

La détection statistique de signaux dite « sans a priori »

La détection statistique a comme objectif de détecter ce qu'on appelle des signaux faibles. Ainsi des événements sanitaires inhabituels peuvent survenir à des moments et/ou dans des lieux différents ne permettant pas aux professionnels de faire le lien entre eux et d'identifier un signal. Dans des bases de données constituées de manière systématique au long cours, des algorithmes peuvent identifier ces signaux faibles : des couples « effet indésirable-agent » plus fréquemment présents que ce qui est attendu, des pics d'événements, comparativement à ce qui se passe d'habitude. Ces techniques sont de plus en plus utilisées car la puissance de calcul informatique des ordinateurs permet la gestion de millions de données dans des temps très courts.

La difficulté de ce type de méthode est le nombre souvent élevé de faux signaux qu'il génère, induisant un travail conséquent d'analyse du signal par l'expert. Ainsi, un dispositif dit de « surveillance syndromique » a été mis en place à l'Anses, à partir des données des CAP. Tous les jours, le nombre de personnes ayant appelé un CAP pour une soixantaine d'entités médicales (ou syndromes), telles que « éruption cutanée », « syndrome méningé », etc. dans la semaine écoulée est comparé au nombre attendu compte tenu de ce qui s'est passé les vingt dernières années. À titre d'exemple, ce dispositif a détecté en avril 2018 un nombre important de morsures de serpents, signe d'une saisonnalité précoce des

envenimations vipérines. Dans un contexte de pénurie d'antidotes, cette alerte a permis de s'assurer de la gestion optimale des antidotes restants, dans l'attente d'un nouvel approvisionnement [56].

Entre avril 2018, date de la mise en place du dispositif de surveillance syndromique, et décembre 2018, sur vingt signaux détectés, seuls quatre étaient de vrais signaux, c'est-à-dire des intoxications ayant bien une relation entre elles, notamment en termes d'agents en cause. À l'Anses, ces techniques statistiques sont en développement en santé animale, en phytopharmacovigilance et dans le domaine des maladies professionnelles. Les réseaux sociaux constituent aussi une source possible de signal, par exemple pour la détection d'effets indésirables de produits de consommation ou encore de « modes » pouvant représenter un risque pour des sous-groupes de population, notamment les jeunes, mais là encore, le nombre de faux signaux et la faible qualité des données peuvent s'avérer un réel obstacle à l'implémentation en routine.

Conclusion

De par sa mission de sécurité sanitaire dans un champ très vaste, l'Anses s'appuie sur de nombreux dispositifs de surveillance et de vigilance, tout en restant très à l'écoute des signalements individuels, qu'ils viennent de professionnels ou d'usagers, afin de ne passer à côté d'aucun signal, dans un principe de détection la plus précoce possible des risques. **■**

La gestion des alertes à l'ANSM

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) assure la sécurité des médicaments et des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle partage, en toute transparence, ses décisions et son action sur les produits de santé avec tous les acteurs de la santé, les fabricants et le public afin de leur permettre de les comprendre et de se les approprier. Ses missions de service public s'exercent dans le seul intérêt des patients.

Origine des alertes

Dans le cadre de ses missions, l'ANSM assure la mise en œuvre de huit vigilances différentes :

- pharmacovigilance (médicaments et produits à usage humain),
- hémovigilance (produits sanguins labiles),
- matériovigilance (dispositifs médicaux),
- réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*),
- pharmacodépendance (stupéfiants et psychotropes),
- biovigilance (organes, tissus, cellules et produits thérapeutiques annexes),

- cosmétovigilance (produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle),
- vigilance des produits de tatouage.

L'ANSM définit les orientations de chacune des vigilances, anime et coordonne les actions des différents intervenants, en particulier des professionnels de terrain, et veille au respect des procédures de surveillance.

La plupart des vigilances, dont la pharmacovigilance, qui sera développée ci-après, s'appuie sur un réseau local de professionnels de santé couvrant le territoire national qui fait remonter des signalements de vigilance à l'ANSM. L'ANSM évalue et exploite les signalements qui lui sont ainsi adressés selon un circuit de remontée des signalements défini pour chacune de ces vigilances, et prend le cas échéant des mesures correctives (retrait de produit, de lots...) ou préventives (informations aux professionnels de santé...)¹.

Certains signalements reçus par l'agence peuvent donner lieu à des alertes. Une alerte représente soit une situation (issue de la réception d'un signalement à

1. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/(offset)/0)

Nicolas Thévenet Christelle Desitter

Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (Casar), ANSM



Alerte en santé publique

l'ANSM ou de la requalification d'une pré-alerte) ayant ou pouvant avoir un impact fort sur la sécurité des utilisateurs des produits de santé, soit une situation connue de l'ANSM et pouvant devenir instable compte tenu d'éléments nouveaux reçus ou recueillis. Les alertes arrivant à l'ANSM peuvent donc concerner l'ensemble de ces vigilances.

Les missions de surveillance de l'ANSM ne se limitent pas qu'aux vigilances entrant dans son champ de compétence, elles s'exercent également par les activités d'inspection de contrôle en laboratoire, la réalisation d'études épidémiologiques permettant une remontée et une analyse d'informations de sécurité (les réseaux sociaux, la littérature scientifique, la publicité, la disponibilité des produits...).

Par ailleurs, l'agence dispose d'une procédure de recueil des signalements à l'attention des lanceurs d'alerte (loi n° 2016-1691 du 9 décembre 2016) relative

à la transparence, à la lutte contre la corruption et à la modernisation de la vie économique.

Traitement des alertes dans le cas d'un signalement de pharmacovigilance

La pharmacovigilance² s'intéresse aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation du médicament mais aussi aux effets indésirables survenant dans le cadre d'erreur médicamenteuse, d'abus, de mésusage, de surdosage et d'exposition professionnelle. La pharmacovigilance repose sur un échelon régional avec les centres régionaux de pharmacovigilance, un échelon national avec l'ANSM et un échelon européen avec l'Agence européenne du médicament (EMA) (figure 1).

2. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>

Exemple de traitement d'une alerte : Esmya (ulipristal) et risque hépatique

Deux cas d'hépatites fulminantes chez des patientes sous Esmya[®] ont été déclarés fin 2017 à l'ANSM par les centres régionaux de pharmacovigilance. Esmya est alors indiqué en préopératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins et, plus récemment en 2016, dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins. La durée de traitement est de trois mois renouvelables, sans limitation de la durée de traitement mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Face à ces signalements et en l'attente d'une analyse plus approfondie de la situation, par mesure de précaution, l'ANSM a établi, en lien avec l'association de patients et les professionnels de santé concernés, des recommandations à l'attention des prescripteurs (réalisation d'un bilan hépatique, arrêt du traitement en cas de résultats anormaux ou de signes cliniques susceptibles d'être en lien avec une atteinte hépatique).

Selon le règlement européen en vigueur, l'ANSM a saisi l'EMA en vue d'un arbitrage européen dès la réception de ces cas, mais aussi au regard de deux autres signalements européens d'atteintes hépatiques graves survenues chez des patientes traitées par Esmya. L'EMA a alors engagé une

réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament¹.

À l'issue de l'évaluation européenne, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Prac) de l'EMA a conclu qu'il était nécessaire de revoir les indications d'Esmya, en limitant son utilisation en préopératoire à une cure de trois mois et en restreignant l'utilisation en « traitement séquentiel » aux femmes non éligibles à la chirurgie. Esmya est désormais contre-indiqué chez les patientes présentant des atteintes hépatiques sous-jacentes. Il a également été demandé à l'industriel d'inclure dans la boîte du médicament une « carte patiente » expliquant le risque encouru.

La décision européenne s'impose à l'ensemble des pays de l'Union européenne. Cependant, au-delà des modifications apportées au niveau européen, l'ANSM a exprimé sa réserve sur les conclusions de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque. Ainsi, pour mieux assurer la protection des patientes avec les mesures adoptées, l'ANSM a apporté dans sa communication des préci-

sions supplémentaires : « *Le choix de l'initiation et de la poursuite du traitement par Esmya doit en effet être évalué au cas par cas par le gynécologue en prenant en compte les bénéfices et risques individuels et après avoir discuté des alternatives avec la patiente. Dans certains cas, cette démarche amènera à ne prescrire Esmya qu'en dernier recours dans le traitement des fibromes utérins².* » Par ailleurs, l'ANSM a ouvert une enquête nationale de pharmacovigilance permettant de surveiller le risque de survenue d'effets indésirables hépatiques sous ulipristal.

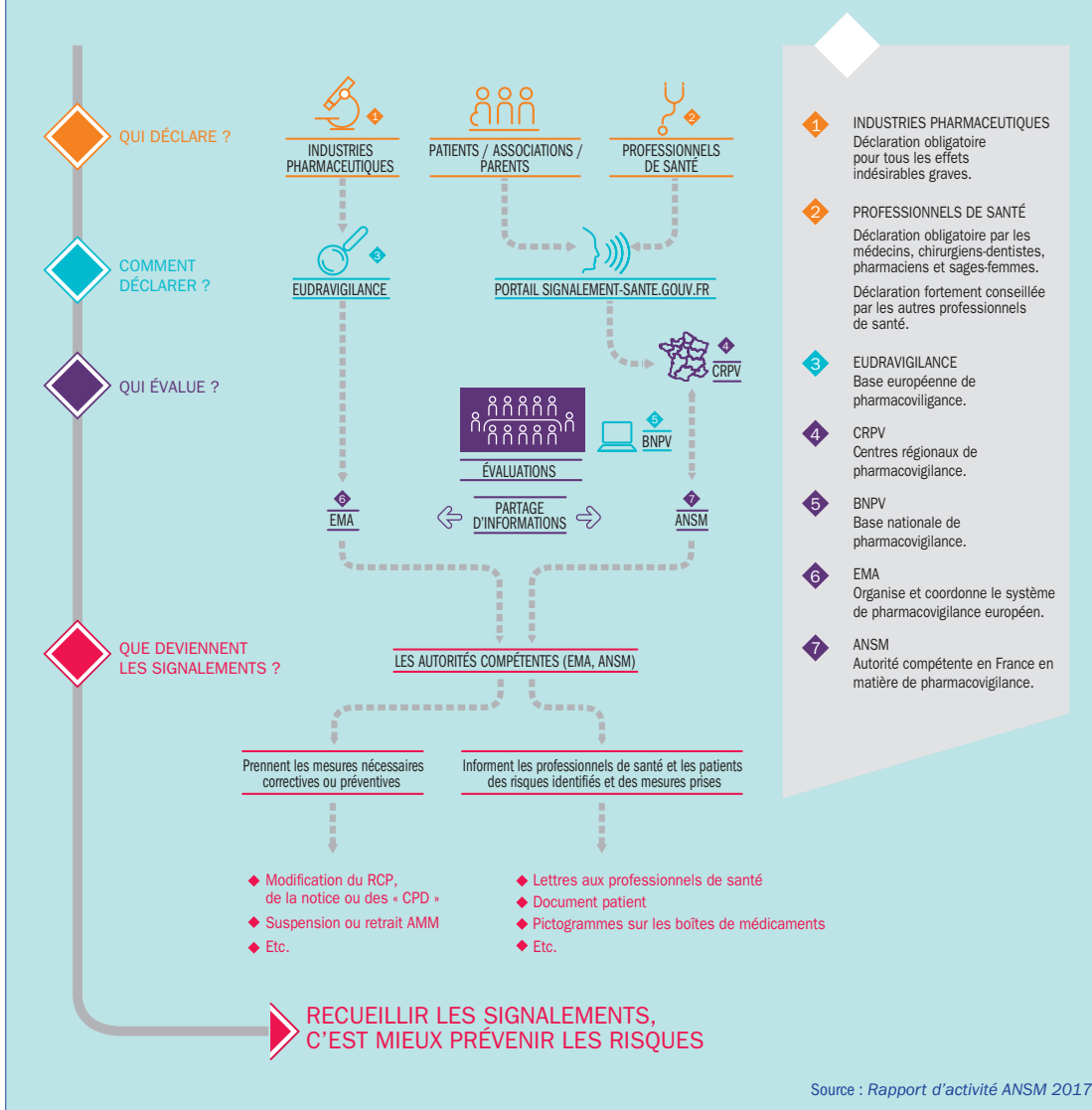
En conclusion, les cas rapportés en France ont rapidement permis d'engager une démarche européenne dans la réévaluation de ce produit afin d'aboutir à des recommandations. Ces recommandations européennes ont été précisées par la France pour une meilleure prise en charge. ▀

1. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Esmya-R-ulipristal-acetate-5-mg-comprimés-Risque-potentiel-d-hepatotoxicite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

2. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Esmya-ulipristal-l-ANSM-recommande-son-initiation-ou-sa-poursuite-uniquement-apres-discussion-des-alternatives-avec-les-patientes-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

figure 1

Circuit des déclarations des effets indésirables concernant les médicaments (pharmacovigilance)



Les professionnels de santé et les patients sont des acteurs clés de la pharmacovigilance, qui repose principalement sur leurs déclarations spontanées des effets indésirables, déclarations qui ont un caractère obligatoire pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens. Le portail de signalement des événements sanitaires³ permet aux patients, comme aux professionnels de santé, d'effectuer une déclaration en ligne d'un signalement de pharmacovigilance.

Toutes les déclarations ainsi reçues dans le cadre de la pharmacovigilance ne donnent pas lieu à des alertes. La déclaration d'un effet indésirable deviendra

un signal si elle représente une information inattendue soit dans sa forme soit dans sa fréquence. Un signal pourra alors constituer une alerte qui nécessitera la prise de mesure ou d'action préventive ou corrective par l'ANSM afin de réduire au maximum les risques. Ces mesures sont précisées dans le paragraphe suivant.

Mesures prises par l'ANSM dans le cadre de la gestion d'une alerte sanitaire

L'ANSM est une agence dotée d'un pouvoir de décision de police sanitaire et peut ainsi prendre des mesures qui s'imposent en matière de santé publique pour prévenir les risques ou les réduire, afin d'assurer la sécurité d'emploi des médicaments et des autres produits de santé par l'ensemble des usagers et patients. Ces

Pour plus d'information, nous vous invitons à consulter le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/>

3. https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil



Alerte en santé publique

décisions de police sanitaire prises à l'échelon national s'inscrivent dans un cadre plus large impliquant la réglementation européenne. L'agence coopère également avec les autres organismes et institutions de vigilances nationaux ainsi qu'avec l'OMS.

Les actions prises peuvent être diverses selon la typologie de l'alerte, ses caractéristiques et son degré d'urgence, comme par exemple :

- une suspension ou retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament ;
- une suspension de fabrication, de distribution d'un médicament ou d'un dispositif médical ;
- un retrait de lot du circuit de distribution au regard d'un défaut qualité ;
- des mesures additionnelles de réduction du risque : outils ou documents d'information à destination des professionnels de santé et/ou des patients sous forme de divers supports (lettres, guides, check-lists, brochures, cartes-patients, programmes de formation) ;
- un programme d'accès restreint aux produits : accès au produit soumis au respect de mesures spécifiques en termes de prescription, de dispensation ou d'utilisation ;
- une modification des termes de l'AMM d'un médi-

cament et notamment de l'information contenue dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la notice du médicament (posologie, contre-indication, etc.) ;

- une sanction financière à l'encontre du laboratoire pharmaceutique ou du fabricant méconnaissant des obligations en matière de vigilance notamment.

Ces mesures peuvent se combiner entre elles et leur mise en œuvre repose souvent sur le ou les industriels concernés(s), sous contrôle de l'ANSM.

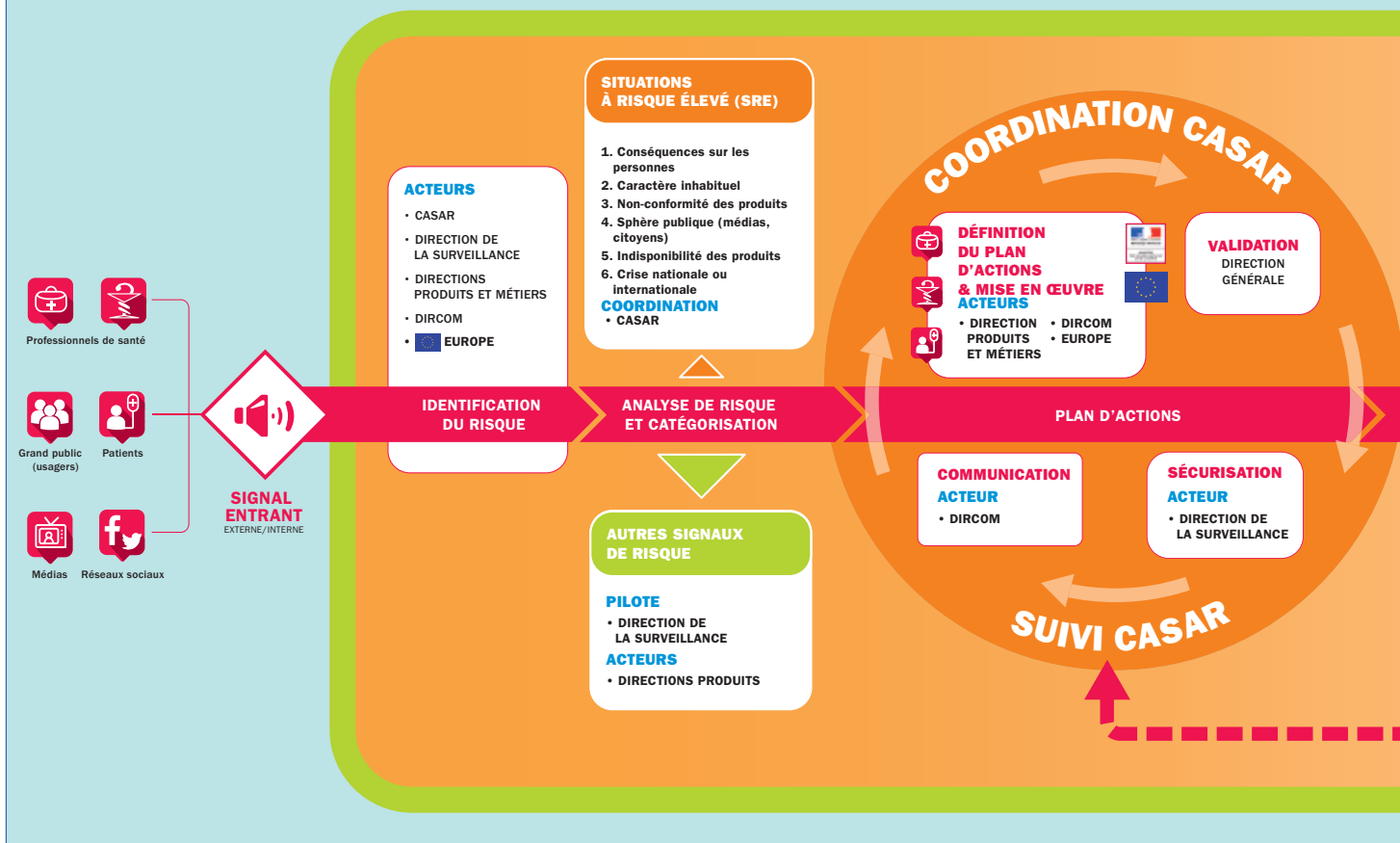
Traitement particulier des situations à risque élevé

Dans certains cas, les alertes devront faire l'objet d'un traitement plus spécifique. À cet effet, l'ANSM a créé en 2017 un centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (Casar) pour faciliter la gestion des alertes entrantes les plus sensibles et ainsi favoriser la capacité de réponse de l'agence tant en interne qu'en externe, notamment au vu de son exposition grandissante dans un environnement en profonde mutation.

Le Casar est chargé d'anticiper, de coordonner tous les événements susceptibles de devenir des situations à risque élevé, qu'elles soient issues des signalements reçus, ou

figure 2

Gestion des situations à risque élevé



des données et informations qui ont été recueillies. Une situation à risque élevé s'entend comme un événement émergent ou inhabituel, identifié dans le cadre de la gestion courante des alertes entrantes ou des dossiers en cours de traitement, au regard notamment de son ampleur, de sa gravité ou de son caractère médiatique.

Le Casar évalue les situations qui lui sont rapportées par une analyse de risque intégrant notamment l'impact sociétal, l'acceptabilité de la situation, la maîtrise interne et externe des risques. Il crée ensuite les conditions de la concertation interne, en vue d'établir rapidement les mesures immédiates de réduction des risques et de définir un plan d'action ainsi qu'un calendrier de réalisation. Il travaille en relation étroite avec la Direction générale, les directions de la Communication et de la Surveillance, et veille à la coordination avec l'ensemble des parties prenantes (figure 2).

En un an, le Casar a coordonné la gestion de 77 situations à risque élevé, dont 8 particulièrement sensibles. Le traitement d'une alerte concernant la spécialité Esmya (à base d'ulipristal) a fait l'objet d'un traitement par le Casar, notamment au regard de son impact national et européen.

Perspectives

L'ANSM s'est inscrite dans une démarche volontariste pour être en contact permanent avec les parties prenantes (associations de patients, sociétés savantes) dès la phase décisionnelle sur un sujet sanitaire, mais aussi pour intégrer la gestion des risques sur l'ensemble de ses activités et en particulier celles liées au traitement des alertes. Sa politique qualité intègre pleinement cet objectif et la certification au titre de l'ISO 9001 obtenue début 2019 sur tous les processus liés à la gestion des risques concrétise cet engagement.

Par ailleurs, outre les améliorations continues nécessaires dans tous ses champs d'activité, l'ANSM cherche à mieux structurer ses données afin d'une part de s'inscrire dans une démarche de transparence, et d'autre part d'exploiter de façon plus automatisée les données recueillies en vue de détecter des signaux faibles intégrant une vision large de notre environnement, à savoir la littérature scientifique, les signaux reçus de vigilance ou autre, les données sur les produits, les médias et les réseaux sociaux..., et cela au service des patients. [➤](#)

