

Direction : SURVEILLANCE
Pôle : SECURISATION
Personnes en charge : D.ALLUE – C.FERARD

Comité scientifique permanent de sécurisation de l'utilisation des médicaments – Formation restreinte Bon Usage des médicaments

Séance du mardi 23 juin 2020 de 13h30 à 16h00, par téléconférence

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Gestion des liens d'intérêt	Pour information
1.3	Adoption compte rendu de la séance du 04/02/2020	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Bon usage Vitamine D : Messages clés, cibles et outils de communication	Pour discussion
3.	Points divers	
3.1	Point sur les Never Events : colchicine, autres propositions d'ajout, never events en ville	Pour discussion
3.2	La stratégie de surveillance de l'usage non conforme des médicaments	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Membres du CSP			
BARDOU Marc	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERDAÏ Driss	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE WULF Anne-Sophie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FUSSER (née GHOUFLE) Rita	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LAROCHE Marie-Laure	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONGES Philippe	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PELE Gérard	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REVEILLAUD Olivier	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROBERT Nathalie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROCHER Fanny	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Laure	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VALNET-RABIER Marie-Blanche	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Experts extérieurs			
GAUTIER Sophie	CRPV Lille	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LETINIER Louis	CRPV Bordeaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIREMONT SALAME Ghada Marie	CRPV Bordeaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Membres ANSM			
Direction de la Surveillance			
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MASSET Dominique		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pôle Sécurisation			
FERARD Claire	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABANE Mouna	Evaluatrice sécurisation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Référente Erreur médicamenteuse	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIZES Albane		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MOUNIER Céline	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Direction de la communication et de l'information			
DE FRANSSU Axelle	Information des publics	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INGOUF Camille	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Direction produit			
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SANCTUSSY Dina	Evaluatrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ARIBAUD Alice	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KHALIS Sarah		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Direction des politiques d'organisation et d'innovation			
HADDAD Jacqueline	Evaluatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCHURTZ Camille	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été présenté et adopté à l'unanimité.

1.2 Gestion des liens d'intérêts

L'absence de lien d'intérêt a été mentionnée.

1.3 Adoption compte-rendu de la séance du 04/02/2020

Le compte rendu de la séance du 04/02/2020 a été adopté à l'unanimité.

2. Dossiers thématiques

2.1 Bon usage de la vitamine D : Messages clés, cibles et outils de communication

En janvier 2020, les résultats de l'enquête de pharmacovigilance concernant les spécialités contenant de la vitamine D administrées quotidiennement aux enfants jusqu'à 24 mois ont été présentés au CSP Surveillance et Pharmacovigilance, dans sa formation restreinte « expertise ». Cette enquête a rapporté 33 cas d'erreurs médicamenteuses avérées sur une période de 2 ans ½, dont certains accompagnés d'effets indésirables (13 sur la période). Au regard de ces résultats, plusieurs mesures ont été proposées par la formation restreinte « expertise », notamment la production d'un document de bon usage pour les parents et la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé afin qu'ils transmettent aux familles le document de bon usage.

L'avis de la formation restreinte CSP Bon usage est souhaité sur l'intérêt ou non de ces documents, et plus particulièrement sur leurs cibles, les supports d'informations, les messages à mentionner et les modes de diffusion.

Discussion :

Il a été soulevé l'importance de proportionner les actions en fonction du niveau de risque, en prenant en considération la faible proportion d'erreurs médicamenteuses signalées avec la vitamine D au regard du nombre de prescriptions. (33 erreurs médicamenteuses chez les enfants de 0 à 24 mois pour environ 3 700 000 spécialités contenant de la vitamine D vendues par mois, tout âge confondu).

Messages:

- Le document d'information grand public ou le carnet de santé pourraient rappeler les indications de la vitamine D, les différentes formes disponibles, les conseils d'administration (en particulier le fait que le médicament doit être administré à l'aide d'une cuillère et non directement dans la bouche) et les risques de confusion avec d'autres produits comme les dosettes unidoses ou les huiles essentielles.
- Il serait pertinent de privilégier une formulation positive comme « utiliser une cuillère pour administrer le produit » qui est toujours mieux comprise qu'une phrase négative « ne pas administrer directement dans la bouche de votre enfant ».

Cibles :

Consensus des membres sur l'intérêt majeur de cibler et dispenser les informations auprès des familles concernées. Ils sont favorables à la multiplication des voies d'entrées du document (professionnels de santé et parents) en ciblant notamment les pharmaciens qui ont un rôle important de conseil lors de la dispensation de médicaments.

Supports d'information :

- La majorité des membres est favorable à la production d'un flyer grand public destiné aux familles.
Le carnet de santé est apparu également comme un support particulièrement adapté pour informer les parents sur la vitamine D. L'ANSM soulève qu'il faudra attendre la mise à jour de celui-ci pour proposer au Ministère des Solidarités et de la Santé / HCSP l'ajout d'une page portant sur les médicaments fréquemment utilisés chez le nourrisson. Une page dédiée à l'éducation à la santé (non spécifique à la vitamine D) pourrait également être envisagée pour récapituler les recommandations médicales et favoriser le bon usage des médicaments, notamment auprès des jeunes parents.
- Les conditionnements primaires (flacon) et secondaires des flacons compte-gouttes (boîte) pourraient être modifiés afin de préciser les modalités d'administration (dessin d'une cuillère sur la boîte par exemple).

Lieux de diffusion :

Une majorité de membres a proposé :

- les officines, pour le conseil et relai d'information par les pharmaciens ;
- les maternités et centres de PMI.

Autres suggestions par des membres du CSP :

- L'ANSM pourrait travailler à une communication en coordination avec l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) pour sensibiliser le public à la différence entre compléments alimentaires / huiles essentielles et médicaments puisqu'ils peuvent être perçus, à tort, comme interchangeable lorsqu'ils contiennent la même molécule.
- L'ANSM informe de l'actualisation en cours des documents de la collection « Les 7 règles d'or » : ajout d'une règle sur les précautions générales à prendre lors du rangement et du stockage des médicaments.
- Il est suggéré également de voir comment, en lien avec l'Assurance maladie (CNAM) et Santé publique France, un document sur les « Bons réflexes avec les médicaments » pourrait voir le jour.

3. Points divers

3.1 Points sur les Never Events : colchicine, autres propositions d'ajouts, liste en ville

Contexte :

Les signalements de surdosages liés à des erreurs médicamenteuses avec la colchicine sont connus et différentes actions ont été mises en place. Des points d'information ont été publiés par l'ANSM en septembre 2011 (<https://bit.ly/2En5lPI>) et décembre 2013 (<https://bit.ly/2XnD6az>). Une enquête de pharmacovigilance a permis la modification des posologies dans le RCP (Résumé des Caractéristiques des Produits) en mai 2016. En juillet 2016, le conditionnement par boîte de 10 comprimés a été ajouté, et une lettre aux professionnels de santé a été envoyée pour rappeler les règles de bon usage du médicament (<https://bit.ly/306eox0>).

Malgré ces actions et mesures de réduction du risque, de nouveaux cas ont été signalés dont une erreur médicamenteuse en 2019, avec un surdosage en colchicine ayant entraîné le décès du patient. En mars

2020, une nouvelle enquête de pharmacovigilance a été mise en place, ainsi qu'une enquête par les CAPTV (Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance), à la demande de l'ASM, afin de recueillir et analyser les cas d'intoxication avec Colchicine et Colchimax.

Dans ce contexte, un avis est demandé à la formation restreinte Bon usage sur :

- l'ajout du surdosage en colchicine à la liste des never events existante ;
- l'intérêt de la création d'une liste de never events en ville.

Discussion :

Ajout du surdosage en colchicine sur la liste actuelle des never events :

Il y a un consensus au sein du CSP pour l'ajout de la colchicine à la liste des Never Events actuelle, compte tenu du fait que la colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite, sans antidote, non dialysable, et présentant un risque important de décès en cas de surdosage.

Des membres du CSP ont soulevé le fait que ce risque puisse être mal perçu par les cliniciens. En effet, on observe une plus forte prescription de Colchimax chez les médecins séniors, Colchicine étant plus connu chez les jeunes médecins. Il existe également une probable méconnaissance de la classe thérapeutique de ce médicament.

Les interactions médicamenteuses sont également mal connues et à l'origine d'erreurs de prescription. En effet, des prescriptions d'antibiotiques de la classe des macrolides ont été observées chez des patients traités avec de la Colchicine.

Pour rappel, les médicaments, dont l'association avec la colchicine est contre-indiquée, sont :

- les antibiotiques de la classe des macrolides : télithromycine, azithromycine, clarithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine et spiramycine.
- la pristinamycine.

Ces antibiotiques, en diminuant le métabolisme de la colchicine, augmentent sa concentration plasmatique, aboutissant à un surdosage, avec des effets toxiques qui peuvent conduire au décès. Par ailleurs d'autres associations sont déconseillées (ciclosporine, vérapamil, inhibiteurs des protéases) ou nécessitent des précautions d'emploi (AVK, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase).

Un membre a soulevé la question de l'impact concret de cet ajout sur la liste des Never Events. Cette liste est connue, avec seulement 12 produits. Elle peut servir pour des actions de sensibilisation notamment auprès des jeunes prescripteurs, mais elle permet également d'adapter les outils de prescription informatisée. Dans certains hôpitaux, la liste sert de priorisation pour entreprendre ou non une analyse systémique.

Création d'une liste de Never Events en ville :

Plusieurs membres sont favorables à la création de cette liste qui pourrait présenter des éléments communs avec celle présente dans les établissements de santé, mais aussi des éléments spécifiques comme les risques liés aux interactions médicamenteuses, les médicaments pendant la grossesse etc....

Elle pourrait se faire en collaboration avec le Collège de Médecine Générale (CMG) et la Haute Autorité de Santé (HAS).

Cependant, la liste des Never Events actuelle comprend déjà des médicaments administrés en ville. Cette liste, complétée, pourrait donc suffire dans un premier temps.

De plus, la création d'une liste de Never Events pour les patients a été suggérée. En effet, les patients commettent des erreurs, ne comprennent pas toujours bien leur traitement, et peuvent être à l'origine d'erreur médicamenteuse ou de mésusage. Cette liste pourrait permettre de mieux sensibiliser les usagers.

3.2 La stratégie de surveillance de l'usage non conforme des médicaments

Contexte :

L'usage non conforme / mésusage concerne l'usage intentionnel à but thérapeutique inapproprié. Cela exclut l'usage non intentionnel à but thérapeutique (erreurs médicamenteuses) et l'usage intentionnel à but thérapeutique approprié (Evidence Base Medecine).

Le plan d'action porte sur la définition d'une politique de prévention du mésusage du médicament et les principes d'actions pour 2020-2023. Un « position paper » sera produit par le collège des conseillers médicaux de l'ANSM pour définir les axes d'actions sur l'usage non conforme.

Le plan d'action porte sur la collecte des études faites sur le mésusage, l'investigation d'une ou deux classes de médicaments pour expérimenter le modèle conceptuel (à mettre en place), la diversification des sources pour identifier les cas de mésusage dans le but de construire une cartographie des situations à risque de mésusage, le choix d'outils de communications,.

Le « position paper » aura pour but la prévention des risques sanitaires liés à l'usage inapproprié des médicaments. Trois axes principaux ont été retenus : le débat public pour communiquer sur le mésusage, la formation ciblée pour les professionnels de santé et le grand public pour prévenir le mésusage, l'anticipation (détecter des situations d'usage non conformes et établir une cartographie des situations à risque) pour mettre en place des actions de réduction du risque.

L'anticipation du risque sanitaire a une approche tridimensionnelle. Le collège a proposé d'exploiter le niveau d'exposition de la population, le contexte d'utilisation (identifier les patients fragiles, grossesse...), et les caractéristiques pharmacologiques du médicament ou de la classe thérapeutique.

La sollicitation des membres du CSP bon usage a pour objectif de contribuer à la diversification des sources de détection du mésusage, et de recueillir un avis sur l'élaboration de la cartographie des risques sanitaires.

Discussion :

Les membres ont indiqué l'importance d'une définition précise du mésusage, qui diffère beaucoup entre les interlocuteurs, ou peut être vague.

Les membres ont soulevé le problème de la définition d'un niveau de preuve scientifique suffisant pour définir un usage approprié ou non. De plus, il faudra déterminer les critères d'évaluation d'un mésusage acceptable ou à risque calculé.

Plusieurs membres ont souligné que la situation de mésusage peut révéler un besoin médical. Il est ainsi important d'avoir une communication positive, en recherchant aussi bien le mésusage dû à un bénéfice potentiel qu'à un risque sous-estimé. Il est important de définir au mieux l'algorithme de détection de ces signaux. Cela pourra éventuellement, dans un second temps, permettre de déboucher sur des RTU, ATU de cohorte, voire des extensions d'AMM. Cette partie devra être développée pour décider des études éventuelles à demander aux laboratoires pour cadrer ces utilisations.

Un membre souligne qu'en donnant un cadre au mésusage, il y aura des conséquences, notamment médico-légales. Il faudra discuter avec les sociétés savantes, et selon les recommandations de la HAS, pour vérifier, au cas par cas, quel cas correspond à du hors-AMM.

De plus, le projet peut être vu comme une atteinte à la liberté de prescription : en effet, c'est un sujet sensible, aussi bien dans la non prescription d'un médicament qui aurait pu sauver le patient, que dans la prescription du médicament qui pourrait avoir été délétère au patient. Il faudra rappeler les cadres de prescription et d'usage licites hors AMM/RTU/ATU (absence d'alternative, nécessité de traitement, données scientifiques suffisantes, information des patients et dans le dossier médical, etc.) et en particulier s'aider dans cette démarche de personnes travaillant sur l'éthique.

Un membre a évoqué la nécessité d'actions pédagogiques auprès du grand public sur la méthode scientifique appliquée au domaine sanitaire, n'excluant pas, en parallèle, un effort important visant les étudiants et les professionnels de santé.

Un membre a indiqué qu'il fallait saisir le conseil scientifique de l'Agence sur ce sujet, pour qu'il arbitre et fasse des propositions complémentaires, mais aussi l'Assurance maladie (qui possède les données sur les prescriptions, mais qui pourra également mettre en place des actions de communication ciblées ou générales), Santé Publique France (pour communiquer auprès du grand public) et des équipes de recherche en sciences sociales (IRESP par exemple).

Il indique également que l'usage inapproprié des médicaments peut apparaître, comme on l'a vu récemment avec la Covid-19, avec la survenue brutale et soudaine d'un contexte d'exposition pandémique de la population. Il faut donc prendre en considération le contexte d'exposition pandémique ou de crise sanitaire.

Un membre a proposé d'ajouter la pédiatrie comme population à risque, du fait de l'absence d'AMM pédiatrique pour un certain nombre de médicaments d'usage nécessaire chez des enfants atteints de maladies graves.

Pour finir, il a été rappelé que le mésusage par le patient n'a pas été abordé, mais il est pourtant pertinent d'en tenir compte.

Fin de la séance.