



L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO SPÉCIAL www.acadpharm.org
Juin 2020

4 avenue de l'Observatoire 75270 PARIS cedex 06

les leçons de la crise

Anticiper en cas de nouvelle crise sanitaire

Nous n'étions pas préparés à la pandémie de COVID-19 et il y a eu, incontestablement, un manque d'anticipation. Bien que les chercheurs aient réussi, très vite, à décrypter le génome du virus, beaucoup d'inconnues demeurent. Les modèles épidémiologiques validés lors d'épidémies précédentes ne permettent pas à ce jour de prédire l'avenir: rebond de l'infection ou disparition naturelle du virus? Surtout, nombre de certitudes du début ont été contredites au fur et à mesure de l'évolution de la crise, comme, par exemple, la contagiosité des jeunes enfants qui a entraîné très tôt la fermeture des écoles, ou la promesse de trouver rapidement un médicament efficace. Dans le même temps, des médicaments essentiels pour la réanimation venaient cruellement à manquer. Comme les masques, écouvillons ou réactifs nécessaires aux tests de diagnostic...

Précipitation et annonces prématurées ont assurément nui à la rigueur nécessaire dans la conduite de nombreux essais cliniques. Le temps médiatique n'est pas celui de la recherche... Mais, cette crise aura peut-être joué un rôle révélateur bénéfique: nous ne pouvons plus rester dépendants de l'Asie pour notre approvisionnement en médicaments et nous devons réfléchir au niveau européen à mettre en place les conditions d'une relocalisation des activités industrielles de production. Dans cette perspective, la chimie doit retrouver le rôle central qui lui revient dans la découverte de nouvelles thérapies. Nous avons aussi été victimes de notre organisation trop bureaucratique de l'hôpital et de la santé en général. Mais, la crise de la covid-19 a aussi mis en évidence le rôle clef joué par les pharmaciens au niveau de la recherche, de la production et de la dispensation des médicaments, ainsi que dans la réalisation des examens biologiques.

Patrick COUVREUR,
président



Arbitrer entre science et médias?

La rapidité peut être déterminante, mais la précipitation n'est jamais bonne conseillère...

La réactivité a été indispensable, au nom de la science, pour :

- **agir**, concernant les instances scientifiques et politiques ;
- **observer** l'évolution de la pandémie afin d'anticiper à partir des données de terrain ;
- **diagnostiquer ou contrôler** l'absence (ou non) de contact avec le virus par la sérologie ;
- **connaître** le virus SARS-CoV-2, afin d'orienter spécifiquement la pharmacologie et la thérapeutique antivirales.

L'emballage médiatique a hypothéqué la gestion de la crise :

- **L'efficacité non démontrée de l'hydroxychloroquine.** Dans le monde scientifique et médical, les résultats des études sont rarement unanimes, souvent contradictoires, mais le consensus obtenu *in fine* ajoute toujours une brique à l'édifice de la connaissance... sachant que cette démarche prend nécessairement du temps...
- **La sérologie virale anti-SARS-CoV-2** présentée comme une panacée, puis comme un simple élément épidémiologique de contact antérieur (ou non) avec le virus, sans savoir si les anticorps sont neutralisants ou possiblement facilitants ;
- **La disponibilité d'un vaccin** annoncée de façon tonitruante pour les prochaines semaines, puis à l'automne, puis à la fin de l'année, puis au printemps... voire à l'été prochain !

Le temps de la science et de la médecine n'est pas le même que celui des médias.

La population veut être informée sur les différents aspects de la maladie pandémique, le mieux et le plus complètement possible, mais elle n'est pas toujours prête à s'armer de patience pour attendre l'acquisition d'une certitude (ou *a minima* une forte probabilité) scientifique. Dans les médias, les propos prudents des scientifiques, avec leurs précautions d'usage (« peut-être », « à ce jour », « si on en croit cette étude »...) sont balayés parce qu'il faut aller vite, et même plus vite que les autres pour faire le « scoop »... La science ne saurait faire le jeu de cette temporalité immédiate. Les instances médicales et pharmaceutiques ne doivent, en aucun cas, céder aux instances médiatiques et politiques, mais rester plus que jamais dans leur rôle d'expertise et de conseil.

Jean-Louis BEAUDEUX



Décider: des solutions concrètes et innovantes

La crise actuelle a malheureusement validé la justesse des analyses et des alertes académiques lancées à trois reprises depuis dix ans quant à la dépendance de notre pays et de l'Europe sur le plan de la disponibilité de médicaments indispensables. C'est tout un écosystème qu'il faut repenser, avec un regard nouveau, sur toute la chaîne de réflexion et de décision, en commençant par la recherche académique et l'Université. Pour développer, en association avec l'industrie, de nouveaux processus de fabrication innovants, flexibles, moins polluants, vecteurs d'optimisation; pour former les cadres et les techniciens à toutes les nouvelles technologies et renouer avec des modèles de base trop vite considérés comme « *has been* », comme l'enseignement de la chimie, par exemple. Le passé doit être revisité en s'appuyant sur les nouvelles connaissances. C'est tout un système de valeurs qu'il faut revoir, pour que le citoyen cesse de se comporter seulement comme un consommateur habitué à être pris en charge, déresponsabilisé et protégé par un État providence qui n'a plus les moyens de sa générosité d'antan. C'est aussi notre gouvernance qui doit se remettre en question pour sortir d'un modèle technocratique d'exclusion qui exacerbe les frustrations et les violences. Nous sommes en crise, mais n'oublions pas que ce mot vient du grec *crisis*, qui veut dire décision. C'est un mot fort de promesses. À nous tous de les tenir.

Marie-Christine BELLEVILLE



SPÉCIAL
COVID-19

© 123rf

pharmaciens hospitaliers

Assurer l'approvisionnement et le stockage des médicaments

De ces trois mois de crise inédite, il ressort que, sur une vingtaine de produits à risque de rupture, cinq ont posé plus particulièrement problème : le midazolam, le propofol, et trois curares. Il est ainsi apparu qu'aucun des principes actifs ni aucune des spécialités à base de curare ne sont fabriqués en France. De plus, une bureaucratie tatillonne a gêné l'organisation logistique, et, même si de nombreux agents se sont dévoués pour agir au mieux et au plus vite afin de garantir l'approvisionnement de la France, il a manqué une réelle coordination avec les « pleins pouvoirs » pour prendre les bonnes décisions en temps voulu.

Tirer les leçons

Cette crise aura néanmoins permis de dégager une méthodologie à même d'être reproduite en partie dans d'autres circonstances : évaluation précise des besoins, analyse détaillée et complète des stocks et des prévisions, approvisionnement national et international, acquisition d'un stock d'État pour une distribution équitable entre les établissements de santé, circuit dédié de livraison géré par les Agences régionales de santé (ARS) auprès des pharmacies hospitalières (PUI). Grâce à l'outil « maPUI.com », qui permet une remontée automatique et quotidienne des stocks de chaque PUI, l'ANSM peut désormais connaître l'état des stocks et les prévisions de livraison des spécialités pharmaceutiques.

Jean-Michel DESCOUTURES



Pallier les pénuries

Les pénuries en médicaments et dispositifs médicaux utilisés dans le traitement des patients Covid-19 ont conduit les organisations sanitaires nationales (ANSM, DGOS, Santé Publique France) à mettre sous « tutelle » les pharmacies hospitalières, du fait du caractère inédit de cette crise, à plusieurs titres : **1.** Les stocks de médicaments et de dispositifs médicaux stériles des pharmacies hospitalières, des Plans blancs¹ ou des postes sanitaires mobiles² n'étaient pas adaptés à une telle situation. **2.** L'essentiel de l'activité hospitalière s'est concentré sur la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 au détriment d'autres pathologies jugées « moins urgentes ». **3.** Enfin, pour gérer l'urgence sanitaire, les pharmaciens ont été amenés à improviser dans des conditions inédites tout en assurant la sécurité de la prise en charge des patients.

De nouvelles solutions

Concernant les médicaments, il faut maintenant trouver des alternatives en sollicitant, par exemple, des pharmacies à usage intérieur (PUI) ou des façonniers pour la fabrication de certains médicaments en tension. En cas de ruptures d'approvisionnement de dispositifs médicaux, on peut désormais recourir aux imprimantes 3D. Mais, ce nouveau procédé, utilisé pour les embouts de respirateurs, par exemple, ne doit être envisagé qu'après analyse des besoins, en veillant à encadrer leur production puis à évaluer les prototypes en vue de constituer un dossier de demande d'autorisation dérogatoire de production et d'utilisation du dispositif médical reproduit.

Rui BATISTA



¹ Le document qui décrit comment un établissement de santé répond à un afflux de patients ou de victimes.

² Implantés dans les établissements de santé sièges de SAMU et détenteurs de SMUR, ils ont pour vocation de renforcer, lors d'une situation sanitaire exceptionnelle, le potentiel d'intervention de l'aide médicale urgente de prise en charge de victimes.

pharmaciens d'officine

Force du lien et permanence des soins

C'est à l'officine que, tout au long de la crise, les patients ont pu trouver une écoute, une prise en charge, un soutien sanitaire mais aussi psychologique.

1. Anticipation La semaine précédant la déclaration du confinement jusqu'au 11 mars, les pharmaciens et les grossistes ont dû gérer une phase de tension en matière d'approvisionnements pour répondre à la forte demande des patients qui, de crainte d'une pénurie, ont alors renouvelé massivement leurs traitements.

2. Adaptation Il a fallu aménager les officines en réorganisant les espaces pour respecter les mesures de distanciation, et s'équiper à la fois pour se protéger et rassurer les patients au comptoir. La peur du virus, renforcée par le nombre des contaminations parmi les médecins généralistes et la saturation du 15 (2 à 4 heures d'attente au plus fort de la crise), a souvent laissé les pharmaciens seuls face aux patients et aux autres professionnels de santé désireux de continuer à exercer. Très vite, une coordination s'est organisée via les réseaux sociaux pour mettre en commun les moyens matériels et humains. Quatre groupes *WhatsApp* ont été créés : plan blanc hospitalier, infirmières de ville, médecins de ville, pharmaciens d'officine. Des régulateurs transversaux pour les groupes « ville », des transferts d'information et des arbitrages par des professionnels compétents, ont permis de trouver des solutions adaptées. À Saint-Mandé, par exemple,

la création d'un centre COVID-19 a permis aux médecins et aux pharmaciens du secteur d'y adresser tous les patients contaminés et de « trier » les « cas suspects ». Les pharmaciens ont surtout contribué à limiter le renoncement aux soins en assurant la coordination entre les professionnels de santé. C'est par ailleurs dans les pharmacies que ceux-ci ont pu récupérer les masques FFP2 déposés par des sociétés de couverture, de plomberie... qui avaient fermé, et que les soignants à domicile ont trouvé des solutions hydro-alcooliques de fabrication officinale.

3. Réorganisation Grâce aux réseaux sociaux et à la distribution des masques, les pharmaciens ont fait le lien entre les professionnels de santé et les patients. Ils se sont chargés par exemple de prendre les rendez-vous chez les médecins, de coordonner l'action des infirmières et d'assurer l'équipement des domiciles. Cette organisation de crise, qui se pérennise aujourd'hui sous la forme d'une Communauté professionnelle territoriale de santé (CPTS), est d'autant plus efficace et solide qu'elle est née de la volonté des professionnels de santé.

Martial FRAYSSE



biologie médicale

Tests sérologiques : le marquage CE n'est pas fiable

Les tests sérologiques permettent de mettre en évidence les anticorps contre le SARS-CoV-2 sans préjuger de leur caractère protecteur ou non. Ils peuvent être automatisables - ELISA, par exemple -, ou unitaires rapides - tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), tests de diagnostic rapide (TDR). Ils sont encadrés par une réglementation européenne (directive 98/79/CE) transposée dans le Code de la santé publique. Ce sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) qui doivent être marqués CE.

Une dérogation exceptionnelle...

Le 15 avril dernier, dans l'urgence Covid-19, la Commission européenne a autorisé les États membres, à titre exceptionnel et dans l'intérêt de la protection de la santé, à commercialiser des tests ne disposant pas du marquage CE... en exigeant toutefois une validation additionnelle des performances cliniques. C'est pourquoi, conformément aux recommandations formulées par la HAS dès le 16 avril 2020, les tests sérologiques doivent être évalués par le Centre national de référence des virus des infections respiratoires (dont la grippe) préalablement à tout achat/utilisation. Une liste des 23 tests homologués a été publiée le 21 mai 2020 sur le site du ministère des Solidarités et de la Santé.

Une nouvelle réglementation en 2022

Le marquage CE, apposé par le fabricant lui-même, ne saurait constituer une garantie de qualité. Dès 2017, vu ses insuffisances¹, la réglementation des dispositifs médicaux et des DMDIV a été profondément révisée.² Plus transparente, la nouvelle réglementation facilitera la mise en place d'une gouvernance européenne du secteur ainsi qu'une meilleure évaluation pré et post mise sur le marché tout en améliorant sensiblement les performances des DMDIV aujourd'hui seulement marqués CE.

Liliane GRANGEOT-KEROS

¹ Sauf pour les réactifs concernant notamment les marqueurs de l'infection HIV, HTLV I et II et hépatites B, C et D

² Publication au JOUE (5 mai 2017) : Règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux; Règlement (UE) 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro



Dépistage : revoir les procédures

Pour pallier les défaillances constatées dans la prise en charge biologique des patients lors de l'épidémie à SARS-CoV-2, des actions correctives doivent être proposées à toutes les étapes des examens de biologie médicale. Globalement, la stratégie nationale devrait être définie a priori pour prévenir les carences en équipements de protection, matériel de prélèvement, réactifs et consommables communs aux techniques de dépistage et pour constituer des stocks.

À la phase pré-analytique, le prélèvement joue un rôle primordial dans la qualité du résultat. Pour optimiser cette étape, les laboratoires de biologie médicale (LBM) devraient planifier un calendrier récurrent de formation des préleveurs internes et externes. Chaque Agence régionale de santé (ARS) devrait s'assurer d'une année sur l'autre de la capacité des LBM à déléguer rapidement et simultanément un nombre suffisant de préleveurs qualifiés et équipés dans les établissements médico-sociaux dont ils ont la charge, dans les collectivités et auprès des populations précaires.

Pendant la phase analytique, il est impossible de constituer des stocks de réactifs spécifiques au germe responsable de l'épidémie tant que sa structure génomique reste inconnue. Toutefois, la relocalisation de la production des réactifs en France, voire en Europe, devrait réduire les délais de carence. Quoi qu'il en soit, il faudrait prévoir le plus tôt possible des commandes massives de réactifs et de consommables. En cas d'impossibilité pour les LBM de répondre à une trop forte demande d'examens virologiques, les ARS devraient assurer la coordination entre LBM et laboratoires non médicaux susceptibles de suppléer à cette carence.

En post-analytique, l'interprétation des résultats devrait s'accompagner de recommandations sur les mesures de prévention. Un questionnaire pourrait être joint pour collecter des critères en vue de réaliser des études épidémiologiques afin d'adapter régionalement la conduite à tenir. Enfin, les échantillons testés devraient être congelés pour des études a posteriori.

Philippe CHATRON



Vaccins : une piste inédite et prometteuse ?

La pandémie due au coronavirus aura permis de mettre sous les feux des projecteurs des types de vaccins inédits issus de nouvelles technologies, parmi lesquels les plus avancés sont les vaccins à ADN ou ARN messenger, actuellement en phase d'essais cliniques.

Ces nouvelles technologies de vaccination par des acides nucléiques présentent l'avantage considérable de pouvoir être développées en urgence. Elles se sont distinguées dans la lutte contre le virus SARS-CoV-2 par rapport aux stratégies classiques et apportent la preuve, encore impensable ces dernières années, qu'il est possible de concevoir un vaccin en un temps record. Cette réactivité s'explique en grande partie par la possibilité de réussir facilement à connaître le génome d'un virus inconnu et d'identifier les antigènes d'intérêt ainsi que les séquences d'acides nucléiques qui le codent. Dans l'épidémie de SARS-CoV-2, trois mois auront suffi entre la découverte du génome et l'administration du vaccin expérimental à l'homme. Il est infiniment plus simple, en effet, de produire des acides nucléiques que de fabriquer une protéine : quelques heures suffisent pour obtenir des millions de bactéries dans lesquelles l'acide nucléique codant pour la protéine virale d'intérêt est introduit avant d'injecter au patient le précieux ADN ou ARN messenger codant pour cette protéine d'intérêt, de sorte que c'est le patient lui-même qui va fabriquer le vaccin. Les fermenteurs classiques sont donc remplacés par l'organisme du patient.

Un avantage industriel de taille

On comprend pourquoi les laboratoires se sont lancés dans la course au développement de vaccins à base d'acides nucléiques. Une société américaine associée à une entreprise chinoise prévoit de lancer des essais cliniques d'un vaccin à base d'ADN chez l'Homme dès l'été 2020. Concernant les vaccins à ARNm, plusieurs développements sont en cours en Europe et aux États-Unis et des essais cliniques de phase 1 ont déjà débuté. Les résultats sont attendus avec d'autant plus d'intérêt que cette technique, certes prometteuse, n'a pas, à ce jour, d'application chez l'Homme, sans compter que son efficacité et son innocuité restent à démontrer.

Philippe GUILLOT-CHÊNE



relocalisation : enjeu ou défi ?

Une nouvelle filière stratégique

Mieux maîtriser la filière stratégique de la santé publique suppose d'intégrer la complexité de l'environnement du médicament, cette chaîne d'approvisionnement (Supply Chain¹) globalisée et complexe dont on ne voit souvent que le sommet de l'iceberg, associée à une réglementation internationale fragmentée et disparate. La France peut-elle retrouver seule cette maîtrise avec une vraie politique du médicament ou lui faut-il nécessairement l'envisager dans le cadre de l'Union européenne (UE) ?

En ce qui concerne les médicaments innovants, la fabrication des matières premières comme des produits finis reste majoritairement localisée dans la sphère occidentale (Europe, États-Unis...), depuis le laboratoire à l'origine de la molécule, à la fois pour une raison économique car les marges restent élevées, mais aussi pour protéger le savoir-faire et la propriété industrielle.

Concernant les médicaments génériques tombés dans le domaine public, les prix étant bien inférieurs, l'optimisation du coût est un enjeu majeur. Même si la fabrication finale (formulation et conditionnement) reste encore pour environ 60% basée en Europe (EFPIA), la plupart des laboratoires se fournissent en matières premières sur le marché mondial, principalement en Chine et en Inde, pour réduire les coûts, mais aussi parfois du fait des contraintes environnementales.

Relocalisation sous conditions

La production en Europe des matières premières, principes actifs et excipients des médicaments anciens exigera de : • **affirmer** le caractère stratégique des industries d'amont, avec une coordination forte au niveau européen ; • **établir** une liste des médicaments réputés indispensables par les professionnels de santé à même de bénéficier de mesures particulières, économiques ou réglementaires ; • **assurer** des marges suffisantes et des débouchés commerciaux aptes à développer et maintenir les investissements industriels aux normes européennes ; • **favoriser** une chimie « propre » dans la recherche pour les molécules à relocaliser ; • **instaurer** une coopération internationale, en priorité européenne, pour harmoniser les pratiques réglementaires relatives aux molécules anciennes, et coordonner les réponses industrielles ou sanitaires en cas de pénurie. Il est aussi essentiel de garantir plus de transparence et de visibilité de la chaîne d'approvisionnement depuis la fourniture de la matière première jusqu'à la délivrance des médicaments, associée à une base de données européenne partagée pour mieux évaluer les risques de ruptures.

Enfin, en cette année de mobilisation mondiale face à la pandémie de la COVID-19, l'Europe pourrait prendre l'initiative en lançant une Conférence Internationale du Médicament.

Georges FRANCE



¹ La « Supply chain » intègre toutes les étapes de l'approvisionnement, depuis les prévisions de vente jusqu'à la délivrance du médicament aux patients.

Une souveraineté sanitaire européenne ?

Les 18 mai et 14 juin derniers, le Président de la République¹ a affirmé sa volonté, en prévision de futures crises, de s'appuyer sur une nouvelle approche européenne fondée sur une souveraineté sanitaire stratégique.

La pandémie COVID-19 a montré combien la France et l'Europe étaient mal préparées à ce type de crise. Dès 2011, pourtant, l'Académie insistait sur la nécessité de se doter d'un comité stratégique au niveau européen pour rapprocher les doctrines et favoriser une plus grande convergence des décisions politiques². Or, au moins au début, le « chacun pour soi » a malheureusement pris le pas sur ce qui aurait dû être coordination/solidarité, harmonisation, simplification. Des réformes structurelles s'imposent donc pour assurer, à l'avenir, la sécurité d'approvisionnement des patients européens.

Renforcer les prérogatives de la Commission européenne

L'Agence européenne du médicament (EMA) doit disposer d'un système de surveillance apte à détecter une inadéquation de l'offre européenne (production de substances actives ou de médicaments spécifiques et de matériels médicaux). Il convient aussi de :

- **s'accorder** sur un panier de médicaments indispensables pour appliquer des mesures particulières visant à restaurer une viabilité économique européenne dans tous les États, et éviter ainsi le « dumping » entre États ainsi que les phénomènes d'importations parallèles si déstabilisants ;
- **prendre des mesures incitatives** afin de relocaliser la synthèse des principes actifs indispensables ou de maintenir, voire développer, la capacité industrielle pour des formes complexes comme les injectables. Cette nouvelle politique industrielle ne se fera pas sans convergence des conditions économiques, environnementales et techniques (encore trop d'étiquetages différents, par exemple) ;
- **réviser** les dispositifs administratifs pour faciliter la flexibilité en fonction des situations ;
- **assouplir** le carcan actuel des variations d'AMM et favoriser l'intelligence réglementaire.

L'Académie nationale de Pharmacie s'est investie depuis des années dans cette voie et continuera à le faire. Désormais membre actif de la Fédération Européenne des Académies de Médecine (FEAM), elle peut espérer que ses avis seront mieux entendus et son expertise reconnue au niveau de la Commission européenne.

Bruno BONNEMAIN



¹ <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/05/18/initiative-franco-allemande-pour-la-relance-europeenne-face-a-la-crise-du-coronavirus>

² https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

Coordonner : l'exemple du Service de santé des armées (SSA)

Cette crise aura révélé l'intérêt de disposer d'une chaîne de santé complète et autonome par sa capacité à mettre facilement en œuvre ses compétences et ses moyens au niveau de ses cinq composantes :

• **la médecine des forces**, plus singulièrement l'action du 5^e Centre médical des armées de Strasbourg ; • **la médecine hospitalière**, avec la montée en puissance des capacités de réanimation au sein des huit hôpitaux d'instruction des armées, mais aussi le déploiement de l'ensemble militaire de réanimation (EMR) à proximité de l'hôpital de Mulhouse ; • **la recherche**, grâce à ses experts en virologie, ses épidémiologistes, et sa capacité à participer aux programmes de recherche clinique ; • **la formation**, par la mobilisation des élèves médecins, pharmaciens ou encore infirmiers dans l'ensemble des structures armées contre le SARS-CoV-2 ; • **le ravitaillement médical**, avec ses stocks stratégiques et sa faculté à concevoir, réaliser et entretenir des unités médicales opérationnelles, comme l'EMR (Élément militaire de réanimation) ou les modules d'évacuation sanitaires aériennes MORPHEE.

Son établissement pharmaceutique fabricant a aussi été capable de réagir pour produire du soluté hydro-alcoolique ou développer rapidement des contre-mesures médicales d'intérêt. Son organisation intégrée, sa gouvernance assurée par des praticiens des armées, sa culture d'anticipation et de gestion des crises pourraient faire du SSA un modèle d'inspiration de notre système de santé.

François CAIRE MAURISIER

