

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, d'addictovigilance, de mésusage, articles de 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 vigilance, 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 de signal identifié.

De plus, via le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE²³, 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, qui concerne tant la publicité auprès du grand public (spots TV et radio, affichage public, réseaux sociaux, etc.) que celle diffusée auprès des professionnels de santé (stands de congrès, visite médicale, courriels promotionnels, etc.).

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>

²³ Pour en savoir plus sur EPI-PHARE : <https://www.epi-phare.fr/>

L'IDENTIFICATION ET LE TRAITEMENT DES SIGNAUX

LA PHARMACOVIGILANCE

La participation de la France au PRAC

La contribution de la France au comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) a été marquée par une série d'actions significatives visant à garantir la sécurité et l'efficacité des produits médicaux disponibles sur le marché. Voici ses principales interventions :

- Déclenchement de l'arbitrage de sécurité article 31 pour les produits à base de pseudoéphédrine suite à un risque de syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) ;
- Déclenchement de l'arbitrage de sécurité article 31 pour les produits à base d'hydroxyprogestérone suite à une étude démontrant une association entre l'exposition de la mère pendant la grossesse et le risque de cancer dans la descendance, ainsi qu'un essai clinique démontrant l'absence d'efficacité dans la prévention des accouchements prématurés et la morbidité néonatale. La France est co-rapporteur de cette procédure au PRAC ;
- Déclenchement du signal EPITT risque de méningiomes avec la médroxyprogestérone.

Lire les avis du PRAC : <https://ansm.sante.fr/actualites/?filter%5Bcategories%5D%5B%5D=59>

Acidose lactique et metformine : un risque évitable

La metformine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2. Elle est éliminée par les reins. L'acidose lactique est un effet indésirable connu de la metformine. Le risque augmente en cas de dégradation de la fonction rénale et elle peut conduire au décès en cas de prise en charge trop tardive.

En mai 2023, l'ANSM, le CNP-MIR, le CMG, la Fédération française des diabétiques, le réseau des CRPV et la SFAR ont alerté les professionnels de santé et les patients sur le risque existant d'acidose lactique avec la metformine, en particulier chez les patients avec une fonction rénale dégradée, une maladie cardio-respiratoire ou un sepsis (infection grave).

Ce risque d'effet indésirable grave peut être limité par les mesures suivantes :

- Surveillance de la fonction rénale du patient et prescription d'une posologie de metformine adaptée à la fonction rénale ;
- Évaluation du risque d'aggravation de la fonction rénale par la prise en compte des médicaments néphrotoxiques et/ou d'une éventuelle déshydratation qui peut majorer le risque d'acidose lactique ;
- Arrêt de la metformine et surveillance accrue de la fonction rénale en cas d'injection de produits de contraste iodés, en veillant à une hydratation correcte lors de leur utilisation ;
- Arrêt de la metformine de manière transitoire en cas de déshydratation aiguë (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides) avec reprise une fois la déshydratation corrigée et en l'absence d'aggravation de la fonction rénale ;
- Vigilance en cas de diabète déséquilibré et/ou survenue d'affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale et/ou décompensation d'une maladie chronique (infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, choc, etc.) qui sont des situations à risque d'acidose lactique.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/acidose-lactique-et-metformine-un-risque-evitable>

Autres faits marquants

- **Chimiothérapies à base de 5-FU ou capécitabine : la recherche d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase) est obligatoire avant tout début de traitement**

<https://ansm.sante.fr/actualites/chimiotherapies-a-base-de-5-fu-ou-capecitabine-la-recherche-dun-deficit-en-dpd-dihydropyrimidine-deshydrogenase-est-obligatoire-avant-tout-debut-de-traitement>

- **Chlorhexidine : attention au risque de réaction allergique immédiate grave**
<https://ansm.sante.fr/actualites/chlorhexidine-attention-au-risque-de-reaction-allergique-immEDIATE-grave>
- **Crizotinib : Troubles de la vision incluant un risque de perte de vision sévère et nécessité de surveillance des patients pédiatriques**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xalkori-crizotinib-troubles-de-la-vision-incluant-un-risque-de-perte-de-vision-severe-et-necessite-de-surveillance-des-patients-pediatriques>
- **Clomid (citrate de clomifène) : le traitement doit être arrêté en cas d'altération de la vision**
<https://ansm.sante.fr/actualites/clomid-citrate-de-clomifene-le-traitement-doit-etre-arrete-en-cas-dalteration-de-la-vision>
- **Finastéride 1 mg (Propecia et génériques) : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables ainsi que d'un QR code pour renvoyer vers le dossier thématique Finastéride 1mg et chute de cheveux**
<https://ansm.sante.fr/actualites/finasteride-1-mg-propecia-et-generiques-ajout-de-mentions-dalerte-sur-les-boites-pour-renforcer-linformation-sur-les-effets-indesirables>
- **Lamotrigine : attention au risque d'éruption cutanée grave en particulier au début du traitement**
<https://ansm.sante.fr/actualites/lamotrigine-attention-au-risque-deruption-cutanee-grave-en-particulier-au-debut-du-traitement>
- **Médicaments contenant du ténofovir disoproxil : l'ANSM et l'EMA demandent aux laboratoires de réduire la concentration d'une impureté (CMIC)**
<https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-contenant-du-tenofovir-disoproxil-lansm-et-lema-demandent-aux-laboratoires-de-reduire-la-concentration-dune-impurete-cmic>
- **Pralsetinib (Gavreto) : augmentation du risque de tuberculose et mesures de réduction du risque associées**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/gavreto-pralsetinib-augmentation-du-risque-de-tuberculose-et-mesures-de-reduction-du-risque-associees>
- **Traitement des varices : rappel des conduites à tenir pour réduire les risques cardiovasculaires liés à l'utilisation des sclérosants veineux (RCP/Notices et plans de gestion des risques)**
<https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-des-varices-rappel-des-conduites-a-tenir-pour-reduire-les-risques-cardiovasculaires-lies-a-lutilisation-des-sclerosants-veineux>
- **Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) : cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec-cas-dinsuffisance-hepatique-aigue-dissue-fatale>
- **L'ANSM suspend la commercialisation des produits Trex Tea, Trex Caps et Trex Plus**
<https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-suspend-la-commercialisation-des-produits-trex-tea-trex-caps-et-trex-plus>
- **Médicaments vasoconstricteurs par voie orale : l'ANSM recommande de les éviter en cas de rhume²⁴**
<https://ansm.sante.fr/actualites/en-cas-de-rhume-evitez-les-medicaments-vasoconstricteurs-par-voie-orale>

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>

Toutes nos données statistiques de pharmacovigilance (française, européenne et internationale) sont à retrouver en annexe 4, page 143.

²⁴ Lire « Médicaments vasoconstricteurs par voie orale : l'ANSM recommande de les éviter en cas de rhume », page 19.

LES ERREURS MÉDICAMENTEUSES

La pipette de Ferrostrane est à utiliser avec précaution chez les plus petits

Ferrostrane 0,68 %, sirop (féredétate de sodium) est indiqué notamment chez les bébés de faible poids en traitement curatif ou préventif d'une carence en fer.

La pipette-doseuse fournie actuellement avec le sirop Ferrostrane 0,68 % est inadaptée pour les nourrissons de faible poids car ses graduations ne permettent pas de prélever de très petits volumes.

Pour éviter tout risque d'erreur médicamenteuse, une attention particulière doit être apportée au volume prescrit, ce dernier pouvant être compris entre deux graduations de la pipette actuelle (0,7 ml/jour ou 1,3 ml/jour par exemple), voire être inférieur aux 0,5 ml de la première graduation (0,3 ml/jour).

Un surdosage en fer peut en effet occasionner des troubles digestifs tels que diarrhées, constipation, nausées, vomissements, voire hémorragies digestives. Chez le nourrisson, ces effets indésirables peuvent être particulièrement sévères.

Au cours du second semestre 2024, une pipette adaptée aux petits volumes sera fournie avec le sirop, dans un nouveau conditionnement, distinct de l'actuel. Ainsi, deux présentations distinctes de Ferrostrane 0,68 % contenant le même sirop seront disponibles :

- L'une avec la pipette actuelle graduée de 0,5 en 0,5 ml, à partir de 0,5 ml, pour la plupart des patients et la majorité des nourrissons ;
- L'autre avec une pipette aux graduations plus fines et adaptées aux petits volumes qui peuvent être prescrits chez les bébés de faible poids.

Un courrier a été adressé aux professionnels de santé concernés afin de les informer de cette situation.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/la-pipette-de-ferrostrane-est-a-utiliser-avec-precaution-chez-les-plus-petits>

MEOPA (Actynox, Antasol, Entonox, Kalinox, Oxynox, Placynox) : modification de l'étiquetage pour réduire le risque de confusion avec les bouteilles d'oxygène

Des administrations par erreur de MEOPA (mélange équimolaire composé d'oxygène et de protoxyde d'azote) ont été signalées résultant de la confusion entre les bouteilles de MEOPA et les bouteilles d'oxygène. Dans les cas les plus graves, en cas d'administration de MEOPA à la place de l'oxygène, une telle erreur peut entraîner une détresse respiratoire par désaturation.

Pour réduire ce risque, l'ANSM a demandé aux laboratoires qui commercialisent du MEOPA de modifier leurs étiquettes pour mieux les distinguer de l'oxygène médical. Ce nouvel étiquetage est déployé de manière progressive depuis début novembre 2023 :

- Le nom commercial de chacune des spécialités a été agrandi afin de couvrir une plus grande surface de la bouteille ;
- La présentation de la dénomination commune internationale (DCI) sur les bouteilles de MEOPA a été harmonisée et se présente dorénavant comme suit : protoxyde d'azote/oxygène – 50 % / 50 %.

Un document destiné aux services de soins a été mis à disposition, il présente les éléments distinctifs permettant de bien identifier les bouteilles.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/meopa-actynox-antasol-entonox-kalinox-oxynox-placynox-modification-de-letiquetage-pour-reduire-le-risque-de-confusion-avec-les-bouteilles-doxygene>

Chlorure de potassium injectable : prévenir les erreurs médicamenteuses évitables (« never events ») et renforcer l'information des professionnels de santé

L'utilisation du chlorure de potassium (KCl) injectable doit respecter des précautions d'emploi strictes : en particulier injection par perfusion intraveineuse lente, et uniquement après dilution. Une mauvaise utilisation peut faire courir un risque vital pour le patient.

Malgré une succession de mesures mises en place pour réduire les risques d'effets indésirables graves liés à une mauvaise utilisation du KCl injectable (modification de l'étiquetage des ampoules, information dans les RCP et les notices, diffusion d'une affiche de bon usage), des cas d'erreurs médicamenteuses continuent d'être remontés à l'ANSM.

De nouveaux outils complémentaires ont été conçus pour renforcer davantage cette information dans les établissements de santé. Ils rappellent les précautions à respecter lors de l'utilisation du KCl injectable : une réglette rappelant les bons réflexes d'utilisation ; une nouvelle affiche d'information, pour favoriser le bon usage, distribuée dans les services concernés ; un support de formation destiné aux professionnels de santé, exposant les messages essentiels et précisant les différentes natures d'erreurs médicamenteuses rencontrées entre 2017 et 2020.

Pour en savoir plus :

- <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/prevenir-les-erreurs-avec-le-chlorure-de-potassium-injectable>
- <https://ansm.sante.fr/actualites/renforcer-linformation-des-professionnels-de-sante-pour-une-utilisation-securisee-du-chlorure-de-potassium-kcl-injectable>

Autres faits marquants

- **Neofordex 40 mg (dexaméthasone) : attention au risque d'erreur médicamenteuse avec le nouveau comprimé sans barre de sécabilité**
<https://ansm.sante.fr/actualites/neofordex-40-mg-dexamethasone-attention-au-risque-derreur-medicamenteuse-avec-le-nouveau-comprime-sans-barre-de-secabilite>
- **Théralène: attention au risque d'erreur médicamenteuse avec la nouvelle pipette**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/attention-au-risque-derreur-medicamenteuse-de-surdose-accidentelle-avec-la-nouvelle-pipette-de-theralene>
- **Gencebok 10 mg/ml solution pour perfusion (citrate de caféine) :**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/gencebok-10-mg-ml-solution-pour-perfusion-citrate-de-cafeine-attention-au-risque-derreur-medicamenteuse>
- **Rupture de stock d'Arsenic Trioxide Accord 1 mg/ml : attention au risque d'erreur médicamenteuse en cas de remplacement par Trisenox 2 mg/ml**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/rupture-de-stock-darsenic-trioxide-accord-1-mg-ml-attention-au-risque-derreur-medicamenteuse-en-cas-de-remplacement-par-trisenox-2mg-ml>

DONNÉES 2023

- **3 075** signalements ont été rapportés à l'ANSM, dont **2 990** erreurs avérées, **32** erreurs potentielles et **53** risques d'erreurs médicamenteuses (ou erreurs latentes)
- **2 210** des signalements d'erreurs avérées sont associés à un effet indésirable (dont **744** considérés comme graves au regard des critères de la pharmacovigilance)
- **780** des signalements d'erreurs avérées n'étaient pas associés à un effet indésirable

Évolution des signalements d'erreurs médicamenteuses

2019	2020	2021	2022	2023
2 180	2 365	1 815	1 926	3 075 ²⁵

Pour en savoir plus sur la gestion des erreurs médicamenteuses :
<https://ansm.sante.fr/page/la-gestion-des-erreurs-medicamenteuses>

²⁵ Un nouveau processus de transmission de signalements reçus par les centres antipoison a été mis en place en 2023, ce qui a induit cette augmentation.

FAVORISER LE BON USAGE DU MÉDICAMENT

L'ANSM publie des recommandations pour un bon usage des antibiotiques

Les antibiotiques constituent une ressource majeure en médecine humaine et vétérinaire. Mieux les utiliser est essentiel pour préserver leur efficacité et lutter contre les mécanismes de résistance développés par les bactéries. En décembre 2023, l'ANSM a publié des recommandations à l'attention des patients, parents, et professionnels de santé, pour souligner l'importance de bien utiliser les antibiotiques. Ces recommandations ont été élaborées avec les représentants des professionnels de santé, après consultation des associations de patients.

En juin 2023, l'Agence, en lien avec EPI-PHARE, a publié un rapport sur la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020. Les données montrent que la consommation d'antibiotiques en France reste toujours trop importante (la France se place au 5^e rang des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en Europe), et qu'elle est accompagnée d'un mésusage qui favorise l'apparition de bactéries résistantes. Résultat : l'efficacité des antibiotiques est menacée. La résistance aux antibiotiques est un phénomène qui existe depuis de longues années et qui se développe de façon préoccupante dans le monde, amenant l'Organisation mondiale de la santé à alerter sur cette situation en la qualifiant de « pandémie silencieuse ».

Cette perte d'efficacité des antibiotiques peut aboutir à des impasses thérapeutiques, c'est-à-dire qu'aucun antibiotique n'est efficace pour traiter des infections.

Par conséquent, il est indispensable de renforcer les actions visant à réduire cette surconsommation. Cela permet également de limiter les pénuries, notamment lors des épidémies hivernales, et d'éviter le développement de bactéries résistantes.

Dans ce contexte, la juste prescription, comme l'utilisation à bon escient des antibiotiques, constitue un véritable partenariat gagnant/gagnant au profit de la santé de la population.

Préserver l'efficacité des antibiotiques reste une priorité et un enjeu majeur de santé publique pour les populations actuelles et les générations futures.

Pour en savoir plus :

- **Consulter les recommandations** : <https://ansm.sante.fr/actualites/recommandations-pour-le-bon-usage-des-antibiotiques>
- **Consulter le rapport sur la consommation des antibiotiques entre 2000 et 2020** : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-entre-2000-et-2020>

L'ANSM rappelle le bon usage de la kétamine

La kétamine, médicament stupéfiant indiqué en anesthésie, est utilisée depuis plusieurs années pour prendre en charge des douleurs rebelles en soins palliatifs, voire des douleurs chroniques, suivant des recommandations établies respectivement par l'ANSM et des sociétés savantes. Les propriétés psychotropes de la kétamine entraînent également son utilisation pour un usage non médical dit « récréatif ».

L'Agence surveille attentivement l'utilisation de la kétamine, notamment en lien avec les centres de pharmacovigilance (CRPV) et les centres d'addictovigilance (CEIP-A). Depuis plusieurs années, une augmentation globale du recours aux médicaments à base de kétamine est observée en utilisation prolongée pour le traitement des douleurs chroniques (usage hors autorisation de mise sur le marché, non validé par des recommandations), dont la fibromyalgie. Une augmentation de la consommation illégale de kétamine, utilisée comme produit festif ou dans le cadre de chemsex, a également été observée par les CEIP-A.

Des complications graves, consécutives à l'administration de kétamine, sont régulièrement signalées, dans un cadre médical ou non médical. Il s'agit d'atteintes graves du foie, des voies biliaires et urologiques avec un retentissement possible sur les reins. Elles résultent le plus souvent d'une utilisation prolongée et/ou répétée, qui peut également provoquer une dépendance.

Par ailleurs, des signalements d'erreurs médicamenteuses, par confusion entre les différents dosages des médicaments à base de kétamine, sont régulièrement rapportés.

Dans ce contexte, l'ANSM a rappelé les précautions à prendre, notamment lorsque la kétamine est utilisée de manière prolongée pour traiter des douleurs rebelles ou chroniques :

- Respecter les posologies recommandées et ne pas prescrire ou administrer la kétamine de façon prolongée ;
- Surveiller régulièrement les fonctions hépatique et rénale, ainsi que la cytologie urinaire ;
- Surveiller l'apparition de sang dans les urines ou de douleurs pelviennes, qui constituent des signes d'appel d'une atteinte du tractus urinaire ;
- Envisager l'arrêt du traitement en cas de perturbation du bilan hépatique ou uro-néphrologique, avec l'aide, si besoin, d'un addictologue.

Et dans le cas de dépendance, la nécessité de consulter des spécialistes en addictologie (CSAPA, CAARUD, etc.).

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-rappelle-le-bon-usage-de-la-ketamine>

Autres faits marquants

- **Favoriser le bon usage des médicaments : lancement d'une campagne d'information et de sensibilisation²⁶**
<https://ansm.sante.fr/page/les-medicaments-et-moi>
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves : rappel des règles de bon usage**
<https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
- **Collyres mydriatiques : comment limiter la survenue des effets indésirables chez les enfants ?**
<https://ansm.sante.fr/actualites/comment-limiter-la-survenue-des-effets-indesirables-des-collyres-mydriatiques-chez-les-enfants>
- **Médicaments à base de miansérine : rappel du bon usage et des risques d'effets indésirables graves, notamment chez les patients âgés**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-a-base-de-mianserine-rappel-du-bon-usage-et-des-risques-deffets-indesirables-graves-notamment-chez-les-patients-ages>
- **Prise en charge par colchicine de la goutte : une nouvelle posologie plus faible et un message d'alerte sur les boîtes pour réduire le risque de surdosage**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/prise-en-charge-par-colchicine-de-la-goutte-une-nouvelle-posologie-plus-faible-et-un-message-dalerte-sur-les-boites-pour-reduire-le-risque-de-surdosage>

²⁶ Lire « *Les médicaments ne sont pas des produits ordinaires, ne les prenons pas à la légère* : l'ANSM déploie une campagne d'information et de sensibilisation pour favoriser le bon usage des médicaments », page 18.

Comprendre la balance bénéfique/risque

Un médicament, prescrit sur ordonnance ou non, contient une ou plusieurs substances actives, qui agissent sur l'organisme. Ces substances ont des effets bénéfiques attendus : diagnostiquer, prévenir, soigner, guérir. Elles peuvent également provoquer des effets indésirables. Tout médicament présente ainsi des bénéfices et des risques : on parle alors de « balance bénéfique/risque ».

La balance bénéfique/risque est évaluée par les autorités sanitaires avant la mise sur le marché d'un médicament, et tout au long de son cycle de vie, via la surveillance des effets indésirables. Cette balance est évaluée pour une indication précise, pour une population donnée, et des conditions d'utilisation précises (dosage, fréquence, etc.). Le bon usage du médicament correspond au respect de ce cadre d'utilisation, qui garantit que la balance bénéfique/risque du médicament est favorable.

Explications en vidéo par Isabelle Yoldjian, directrice de la direction médicale 1 :
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament>

LA SURVEILLANCE DE L'USAGE NON CONFORME

Ozempic (sémaglutide) : des indications thérapeutiques pour le traitement du diabète de type 2

Ozempic (sémaglutide) est un médicament indiqué dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, disponible uniquement sur ordonnance. Des remontées de terrain font état d'usages détournés, chez des personnes non diabétiques, dans un objectif de perte de poids, ce qui pourrait accentuer, des tensions d'approvisionnement privant les patients qui en ont besoin de ce traitement essentiel.

Dans ce contexte, l'ANSM et la Cnam ont mis en place une surveillance active de son utilisation par le suivi des données de vente et de remboursement issues du système national des données de santé (SNDS), des signalements d'usage non conforme et des déclarations d'effets indésirables aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Régulièrement, l'ANSM et la Cnam réunissent des représentants des associations de patients (FFD, FAS) et des professionnels de santé (CMG, CNOM, CNOP, CNP, FFN, SFD, USPO, FSPF) pour échanger sur le sujet et leur partager les actions mises en œuvre.

En parallèle, l'ANSM a été avertie de fortes tensions d'approvisionnement sur la classe des analogues de GLP-1 (aGLP-1), dues à une augmentation importante de la demande mondiale et des capacités de production qui atteignent leurs limites. Les médicaments concernés en France sont l'Ozempic (sémaglutide) ainsi que le Trulicity (dulaglutide). Ces tensions, qui ont débuté à l'automne 2022, se sont poursuivies durant toute l'année 2023.

Afin que les patients concernés puissent continuer à bénéficier d'un traitement adapté, l'ANSM a élaboré des recommandations pour les médecins prescripteurs, en concertation avec la Société francophone du diabète (SFD) et la Fédération française des diabétiques (FFD). Ces recommandations évoluent en fonction de la situation.

Enfin, **un comité scientifique temporaire, Analyse de l'usage des analogues GLP-1**, a été créé en décembre 2023 et dont l'objectif est notamment de :

- Dresser un état des lieux de l'utilisation des analogues du GLP-1, que ce soit dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou en dehors de leur AMM ;
- Déterminer les risques associés à la prise de ces médicaments ;
- Élaborer des recommandations pour leur utilisation en cas de difficulté d'approvisionnement.

Pour en savoir plus :

- <https://ansm.sante.fr/actualites/ozempic-semaglutide-un-medicament-a-utiliser-uniquement-dans-le-traitement-du-diabete-de-type-2>
- **sur la conduite à tenir lors des tensions d'approvisionnement :**
<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>
- **sur la création du comité scientifique temporaire :**
<https://ansm.sante.fr/actualites/creation-dun-comite-scientifique-temporaire-pour-analyser-lusage-des-analogues-du-glp-1>

Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalés : rappel des restrictions d'utilisation

Les fluoroquinolones sont une classe d'antibiotiques qui peuvent être utilisés lors d'infections bactériennes graves. Comme tout médicament, ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables.

Compte tenu de la gravité de certains de ces effets, comme une atteinte du système nerveux (neuropathies périphériques), des troubles neuropsychiatriques, une affection du système musculosquelettique (douleurs et gonflements au niveau des articulations, inflammation voire rupture des tendons, douleurs et/ou faiblesse au niveau des muscles), et de leur caractère durable dans le temps, invalidant et potentiellement irréversible, ces médicaments ne doivent être prescrits que dans leurs indications validées, et après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques pour chaque patient.

En juin 2023, l'ANSM a fait un rappel auprès des professionnels de santé et des sociétés savantes mais également des associations de patients, sur les restrictions d'utilisation des antibiotiques de la famille des fluoroquinolones. En effet, les données d'une étude récente menée par l'EMA suggèrent que les fluoroquinolones continuent d'être prescrites en dehors des utilisations recommandées.

Les fluoroquinolones administrées par voie systémique et inhalées ne doivent pas être prescrites :

- Chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves avec un antibiotique de la famille des quinolones ou des fluoroquinolones ;
- Pour traiter des infections non sévères ou spontanément résolutive (telles que pharyngite, angine et bronchite aiguë) ;
- Pour traiter des infections de sévérité légère à modérée (notamment cystite non compliquée, exacerbation aiguë de bronchite chronique et de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), rhino-sinusite bactérienne aiguë et otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections ne soient jugés inappropriés ;
- Pour traiter des infections non bactériennes, par exemple la prostatite (chronique) non bactérienne ;
- Pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses.

Un courrier a été adressé à tous les professionnels de santé.

Par ailleurs, afin de renforcer l'information des patients sur les effets indésirables des fluoroquinolones et sur la conduite à tenir en présence de symptômes évocateurs de tels effets, l'ANSM fait modifier les AMM de toutes les fluoroquinolones afin qu'un message d'alerte soit apposé sur les boîtes de ces médicaments. Il est associé à un QR code renvoyant vers le dossier thématique mis à disposition sur notre site internet en octobre 2022. Ce message d'alerte, apposé sur toutes les boîtes distribuées depuis décembre 2023, a été élaboré en lien avec les professionnels de santé et les associations de patients et de victimes.

ATTENTION

Ce médicament peut entraîner des effets indésirables parfois graves et invalidants qui nécessitent de contacter rapidement un médecin ou un pharmacien. Pour en savoir plus consultez la notice et flashez ce QR code



Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/fluoroquinolones>

DONNÉES 2023

- Un total de **125 signalements d'usage non conforme (UNC)** ont été rapportés, parmi lesquels **54** 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 **50 %** d'entre elles
- **24 %** des situations étaient en cours d'évaluation et dans **26 %** des cas, il a été considéré qu'aucune mesure n'était nécessaire

LA PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE

Étude sur l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires graves avec les vaccins bivalents à ARNm contre le Covid-19 comparativement aux vaccins monovalents

Dans le cadre du dispositif de surveillance renforcée des vaccins contre le Covid-19, EPI-PHARE a réalisé une nouvelle étude de pharmaco-épidémiologie pour évaluer le surrisque de survenue d'un événement cardiovasculaire grave (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et hémorragique, ou embolie pulmonaire) chez les personnes âgées de 50 ans ou plus, qui ont reçu en rappel l'un des vaccins bivalents à ARNm Comirnaty, par rapport aux personnes qui ont reçu le vaccin monovalent à ARNm Comirnaty.

Depuis fin 2022, en France, trois vaccins à ARNm développés par les laboratoires Pfizer/BioNtech peuvent être utilisés en rappel chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant précédemment reçu au moins une primo-vaccination contre le Covid-19 :

- Un vaccin monovalent ciblant uniquement le SARS-CoV-2 original ;
- Un vaccin bivalent ciblant le SARS-CoV-2 original et le sous-lignage Omicron BA.1 ;
- Un vaccin bivalent ciblant le SARS-CoV-2 original et les sous-variants BA.4 et BA.5.

En janvier 2023, la Food and Drug Administration (FDA) et le Vaccine Safety Datalink des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nord-américains avaient annoncé qu'il existait peut-être un risque augmenté d'AVC ischémique dans les 21 jours suivant l'administration du vaccin Comirnaty bivalent chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Sur la base de ce signal, EPI-PHARE a réalisé une étude de pharmaco-épidémiologie, menée à partir des données du Système national des données de santé (SNDS), dont l'objectif était d'évaluer si le risque de survenue des événements cardiovasculaires graves était différent chez les personnes âgées de 50 ans ou plus selon qu'elles avaient reçu une dose de rappel avec le vaccin Comirnaty bivalent ou avec le vaccin Comirnaty monovalent.

Entre le 6 octobre et le 9 novembre 2022, en France, 1 148 036 personnes âgées de 50 ans et plus avaient reçu une dose de rappel avec le vaccin Comirnaty monovalent ou l'un des vaccins Comirnaty bivalents.

Les résultats de cette étude, publiés dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) en mars 2023, ne montrent aucune augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'accident vasculaire cérébral hémorragique, d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire, ni des quatre événements combinés, dans les 21 jours suivant l'administration d'un vaccin bivalent Comirnaty en comparaison avec l'administration du vaccin monovalent.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/epi-phare-publie-dans-le-nejm-les-resultats-dune-etude-qui-montre-que-ny-a-pas-daugmentation-du-risque-devenement-cardiovasculaire-grave-avec-les-vaccins-bivalents-contre-le-covid-19>
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/nejm-vaccins-bivalents/>

Les stérilets contenant le plus d'hormone présenteraient davantage de risque de troubles dépressifs

Comme pour toutes les contraceptions hormonales, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin (DIU, aussi appelé stérilet) au lévonorgestrel peut être associée à un risque faible de dépression ou de troubles de l'humeur (humeur dépressive).

Afin d'évaluer si ces risques dépendent du dosage en lévonorgestrel, EPI-PHARE a étudié la consommation de psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques) dans les deux ans suivant la pose du DIU, dosé soit à 52 mg, soit à 19,5 mg de lévonorgestrel.

Les résultats de cette étude de pharmaco-épidémiologie, menée sur les données de remboursement de l'Assurance Maladie (SNDS) et publiée dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA),

montrent que les femmes ont un risque très légèrement augmenté d'utilisation d'antidépresseurs dans les deux années suivant la pose d'un DIU avec un dosage plus élevé en lévonorgestrel (52 mg) par rapport à un DIU moins dosé en progestatif. En revanche, l'étude n'a pas montré d'augmentation du recours aux anxiolytiques ou hypnotiques.

Cette étude est la première à montrer un risque de troubles dépressifs dépendant de la dose de lévonorgestrel contenue dans le DIU. Ce risque est faible et reste à préciser.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/les-sterilets-contenant-le-plus-dhormone-presenteraient-davantage-de-risque-de-troubles-depressifs>
<https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/association-entre-dispositifs-intra-uterins-au-levonorgestrel-et-lusage-ulterieur-de-psychotropes-en-france/>

Autres faits marquants

- **Les doses de rappel des vaccins monovalents à ARNm sont efficaces contre le risque d'hospitalisation pour Covid-19 en cas d'infection par les sous variants Omicron BA.4 et BA.5**
<https://ansm.sante.fr/actualites/les-doses-de-rappel-des-vaccins-monovalents-a-arnm-sont-efficaces-contre-le-risque-dhospitalisation-pour-covid-19-en-cas-dinfection-par-les-sous-variants-omicron-ba-4-et-ba-5>
- **Progestatifs et méningiome : pas d'augmentation du risque avec les DIU au lévonorgestrel mais confirmation du risque pour 3 nouvelles substances**
<https://ansm.sante.fr/actualites/progestatifs-et-meningiome-pas-daugmentation-du-risque-avec-les-diu-au-levonorgestrel-mais-confirmation-du-risque-pour-3-nouvelles-substances>
- **Les vaccins à ARNm n'augmentent pas le risque de syndrome de Guillain-Barré, à la différence des vaccins à vecteur adénoviral**
<https://www.epi-phare.fr/actualites/communiquede-presse-11-10-2023/>

DONNÉES 2023

- **4 rapports publiés** sur le site internet d'EPI-PHARE
- **27 articles publiés** dans des revues internationales à comité de lecture²⁷

Pour en savoir plus sur la pharmaco-épidémiologie :
<https://www.epi-phare.fr/>

²⁷ Voir la liste complète en annexe 2, page 132.

LA SURVEILLANCE RENFORCÉE DES MÉDICAMENTS

Campagne de vaccination contre les virus HPV : l'ANSM déploie un dispositif de surveillance renforcée

Les infections à papillomavirus humains (HPV) sont parmi les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles, contractées généralement au tout début de la vie sexuelle. Elles touchent la moitié des jeunes entre 15 et 24 ans, et 80% des femmes et des hommes seront exposés à ces virus au cours de leur vie. Ces infections peuvent être à l'origine de certains cancers, comme ceux du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus, du pénis et de la sphère ORL (notamment des cancers de la gorge). Le vaccin est très efficace dans la prévention des infections HPV puisqu'il permet de prévenir jusqu'à 90% des infections HPV à l'origine de cancers. Les hommes, comme les femmes, peuvent être vaccinés pour prévenir les cancers liés à ces infections.

Une campagne nationale de vaccination contre les papillomavirus a débuté, à l'automne 2023, dans les collèges, pour améliorer la couverture vaccinale des filles et des garçons avec le vaccin Gardasil 9.

Dans ce contexte, l'ANSM a mis en place un dispositif de surveillance renforcée qui complète celui déjà en place depuis 2006 et le début de l'utilisation des vaccins HPV en France. Ce dispositif, en lien avec le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et EPI-PHARE, repose notamment sur le recueil et l'analyse en continu des effets indésirables déclarés par des professionnels de santé et des patients aux systèmes national et européen de pharmacovigilance.

Une vigilance particulière est portée sur les effets indésirables graves et inattendus (non listés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou la notice) et certaines maladies auto-immunes d'intérêt, bien que, à ce jour, les données n'ont pas identifié de surrisque.

Depuis octobre 2023, l'ANSM publie chaque mois les chiffres clés des déclarations d'effets indésirables de la vaccination et les éventuels signaux potentiels identifiés. De plus, deux synthèses périodiques issues de l'enquête de pharmacovigilance seront publiées à l'issue des première et seconde phases de vaccination (au printemps 2024 et à l'été 2024), et un rapport détaillé de pharmacovigilance sera publié à l'automne 2024.

Données au 31 décembre 2023

Depuis le 14 septembre 2023, 58 cas d'événements indésirables ont été déclarés après une vaccination par Gardasil 9, dont 36 liés à une vaccination effectuée dans le cadre de la campagne, alors que, selon des remontées provisoires et parcellaires des agences régionales de santé, un peu plus de 92 000 élèves ont été vaccinés dans les collèges au 23 décembre 2023.

À ce jour, l'analyse en continu des événements indésirables déclarés n'identifie pas de signal de sécurité.

L'ANSM rappelle qu'en raison d'un risque de malaise, les personnes vaccinées doivent être surveillées attentivement pendant 15 minutes après l'injection et rester allongées (sur des tapis de sol ou des couvertures) ou assises par terre, adossées à un mur dans un espace dégagé, pour éviter toute blessure qui pourrait survenir après une chute.

Aucun signal spécifique n'a été identifié sur la période écoulée.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccins-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains-hpv>

Campagne nationale de vaccination contre le Covid-19 : que retenir du dispositif de surveillance renforcée ?

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre le Covid-19, qui a débuté le 27 décembre 2020, l'ANSM avait mis en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée en lien avec le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE.

Ce dispositif constituait un enjeu majeur de santé publique. Il a permis de garantir l'efficacité des vaccins dans la population vaccinée et d'identifier les effets indésirables qui n'auraient pas été observés lors des essais cliniques.

Plus de trois ans après le lancement de la campagne et près de 157 000 000 d'injections, la surveillance mise en place ainsi que les données internationales confirment que les vaccins contre le Covid-19 sont sûrs et efficaces.

À retenir :

- L'efficacité contre les formes graves de Covid-19 est de l'ordre de 90 %, ce qui signifie que les personnes vaccinées ont 9 fois moins de risque d'être hospitalisées ou de décéder du Covid-19 que les personnes non vaccinées ;
- L'efficacité de la première dose de rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour Covid-19 est de 83 % ;
- La majorité des effets indésirables déclarés sont connus et non graves ;
- Les études de pharmaco-épidémiologie conduites par EPI-PHARE attestent de l'impact majeur de la vaccination pour protéger des formes graves de la maladie. Ces études, conduites sur l'ensemble de la population française, ont permis de confirmer l'efficacité observée dans les essais cliniques qui avaient inclus des dizaines de milliers de personnes. Des études internationales témoignent également de leur efficacité.

La surveillance mise en place par l'ANSM montre que la majorité des effets indésirables déclarés ne sont pas graves et avaient été observés lors des essais cliniques. Elle a aussi permis d'identifier des effets indésirables rares, tels que les myocardites et péricardites avec les vaccins à ARNm et les thromboses atypiques avec les vaccins à vecteur adénoviral. Les nouveaux effets indésirables identifiés grâce à cette surveillance ne remettent pas en cause le profil de sécurité des vaccins.

Ces nouvelles données ont en revanche permis aux autorités sanitaires de faire évoluer les recommandations au fil de la campagne nationale de vaccination.

Sur la base des données internationales, dont les informations issues de cette surveillance, l'Agence européenne du médicament (EMA) a pérennisé les autorisations de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) des vaccins Comirnaty, Jcovden, Nuvaxovid, Spikevax et Vaxzevria en AMM « standard ».

Dans ce contexte, le dispositif de surveillance renforcée a évolué. Ces vaccins sont désormais surveillés à travers une analyse en continu des cas marquants par les experts des CRPV et de l'Agence. La surveillance de l'ANSM continue également, en s'appuyant à présent sur son comité scientifique permanent Pharmaco-surveillance et bon usage pour l'analyse collégiale des éventuels nouveaux signaux potentiels de sécurité détectés.

Si un signal de sécurité est validé, des mesures adaptées à la nature et au niveau du risque seront mises en place, en lien avec l'EMA, afin de prévenir ou de réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins>

Prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial

Beyfortus (nirsévimab) est indiqué chez les nouveau-nés et les nourrissons dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) au cours de leur première saison de circulation du VRS. Beyfortus dispose d'une AMM depuis le 30 octobre 2022. Il a été mis à disposition en France depuis mi-septembre 2023.

Une enquête de pharmacovigilance a été mise en place pour surveiller les effets indésirables de Beyfortus (nirsévimab) déjà connus et, le cas échéant, de détecter de nouveaux effets indésirables non identifiés dans les essais cliniques. Dans ce cadre, si un signal de sécurité était validé, des mesures adaptées à la nature du risque seraient mises en place, en lien avec l'Agence européenne du médicament, afin de prévenir ou de réduire la probabilité de survenue du risque chez les nouveau-nés et nourrissons traités.

Pour en savoir plus sur la surveillance renforcée des médicaments :

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

LA SURVEILLANCE DE LA COUVERTURE DES BESOINS SANITAIRES DES PATIENTS

LA SÉCURISATION DE L'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE MAJEUR

Eldisine (vindésine) : conduite à tenir dans un contexte de rupture d'approvisionnement

La vindésine est un médicament utilisé dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, les lymphomes non hodgkiniens et les neuroblastomes.

En juillet 2023, le laboratoire EG LABO a informé l'ANSM d'un risque de rupture d'approvisionnement en Eldisine en raison de l'identification d'une non-conformité sur deux lots de substance active. La remise à disposition, initialement annoncée pour octobre 2023, a été reportée à plusieurs reprises par le laboratoire, ses mesures envisagées pour remettre le produit à disposition n'ayant pu aboutir.

L'ANSM a ainsi saisi l'INCa, début novembre 2023, pour définir, avec des experts, en urgence, les alternatives thérapeutiques à la vindésine, et les critères de priorisation des indications. Leur avis a été publié en décembre 2024.

Pour en savoir plus et consulter l'avis des experts sur les alternatives au traitement par vindésine : <https://ansm.sante.fr/actualites/eldisine-vindesine-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-rupture-dapprovisionnement>

Autres faits marquants

- **Lutte contre les pénuries de médicaments : l'ANSM active son plan hivernal 2023-2024**²⁸
<https://ansm.sante.fr/actualites/lutte-contre-les-penuries-de-medicaments-lansm-active-son-plan-hivernal-2023-2024>
- **Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1**²⁹
<https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-conduite-a-tenir-pour-la-prescription-des-analogues-de-glp1>
- **Tensions d'approvisionnement en Corgard 80 mg (nadolol) : allègement des conditions de délivrance**
<https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-corgard-80-mg-nadolol-ce-medicament-doit-etre-reserve-a-certains-patients-atteints-de-troubles-du-rythme-dorigine-genetique>
- **Tensions d'approvisionnement sur les auto-injecteurs d'adrénaline (Emerade, Anapen, Epipen et Jext) : recommandations pour les patients et les médecins**
<https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-sur-les-auto-injecteurs-dadrenaline-emerade-anapen-epipen-et-jext>
- **Difficultés d'approvisionnement en corticoïdes (prednisone et prednisolone) : recommandation pour les pharmaciens**
<https://ansm.sante.fr/actualites/difficultes-dapprovisionnement-en-corticoides-prednisone-et-prednisolone-lansm-publie-une-recommandation-pour-les-pharmaciens>
- **Flécaïnide à libération prolongée : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement**
<https://ansm.sante.fr/actualites/flecainide-a-liberation-prolongee-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-tensions-dapprovisionnement>

²⁸ Lire « Lutte contre les pénuries de médicaments : l'ANSM active son plan hivernal 2023-2024 », page 34.

²⁹ Lire « Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement : conduite à tenir pour la prescription des analogues de GLP1 », page 45.

- **Arrêt de commercialisation d'Integrilin : recommandations pour les professionnels de santé**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/arret-de-commercialisation-dintegrilin-recommandations-de-lansm>

DONNÉES 2023

Évolution des signalements de risques de ruptures et ruptures de stock	2018	2019	2020	2021	2022	2023
	871	1 504	2 446	2 160	3 761	4 925

Nos données sur l'évolution des signalements de risques de ruptures et de ruptures de stock par classe thérapeutique sont à retrouver en annexe 4 page 142.

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

L'ANSM réalise aussi le traitement et l'évaluation de l'ensemble des signalements de défauts qualité des médicaments qui lui sont transmis par les laboratoires pharmaceutiques. Ces défauts qualité peuvent notamment survenir lors de la fabrication des médicaments et/ou des substances actives.

Faits marquants

- **Une ampoule de Clopixol Depot dans une boîte de Fluanxol LP 100 mg/1 ml**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/fluanxol-lp-100-mg-1-ml-solution-injectable-im-lundbeck-sas>
- **Flacons d'eau PPI présents dans certains médicaments dérivés du sang (MDS)**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ne-pas-utiliser-les-flacons-deau-ppi-100-ml-et-200-ml-presents-dans-certains-medicaments-derives-du-sang-mds>
- **Naprosyne 1000 mg : rappel de lots suite à l'identification d'une erreur de transcription en braille du dosage sur la boîte**
<https://ansm.sante.fr/actualites/naprosyne-1000-mg-rappel-de-lots>
- **Rixubis 500 UI, 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI de nonacog gamma en traitement et prévention des hémorragies hémophilie B : remplacement de certains dispositifs de reconstitution en raison d'un défaut qualité**
<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/remplacement-du-dispositif-de-reconstitution-contenu-dans-certaines-boites-de-rixubis-500-ui-1000-ui-2000-ui-3000-ui-de-nonacog-gamma>

DONNÉES 2023

- **1 968** signalements en 2023
- **25 %** ont fait l'objet d'une investigation approfondie
- **34** rappels de lots ont été réalisés

Évolution du nombre de signalements de défauts qualité	Nombre de signalements	Nombre de rappels de lots
2019	2 102	70
2020	1 854	62
2021	1 798	46
2022	1 890	33
2023	1 968	34

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

Publicité auprès du grand public et réseaux sociaux

L'année 2023 a été marquée par la promulgation de la **loi du 9 juin 2023** visant à encadrer l'influence commerciale et à lutter contre les dérives des influenceurs sur les réseaux sociaux, dite « **loi influenceurs** », dont les dispositions prévoient notamment l'impossibilité pour ces derniers de promouvoir les médicaments sur les réseaux sociaux.

En effet, en application de cette loi et des articles L.5122-2 et R.5122-4 du Code de la santé publique, un contenu sponsorisé en faveur d'un médicament sur les réseaux sociaux ne peut émaner « de scientifiques, de professionnels de santé ou de personnes qui, bien que n'étant ni des scientifiques ni des professionnels de santé, peuvent, par leur notoriété, inciter à la consommation du médicament concerné ».

Consulter le texte législatif : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047663185>

En parallèle, au regard de l'augmentation significative des demandes de visas de publicité à destination du grand public (visas GP) pour des supports destinés à être diffusés sur les réseaux sociaux, l'ANSM a diffusé auprès des organisations professionnelles représentant les industries de santé des préconisations concernant la présentation de ces supports.

Celles-ci visent notamment à s'assurer que le caractère promotionnel de la publication soit perçu immédiatement par le public.

Consulter le compte-rendu du groupe de travail Publicité du comité d'interface : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-dinterface-avec-les-representants-des-industries-du-medicament-groupe-de-travail-publicite-information-communication-1>

Publicité à destination des professionnels : arrêt du dispositif alternatif permettant la diffusion de guides de bon usage pour les vaccins et médicaments indiqués dans le Covid-19

Au vu de l'évolutivité permanente et rapide de l'épidémiologie, des données de sécurité, ainsi que des stratégies thérapeutiques des vaccins et médicaments indiqués dans le Covid-19 pendant la phase pandémique, la diffusion de publicité était incompatible avec l'obligation de diffuser auprès des professionnels de santé une information exacte et à jour.

Un dispositif alternatif permettant la diffusion de guides d'information et de bon usage diffusés sous l'autorité de l'ANSM, selon une trame prédéfinie, a été mis en place en avril 2022.

À compter de juillet 2023, l'ANSM a considéré que la situation épidémiologique ainsi que les conditions d'utilisation des traitements et vaccins précités, stabilisées, étaient compatibles avec une activité de promotion et la diffusion de documents publicitaires en faveur de ces spécialités.

Des demandes de visas de publicité à destination des professionnels de santé (visas PM) ont ainsi pu être déposées par les laboratoires à partir de la période de dépôt de juillet 2023 (du 06/07 au 27/07).

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vos-demarches-durant-la-pandemie/covid-19-communications-pour-le-bon-usage-des-vaccins-et-des-medicaments-indiques-dans-la-covid-19>

DONNÉES 2023

En 2023, les laboratoires ont déposé auprès de l'ANSM :

- **9 986 demandes de visas de publicités destinées aux professionnels de santé (visa PM)** soit une **hausse de 5,7 %** par rapport à l'année 2022 (9 440 demandes).
Parmi ces demandes :
 - 875 (8,8 %) ont fait l'objet de demandes de corrections ;
 - 436 (4,4 %) ont fait l'objet d'un refus de visa.Soit un taux d'intervention global de 13,1 %.
- **1 207 demandes de visas de publicités destinées au grand public (visa GP)** soit une hausse de 18,1 % par rapport à l'année 2022 (1 022 demandes).
Parmi ces demandes :
 - 488 (40,4 %) ont fait l'objet de demandes de corrections ;
 - 136 (11,3 %) ont fait l'objet d'un refus.Soit un taux d'intervention global de de 51,7%.

Au total, **11 193 demandes de visas** (GP et PM confondus) ont été déposées.

Il a été observé, sur une période de 5 ans – en excluant les années 2020 et 2021 en raison de mesures exceptionnelles liées à la pandémie de Covid19 –, une **hausse régulière du nombre de demandes de visas de publicité (+ 14 % par rapport à l'année 2017)** et ce malgré l'actualisation, en 2019 et 2022, de recommandations visant à les réduire.

Pour en savoir plus sur le contrôle de la publicité des médicaments :
<https://ansm.sante.fr/page/le-controle-de-la-publicite-des-medicaments>

MÉDICAMENTS ET GROSSESSE

Antiépileptiques et grossesse : mieux connaître les risques pour l'enfant à naître

Après un premier rapport publié en 2019, l'ANSM a réalisé une nouvelle revue des données sur la prise d'antiépileptiques pendant la grossesse et les principaux risques que peuvent représenter ces médicaments pour l'enfant à naître : les risques malformatifs et les risques de troubles neurodéveloppementaux. Ce rapport permet de classer les antiépileptiques en fonction du niveau de risque de malformations majeures et de troubles neurodéveloppementaux.

Que retenir de ce rapport ?

- Cette mise à jour confirme le niveau de risque déjà connu du valproate, que ce soit le risque malformatif ou celui de troubles neurodéveloppementaux en cas de prise par la mère au cours de la grossesse ;
- Le risque de malformation majeure associé à la prise de prégabaline est confirmé ;
- L'augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux est identifiée pour le topiramate et possiblement pour la carbamazépine.

En parallèle, pour faciliter la compréhension du rapport, une fiche d'information, à utiliser dans le cadre d'un dialogue prescripteur/patiente, a été conçue.

Pour consulter le rapport et la fiche d'information : <https://ansm.sante.fr/actualites/antiepileptiques-et-grossesse-mieux-connaître-les-risques-pour-lenfant-a-naître>

Suite aux nouvelles données disponibles, l'ANSM a engagé plusieurs actions aux niveaux national et européen pour sécuriser l'utilisation des antiépileptiques :

- **Topiramate (Epitomax et génériques) : modification des conditions de prescription et de délivrance pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes**

Afin de limiter l'exposition au topiramate pendant la grossesse, en raison des risques récemment mis en évidence de troubles neurodéveloppementaux pour l'enfant à naître, en sus des risques malformatifs déjà connus, les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des médicaments à base de topiramate ont été modifiées.

Chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer, la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux neurologues et pédiatres. Elle doit s'accompagner du recueil de l'accord de soins de la patiente (ou de son représentant légal) par ces médecins après information complète de la patiente.

La dispensation en pharmacie est également 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.

En parallèle, et à la demande de l'ANSM, l'ensemble des données disponibles a été examiné au niveau européen afin de réévaluer la balance bénéfice/risque de ces médicaments chez les patientes. À la suite de cette réévaluation, l'EMA a décidé de contre-indiquer les médicaments à base de topiramate dans le traitement de l'épilepsie chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraception efficace, et chez les femmes enceintes, sauf exceptionnellement, en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Le topiramate était déjà contre-indiqué dans la migraine chez la femme enceinte et chez celle en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive hautement efficace.

Pour en savoir plus : <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>
<https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-epitomax-et-generiques-et-troubles-neurodeveloppementaux-mise-en-place-de-mesures-en-europe-pour-limiter-lutilisation-pendant-la-grossesse>

- **Carbamazépine : modification des conditions de prescription et de délivrance pour les filles, adolescentes, femmes en âge d'avoir des enfants et femmes enceintes**

En raison de la persistance d'un nombre important de grossesses exposées à la carbamazépine, l'ANSM a souhaité modifier les conditions de prescription et de délivrance (CPD) de ces médicaments en proposant de mettre en place une attestation annuelle d'information partagée. Cette attestation serait cosignée par le prescripteur et la patiente une fois par an, et sa présentation au pharmacien conditionnerait la dispensation de la carbamazépine.

Ce projet est élaboré avec des représentants de professionnels de santé et d'associations de patients afin d'assurer l'information complète des patientes et des prescripteurs sur les risques liés à l'utilisation de ce médicament.

Une phase contradictoire avec les laboratoires concernés a débuté en octobre 2023.

Par ailleurs, une analyse des données récentes issues de la littérature scientifique suggère une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux, dont la caractérisation ne peut être établie à ce jour, chez les enfants exposés à la carbamazépine pendant la grossesse. Aussi, l'ANSM a demandé, en octobre 2023, une évaluation au niveau européen de ces nouvelles données. Cette évaluation n'a toutefois pas été retenue par le pays rapporteur.

Valproate : évaluation européenne du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les mois précédant la conception

Les résultats d'une étude, demandée aux laboratoires pharmaceutiques dans le cadre de la surveillance au niveau européen des médicaments contenant du valproate et ses dérivés, suggèrent une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les trois mois précédant la conception. Cette étude présente des limites et des données complémentaires ont été demandées aux laboratoires par l'EMA.

Dès connaissance des résultats de cette étude, l'ANSM a adressé une lettre d'information à l'ensemble des professionnels de santé concernés pour les alerter sur ce risque potentiel. Une fiche d'information pour les patients a également été mise à disposition sur le site de l'Agence afin d'être remise aux patients lors de la prescription ou de la délivrance d'une spécialité à base de valproate ou d'un de ses dérivés.

En parallèle, l'ANSM a demandé aux laboratoires commercialisant ces médicaments qu'ils soumettent une demande de modification de leurs autorisations de mise sur le marché afin que ce risque potentiel figure dans le résumé des caractéristiques du produit et dans les notices de ces médicaments. L'ANSM leur a également demandé de soumettre des documents complémentaires afin d'informer au mieux les patients et les professionnels de santé sur ce risque et sur la conduite à tenir afin de le réduire.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/evaluation-europeenne-du-risque-potentiel-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-par-valproate-dans-les-mois-precedant-la-conception>

Autres faits marquants

- **Traitement de l'acné sévère : mieux faire connaître les risques associés à l'isotrétinoïne orale, un dossier dédié et des vidéos pédagogiques accessibles sur le site de l'ANSM via un QR code présent sur les cartes-patientes, les brochures, et les boîtes de médicament**

<https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-de-lacne-severe-mieux-faire-connaître-les-risques-associes-a-lisotretinoine-orale>

- **Réévaluation du pictogramme figurant sur le conditionnement extérieur des médicaments tératogènes ou fœtotoxiques : création d'un comité scientifique temporaire**

<https://ansm.sante.fr/actualites/evolution-du-pictogramme-grossesse-creation-dun-comite-scientifique-temporaire>

DONNÉES 2023

- **130** demandes d'évaluation portant sur la modification de la rubrique 4.6 (grossesse, allaitement, fertilité) et/ou 5.3 (non clinique - reprotoxicité) des RCP et notices
- **52** signaux potentiels transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance, dont 21 ont nécessité des actions ou des mesures
- **16** signaux potentiels issus de la littérature détectés et évalués, dont 11 font l'objet d'un suivi spécifique.
- **30** analyses de plans d'investigation pédiatrique
- **61** demandes d'évaluation de dossiers d'AMM
- **11** 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

L'ANSM classe l'hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés sur la liste des stupéfiants

Le HHC et ses dérivés sont obtenus par synthèse chimique à partir de cannabinoïdes naturels produisant des effets psychotropes comparables à ceux ressentis lors de la consommation de THC. Vendu notamment sur Internet et dans des boutiques de CBD, le HHC se présente sous forme d'huile, de résine, d'herbe à fumer, de spray, de *gummies* (confiseries), d'e-liquide, de gelée, etc. La concentration de HHC dans ces produits est variable et peut atteindre jusqu'à 99 %, selon les formes et les marques.

La consommation de HHC ou de ses dérivés expose à des risques tels que : tremblements, vomissements, anxiété, *bad trip*, confusion mentale, malaise, tachycardie, douleur thoracique, hypertension artérielle, dont l'intensité semble varier en fonction de la teneur en HHC, qui n'est pas toujours précisée ou exacte.

Dans ce contexte, l'ANSM a décidé d'inscrire l'hexahydrocannabinol (HHC) et deux de ses dérivés, le HHC-acétate (HHCO) et l'hexahydrocannabinophorol (HHCP), sur la liste des stupéfiants. Ainsi, depuis le 13 juin 2023, leur production, leur vente et leur usage notamment, sont interdits en France.

Cette décision fait suite aux travaux réalisés à la demande de l'Agence par les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A). Ces travaux ont rapporté que le HHC présente un risque d'abus et de dépendance équivalent à celui du cannabis. De plus, la structure chimique de ces produits est proche de celle du delta-9 tétrahydrocannabinol (delta-9 THC), classé comme stupéfiant.

En Europe, d'autres pays ont interdit la vente de HHC comme l'Autriche, la Belgique, le Danemark et le Royaume-Uni.

La surveillance renforcée du HHC, et globalement de l'ensemble des cannabinoïdes, se poursuit.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-classe-lhexahydrocannabinol-hhc-et-deux-de-ses-derives-sur-la-liste-des-stupefiants>

Antarène Codéine (codéine-ibuprofène) : la prise prolongée, en cas d'abus et de dépendance, peut entraîner une toxicité rénale et intestinale pouvant conduire au décès

Le médicament Antarène Codéine est une association de deux antidouleurs, l'ibuprofène et la codéine. Plusieurs cas de toxicité rénale, gastro-intestinale et métabolique ont été signalés dans des pays où il est disponible sans ordonnance. En France, tous les médicaments contenant de la codéine sont soumis à une prescription médicale obligatoire depuis 2017.

Les cas de toxicité déclarés, qui ont parfois conduit au décès du patient, ont eu lieu dans des situations de prise prolongée, à des doses supérieures aux doses recommandées, dans un contexte d'abus et de dépendance à la codéine.

La prise prolongée de ce médicament cause des atteintes rénales (insuffisance rénale) et une baisse importante du taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) pouvant être à l'origine de faiblesse musculaire et de troubles de la conscience. Des perforations et hémorragies dans l'estomac ou les intestins, ainsi qu'une anémie sévère, ont également été observées.

Dans ce contexte, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a demandé que ces effets indésirables soient ajoutés au résumé des caractéristiques du produit (RCP) et à la notice du médicament.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/actualites/antarene-codeine-codeine-ibuprofene-la-prise-prolongee-en-cas-dabus-et-de-dependance-peut-entraîner-une-toxicite-renale-et-intestinale-pouvant-conduire-au-deces>

Autres faits marquants

- **Protoxyde d'azote non médicamenteux : l'ANSM publie un document d'aide au diagnostic et à la prise en charge pour les professionnels de santé**
<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>
- **Prégabaline/Gabapentine : une surveillance rapprochée en addictovigilance**
<https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-formation-restreinte-expertise-1>

DONNÉES 2023

- **10 614** autorisations d'importation et d'exportation relatives aux stupéfiants et psychotropes
- **887** autorisations d'activité relatives aux stupéfiants et psychotropes

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

2019	2020	2021	2022	2023
6 705	7 275	5 159	6 314	7 225

Nombre de rapports d'enquête nationale d'addictovigilance

2019	2020	2021	2022	2023
26	24	21	21	21*

*Parmi ces 21 enquêtes, l'ANSM continue la surveillance des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné :

- du **protoxyde d'azote** présenté sous forme de capsules, bonbonnes :

L'analyse des données recueillies par le réseau d'addictovigilance depuis plusieurs années montre une augmentation exponentielle du nombre de cas associés à des conséquences cliniques de plus en plus sévères (par ordre décroissant troubles de l'usage/dépendance, neurologiques, psychiatriques et thrombo-emboliques). Une surveillance annuelle est maintenue sur le protoxyde d'azote.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-formation-restreinte-expertise>

- du fentanyl transmuqueux (action rapide, formes buccales, nasales) :

La surveillance de ces spécialités est en place depuis de nombreuses années en raison des risques d'abus/dépendance et d'usage détourné associés aux médicaments de la classe des opioïdes. L'analyse des données d'addictovigilance de 2023 montre la persistance d'un usage non conforme (indication non cancérologique et/ou traitement de fond insuffisant voire inexistant), à l'origine de cas d'abus/ dépendance et de surdosage.

Pour en savoir plus : <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions-formation-restreinte-expertise-1>

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>

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>