infections par HPV, en particulier ceux à surveiller immédiatement après la vaccination. Et enfin, l'Agence a publié les derniers rapports de l'enquête de pharmacovigilance portant sur les vaccins GARDASIL et GARDASIL 9 en amont du début de la campagne vaccinale (<https://ansm.sante.fr/actualites/campagne-de-vaccination-contre-les-virus-hpv-ansm-deploie-un-dispositif-de-surveillance-renforcee>).

L'Agence va réaliser une veille active en mettant en place un suivi des cas d'intérêt de pharmacovigilance dans la base nationale de PV et un tableau de bord de surveillance. Une détection statistique des signaux sera réalisée sur cette même base. Il a également été demandé aux centres

régionaux de pharmacovigilance d'alerter sans délai l'ANSM de tous les cas marquants avec les vaccins HPV.

L'enquête nationale de pharmacovigilance se poursuit, le CRPV de Bordeaux qui en est le rapporteur recevra de façon régulière une extraction des cas de pharmacovigilance issus de la base nationale de PV. L'ANSM publiera des fiches de synthèse mensuelles intégrant un bilan quantitatif des cas de pharmacovigilance et également des synthèses trimestrielles intégrant quant à elles des bilans qualitatifs. Un rapport d'enquête annuel est d'ores et déjà programmé à l'automne 2024.

En complément de ce dispositif renforcé de pharmacovigilance, une réflexion est en cours pour pouvoir mettre en place également un dispositif renforcé de pharmaco-épidémiologie, en lien avec GIS-Epiphare, qui sera conditionné par la disponibilité des données dans la base de données de remboursement de l'Assurance maladie (SNDS).

Un dossier thématique a été publié sur le site de l'ANSM au sujet de ces vaccins : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccins-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains-hpv>

L'INCA et la DGS mettent également à disposition un dossier thématique sur le site e-cancer : <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Vaccination-contre-les-cancers-HPV>

Présentation du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

L'activité de pharmacovigilance s'est formalisée en 1973 dans 6 CHU pilotes, en 1979 un arrêté a été publié portant création de 15 centres de pharmacovigilance et c'est en 1982 que le nom de « Centres Régionaux de Pharmacovigilance » est apparu par décret. La base française de PV a été créée par les CRPV 1985 et le 31^{ème} CRPV a été installé en 1996.

Les CRPV sont au nombre de 30 à ce jour et sont des structures expertes de proximité. Ces centres se trouvent dans un service de pharmacologie clinique d'un centre hospitalo-universitaire et sont composés de personnel médical et non médical et assurent une permanence téléphonique. Ils échangent avec les autres centres, leur Agence Régionale de Santé (ARS) et l'ANSM. Ce sont des structures indépendantes sous tutelle des ARS, pilotées par l'ANSM et financées par les ARS et l'ANSM.

Les CRPV travaillent avec une approche individuelle clinique et personnalisée des patients en aidant au diagnostic et à la gestion d'une pathologie médicamenteuse mais aussi en aidant à l'évaluation ou à la prévention du risque médicamenteux. Les CRPV ont une fonction de veille sanitaire avec la surveillance et l'investigation du risque médicamenteux (recueil, analyse, validation des effets indésirables) ainsi que l'identification des signaux locaux et régionaux concernant le risque médicamenteux. Les CRPV ont aussi des missions d'expertise et d'appui pour l'ANSM, les ARS et les établissements de santé ou médicosociaux et enfin des missions de formation, d'information et de recherche.

Pour avoir un ordre d'idée, les CRPV ont reçu près de 90 000 déclarations d'effets indésirables en 2022 majoritairement déclarés par des médecins, près d'un tiers par les patients eux-mêmes, viennent ensuite les pharmaciens, les infirmiers et les sages-femmes.

Les CRPV traitent des déclarations arrivant directement au CRPV ou alors du portail des signalements des événements sanitaires indésirables (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>) auxquelles s'ajoutent :

- les questions adressées par des praticiens devant une pathologie évoquant une étiologie médicamenteuse, une suspicion d'effet indésirable ou encore une aide à la gestion d'un effet indésirable chez un patient ;
- la collecte active de cas en visitant des services, en consultant des études spécifiques ou le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Pour enregistrer un cas, il faut pouvoir identifier un patient avec son sexe, son âge et ses initiales, un (ou des) médicament(s), un effet indésirable et identifier un déclarant. Mais pour qu'il soit exploitable en cas de signal, il faut une analyse clinique et pharmacologique à l'aide d'autres informations telles que les antécédents du patient, ses facteurs de risques, l'ensemble des médicaments pris avec leur indication, la chronologie, la posologie, la voie d'administration... mais aussi l'effet indésirable détaillé (dates, données cliniques et biologiques, bilan étiologique).

Avec toutes ces informations, les CRPV peuvent analyser et valider le cas et ainsi répondre au déclarant. Ils enregistrent les cas dans la base nationale de PV qui va venir implémenter les bases européenne et mondiale. S'ils identifient un cas marquant, ils le transmettent à l'ANSM en vue de la validation ou non d'un signal et de la prise de mesure de réduction du risque le cas échéant.

<https://www.rfcrpv.fr/>