

sommaire

Pharmacovigilance

- Solutions de remplissage vasculaire contenant de la gélatine fluide modifiée (Gelofusine®, Gelaspan® et Plasmion®): risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande rouge et aux abats 3
- Suspension de la commercialisation d'Uvestérol® D 4

Erreurs médicamenteuses

- Méthotrexate par voie orale = une seule prise par semaine 6
- Confusion entre différents médicaments en sachets-dose (sticks): des médicaments qui ne doivent pas toujours être avalés 7

Réduction des risques médicamenteux

- Attention aux risques d'erreurs entre insulines à 100 UI/mL et insulines à forte concentration 8

Addictovigilance

- Overdose: accès élargi au spray nasal de naloxone 9
- Tramadol: risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance 10

Matéiovigilance

- Arrêt d'utilisation des accélérateurs Clinac version 6 en association avec les collimateurs additionnels microMLC m3 de la société Brainlab 12

Édito



Christelle Ratignier-Carbonneil,
Directrice générale adjointe chargée
des opérations

Je suis très heureuse d'avoir rejoint l'ANSM depuis décembre 2016, en tant que directrice générale adjointe en charge des opérations, à la suite de François Hébert. À mon arrivée, j'ai pu retrouver des équipes performantes, impliquées, et bénéficiant d'une expertise scientifique reconnue.

Ma connaissance du champ de la sécurité des médicaments et des produits de santé s'est développée dans cette institution au cours de mes différentes fonctions exercées entre 2002 et 2010 à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, en lien avec l'évaluation clinique des médicaments. Elle s'est ensuite intensifiée tout au long de mon parcours, notamment au travers de mon activité de conseillère pour les produits et les industries de santé entre 2010 et 2012 au sein du cabinet du Ministre du travail, de l'emploi et de la santé où j'ai en particulier été impliquée dans la rédaction de la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Mes fonctions par la suite de directrice adjointe à la Caisse

nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés en tant que responsable du département des produits de santé m'ont d'autre part permis de développer des relations conventionnelles avec les différents acteurs du système de santé tout en élargissant mes activités dans le domaine des médicaments et des produits de santé.

Je retrouve aujourd'hui une Agence réorganisée en profondeur autour de quatre priorités stratégiques : la garantie de la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, l'accès rapide et encadré à l'innovation pour les patients, la consolidation de ses liens avec ses parties prenantes et la poursuite de sa modernisation.

La démarche de renforcement de la surveillance des produits de santé a donc une place primordiale dans les missions de l'Agence et se concrétise quotidiennement au travers de plusieurs actions et démarches déjà engagées :

- ◆ La réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques indépendantes portant sur l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits de santé en vie réelle. Des liens ont ainsi été renforcés avec l'Assurance maladie pour la réalisation conjointe d'études à partir des données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM).

Hémovigilance

Événements indésirables survenus chez les
receveurs: analyse de la période 2010-2015 13

Biovigilance

Transfert de la biovigilance de l'Agence nationale
de sécurité du médicament et des produits de santé
à l'Agence de la biomédecine 14

Épidémiologie des produits de santé

Description de la prise en charge thérapeutique
des patients atteints de Maladies Inflammatoires
Chroniques de l'Intestin (MICI) en France et étude des
risques associés 15

Risques hémorragique et thromboembolique
artériel associés à la double anticoagulation
par AVK et héparinothérapie lors de l'initiation
de l'AVK dans la fibrillation auriculaire sans
complication 16

Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC 17

Les signalements en chiffres

Pharmacovigilance 19

Les erreurs médicamenteuses 20

Matérovigilance et réactovigilance 21

Hémovigilance 22

Édito (suite)

- ◆ L'appui aux réseaux régionaux et correspondants locaux des différentes vigilances portées par l'ANSM, qui est un point clé pour garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur vie. Parmi les réalisations : la signature d'une convention avec les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance mais aussi l'expérimentation de l'échelon régional de matériovigilance et réactovigilance pour faciliter les remontées de terrain, l'organisation régionale des vigilances devant toutefois évoluer et s'intégrer dans un système national plus large, voulu par la Loi de modernisation du système de santé, l'ANSM va être amenée à se rapprocher des ARS dans cette perspective.
- ◆ L'élaboration et la mise en œuvre de processus de détection de signaux, notamment par des méthodes de détection automatisée ou s'appuyant sur la veille de la littérature scientifique, ou encore de processus de pilotage et de sécurisation des dossiers.
- ◆ La promotion de la déclaration des événements indésirables passant par la sensibilisation des professionnels de santé et des patients et par la facilitation des démarches de déclaration. Ces efforts se poursuivent,

en lien avec les réseaux de vigilances, acteurs de proximité essentiels, et les représentants des professionnels de santé et des patients. Dans cette dynamique, il est important de rappeler que l'ANSM participe aux travaux de mise en œuvre d'un portail commun de déclaration pour toutes les vigilances sanitaires, entamés dans le cadre de la Stratégie nationale de santé.

Les défis de l'Agence sont donc imposants mais d'une grande richesse et c'est avec conviction que nous nous engageons ensemble en faveur de la sécurité des produits de santé et de l'accès équitable aux innovations afin d'améliorer la santé des patients.

Directeur de la publication: Dominique Martin

Rédactrice en chef: Marie-Laure Veyries

Secrétariat de la rédaction: Isabelle Vernhes

Comité de relecture: Emilie Alliez, Sophie Ardiot, Irène Bidault, Arnaud De Verdelhan, Nathalie Dumarçet, Isabelle Vernhes

Ont collaboré à ce numéro: Cindy Aubrière, Pascal Auriche, Mehdi Benkebil, Karim Boudjedir, Kim Bouillon, Marie Cabagnol, Laure Daval, Arnaud De Verdelhan, Dorothee Durand, Gwennaëlle Even, Allison Gautier, Nathalie Grené-Lerouge, Najib Hamida, Christine Lehelley, Magali Lemaître, Evelyne Lerond-Garrido, Emilie Monzon, Charlotte Pion, Christelle Ratignier-Carbonneil, Dina Sanctussy, Elodie Solé

Solutions de remplissage vasculaire contenant de la gélatine fluide modifiée (Gelofusine[®], Gelaspan[®] et Plasmion^{®(1)}) : risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande rouge et aux abats

Les solutions de remplissage vasculaire contenant de la gélatine fluide modifiée sont indiquées dans le traitement ou la prophylaxie des hypovolémies relatives ou absolues et des états de chocs.

Le risque de réactions anaphylactiques pourrait être fortement majoré chez les patients présentant des antécédents d'allergie à la viande rouge et aux abats ou présentant des résultats positifs aux tests de détection des anticorps IgE anti- α -gal. À noter que, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, la viande rouge fait référence à tous les types de viande issus des tissus musculaires de mammifères comme le bœuf, le veau, le porc, l'agneau, le mouton, le cheval et la chèvre.

Aussi, ces spécialités ne doivent pas être utilisées en cas :

- ◆ d'hypersensibilité à la gélatine fluide modifiée, en particulier hypersensibilité au galactose- α -1,3-galactose (α -gal);
- ◆ d'allergie connue à la viande rouge et aux abats.

Ces recommandations font suite à l'évaluation d'une déclaration de pharmacovigilance relative à un choc anaphylactique examinée par le Comité technique de Pharmacovigilance en septembre 2016.

Des anticorps IgE anti- α -gal sont retrouvés chez des patients ayant eu une réaction anaphylactique après la consommation de viande rouge ou d'abats

tels que des rognons, ou encore suite à la perfusion de gélatine fluide modifiée, ou parfois après consommation de gélatine, suggérant le rôle de l'allergène galactose- α -1,3-galactose (communément appelé α -gal) dans la survenue de ces réactions. Une sensibilisation primaire par le biais de morsures de tiques a également été évoquée.

Les Résumés des caractéristiques du Produit (RCP) et notices des solutions de remplissage vasculaire contenant de la gélatine fluide modifiée seront prochainement mis à jour au niveau européen en intégrant le risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande rouge et aux abats. Dans l'attente, un courrier d'information a été adressé aux urgentistes, anesthésistes-réanimateurs et pharmaciens hospitaliers.

Dina SANCTUSSY

pharmacovigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- Lettre au professionnels de santé « Gelofusine, Gelaspan et Plasmion (gélatine fluide modifiée seule ou en association) : risque de réaction croisée en cas d'allergie à la viande rouge et aux abats » (03/01/2017)

(1) Gelaspan[®], solution pour perfusion (gélatine fluide modifiée, chlorure de sodium, acétate de sodium trihydraté, chlorure de potassium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté), Gelofusine[®] 4 %, solution injectable pour perfusion en flacon (Gélatine fluide modifiée), Plasmion[®], solution pour perfusion (gélatine fluide modifiée, chlorure de sodium, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, solution de lactate de sodium)

Suspension de la commercialisation d'Uvestérol® D

Suite au décès d'un nouveau-né fin 2016, l'ANSM a, par mesure de précaution, suspendu la commercialisation d'Uvestérol® D le 6 janvier 2017.

Depuis plus de 25 ans, des millions d'enfants en bas-âge ont reçu de l'Uvestérol®. Des cas de malaise ou de fausse route signalés avaient conduit l'ANSM à mettre en place, dès 2006, des mesures de réduction de ce risque.

L'ANSM rappelle, cependant, que les enfants qui ont reçu de l'Uvestérol® D ne courent aucun danger.

La supplémentation en vitamine D chez les jeunes enfants n'est pas remise en cause. Des alternatives thérapeutiques existent. L'approvisionnement en médicaments contenant de la vitamine D est garanti sur l'ensemble du territoire national.

En ce qui concerne Uvestérol® Vitaminé A.D.E.C., son usage est réservé à des situations pathologiques particulières pour lesquelles il n'existe pas d'alternative. L'ANSM a décidé de réserver son utilisation à l'hôpital et a mis en place une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) chez les enfants à partir de l'âge d'un mois non hospitalisés présentant un syndrome de malabsorption (cholestase, insuffisance intestinale, insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose). Dans le cadre de cette RTU, effective à compter du 3 février 2017, Uvestérol® Vitaminé A.D.E.C. est soumis à prescription hospitalière et inscrit sur la liste de rétrocession qui permet aux pharmacies hospitalières de le délivrer au public. Chez le prématuré, Uvestérol® Vitaminé A.D.E.C. n'est recommandé que pendant l'hospitalisation et ne l'est pas à la sortie.

Dina SANCTUSSY

pharmacovigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ Point d'information « La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) d'UVESTEROL VITAMINE ADEC est effective à compter du 03 février 2017 » ([3/02/2017](#))
- ▶ Communiqué « Par mesure de précaution, l'ANSM suspend la commercialisation d'Uvestérol® D » ([06/01/2017](#))
- ▶ Point d'information « Uvestérol® et risques de malaise ou de fausse route : mise à disposition de nouvelles formulations afin de limiter ces risques » ([25/11/2014](#))

Comment déclarer un effet indésirable ?

Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consultez la rubrique « [Déclarer un effet indésirable](#) » sur le site internet de l'ANSM.

Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Docétaxel - cas d'entérocolites d'issue fatale** : l'INCa en lien avec l'ANSM recommande à titre de précaution d'éviter temporairement l'utilisation du docetaxel dans les cancers du sein localisés, opérables ([17/02/2017](#))
- ▶ **Méropénem (Meronem® 1g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion)** : erreur dans la notice ([14/02/2017](#))
- ▶ **AINS** : jamais à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse ([26/01/2017](#))
- ▶ **Selexipag (Uptravi®)** : l'ANSM prend des mesures de précaution concernant la spécialité (selexipag), traitement par voie orale de l'hypertension artérielle pulmonaire ([24/01/2017](#))
- ▶ **Ivabradine (Procoralan®)** : modification des conditions de prescription et de délivrance ([22/01/2017](#))
- ▶ **Cyéméazine (Tercian®)** : défaut qualité des notices ([20/01/2017](#))
- ▶ **Contraception hormonale d'urgence contenant du lévonorgestrel (NorLevo®, Levonorgestrel Biogaran®, Levonorgestrel EG®, Levonorgestrel Mylan® 1,5 mg, comprimé)** : nouvelle recommandation pour les utilisatrices de médicaments inducteurs enzymatiques ([17/01/2017](#))
- ▶ **Phénylbutyrate de sodium (Ammonaps® comprimés et granulés)** ne doit être utilisé qu'en l'absence de traitement alternatif ([22/12/2016](#))
- ▶ **Aprélimast (Otezla®)** : nouvelles recommandations importantes concernant les idées et comportements suicidaires ([24/11/2016](#))
- ▶ **Lénalidomide (Revlimid®)** : nouvelles recommandations importantes relatives à la réactivation virale ([09/11/2016](#))
- ▶ **Blinatumomab (Blincyto®)** : Risque de pancréatite ([28/10/2016](#))

Méthotrexate par voie orale = une seule prise par semaine

Des erreurs fatales avec les médicaments à base de méthotrexate par voie orale

Le méthotrexate⁽¹⁾ par voie orale est notamment indiqué en France dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active et du psoriasis de l'adulte.

Quelle que soit l'indication, la prise de méthotrexate par voie orale s'effectue **en une prise unique par semaine** et la posologie s'exprime en mg par semaine.

L'ANSM a été destinataire de signalements d'erreurs par prise quotidienne au lieu d'une prise hebdomadaire des médicaments à base de méthotrexate. Ces erreurs ont le plus souvent été associées à des effets indésirables graves et certaines ont été d'issue fatale, en raison notamment de la toxicité hématologique du méthotrexate en surdosage.

Les mesures correctives suivantes ont été mises en place :

- ◆ ajout de mises en garde dans l'AMM (RCP⁽²⁾ et notice) ;
- ◆ ajout d'un avertissement explicite sur les conditionnements (boîte et flacon de comprimés) stipulant que ces médicaments doivent être pris une seule fois par semaine.

Cependant, l'ANSM est toujours destinataire d'erreurs médicamenteuses soit à domicile, soit en EHPAD ou en établissement de santé, plus particulièrement dans les services de soins non familiarisés avec ce traitement.

Aussi, en complément, 2 feuillets alertant sur ce risque et permettant d'indiquer le jour de prise ont été élaborés. L'un est destiné aux officines, l'autre aux établissements de santé et aux EHPAD. Ces feuillets sont à remettre par :

- ◆ les pharmaciens d'officine : à chaque patient lors de la délivrance du traitement ;

- ◆ les pharmaciens des établissements de santé aux services de soins à chaque dispensation de méthotrexate, pour être complété avec le nom du patient et son jour de prise et conservé avec le traitement du patient.

Aussi, l'ANSM souhaite rappeler :

- ◆ aux professionnels de santé :
 - d'être vigilant lors de toute prescription, délivrance ou administration de méthotrexate par voie orale,
 - d'insister auprès de chaque patient sur la prise hebdomadaire de ces médicaments et de s'assurer de la bonne compréhension des modalités de prise par le patient ;
- ◆ aux prescripteurs : d'indiquer sur la prescription le jour de la semaine, convenu avec le patient, où le traitement doit être pris ;
- ◆ aux pharmaciens : d'indiquer le jour sur la boîte du médicament et sur le feuillet ;
- ◆ aux pharmaciens et services de soins des établissements de santé : de diffuser le feuillet, le conserver avec le traitement du patient et tracer dans le dossier du patient la prise du méthotrexate ;
- ◆ aux directeurs d'EHPAD : de diffuser le feuillet au personnel prenant en charge des personnes âgées sous méthotrexate ;
- ◆ aux patients : de respecter une prise hebdomadaire et contacter immédiatement un médecin ou un service d'urgence médicale en cas de prise trop importante de méthotrexate.

Marie CABAGNOLS, Dorothee DURAND, Gwennaëlle EVEN
erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- Point d'information « Méthotrexate par voie orale = une seule prise par semaine : attention aux erreurs » (14/11/2016)

(1) Spécialités à base de méthotrexate par voie orale: Imeth®, Novatrex®, Methotrexate Bellon®
(2) Résumé des caractéristiques du produit.

Confusion entre différents médicaments en sachets-dose (sticks) : des médicaments qui ne doivent pas toujours être avalés

Sachet-doses, sachez les distinguer !

L'ANSM souhaite attirer l'attention sur le risque de confusion entre les différentes spécialités présentées en sachet-dose (encore appelé stick).

Le guichet Erreurs médicamenteuses a été destinataire de signalements d'ingestion de spécialités destinées à la voie cutanée à base de kétoconazole, gel en sachet-dose⁽¹⁾ ou en récipient unidose⁽²⁾, à la place de médicaments également présentés en sachet-dose destinés à la voie orale (notamment des médicaments pour les troubles de l'acidité tels que Gaviscon®/Gavisconell®⁽³⁾ ou Maalox®⁽³⁾).

Des mesures ont déjà pu être mises en œuvre telles que la mise en exergue sur les sachets de ketoconazole des mentions « Ne pas avaler » et « voie cutanée » (mesure effective ou en cours selon le laboratoire concerné),

Mais cette forme stick, largement répandue pour sa praticité, nécessite une sensibilisation sur son bon usage. Aussi, pour réduire ce risque d'erreurs médicamenteuses, l'ANSM souhaite rappeler :

- ◆ aux pharmaciens : de s'assurer, lors de la dispensation, de la bonne compréhension du mode d'utilisation du médicament auprès du patient,
- ◆ aux patients :
 - qu'il est nécessaire de lire attentivement les informations sur le sachet-dose pour identifier le médicament et sa voie d'administration,
 - qu'il est conseillé, pour une meilleure identification, de conserver les sachets-dose dans leur boîte dans l'armoire à pharmacie et si besoin, de les stocker séparément quand ces derniers ont des voies d'administration différentes.

Laure DAVAL, Dorothée DURAND
erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

Autres actualités sur les erreurs médicamenteuses

- ▶ **Fentanyl (Durogesic®)** : changement de couleur du patch pour limiter les risques d'erreur médicamenteuse (15/12/2016)
- ▶ **Fosphénytoïne sodique (Prodilantin® 75 mg/ml)** : Erreurs médicamenteuses pouvant être d'issue fatale en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans (utilisation hors AMM) (19/01/2017)

Comment déclarer une erreur médicamenteuse ?

Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur CRPV.

Une erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable, une erreur potentielle ou un risque d'erreur médicamenteuse est déclaré directement à l'ANSM.

Pour plus d'information, consultez la rubrique « [Déclarer un effet indésirable](#) » sur le site Internet de l'ANSM ou « [Déclaration des erreurs médicamenteuses : mode d'emploi](#) », Bulletin n°65 (23/04/2015).

(1) Indiqué dans le traitement de la dermatite séborrhéique de l'adulte et de l'adolescent.

(2) Indiqué dans le traitement du Pityriasis versicolor de l'adulte et de l'adolescent

(3) Indiqués dans le traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien tels que régurgitations acides, pyrosis et digestion difficile (liée au reflux)

Attention aux risques d'erreurs entre insulines à 100 UI/mL et insulines à forte concentration

Une insuline à forte concentration est une insuline à une concentration supérieure à la concentration standard de 100 unités/mL, qui était, depuis de nombreuses années, la seule concentration disponible en France et dans l'Union Européenne.

En France, deux insulines à forte concentration sont commercialisées :

- ◆ Humalog® 200 UI/mL, (insuline lispro) disponible en solution injectable en stylo pré-rempli Kwikpen™;
- ◆ Toujeo® 300 UI/mL, (insuline glargine) disponible en solution injectable en stylo pré-rempli Solostar®.

L'ANSM a été destinataire de signalements d'erreurs médicamenteuses et de confusions entre des insulines à forte concentration et des insulines à 100 UI/mL, qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves d'hypo ou d'hyperglycémie.

Aussi, les insulines à forte concentration font l'objet de mesures de réduction du risque : des documents d'information à destination des patients (remis par le prescripteur) et des professionnels de santé ont été diffusés afin de leur rappeler les recommandations à suivre rigoureusement lors de toute prescription ou tout usage d'une insuline à forte concentration.

Les professionnels de santé sont invités à préciser aux patients les recommandations suivantes :

- ◆ lisez attentivement le document de réduction du risque qui vous a été remis et les instructions de la notice avant d'utiliser ce médicament ;
- ◆ vérifiez toujours le nom, le type d'insuline et la concentration figurant sur la boîte du médicament et sur l'étiquette du stylo prérempli ;

- ◆ si vous utilisez d'autres types d'insuline parallèlement à votre insuline à forte concentration, vérifiez toujours la concentration de chaque type d'insuline sur l'emballage et l'étiquette avant chaque injection pour éviter de les confondre ;
- ◆ lors du passage à une insuline à forte concentration et au cours des semaines qui suivent, mesurez votre glycémie plus fréquemment ;
- ◆ vérifiez le nombre d'unités de l'insuline qui seront injectées dans le compteur de dose du stylo pré-rempli avant toute injection ; il est affiché indépendamment de la concentration ;
- ◆ ne transférez en aucun cas la solution injectable d'insuline en stylo pré-rempli dans un autre dispositif d'administration ;
- ◆ si vous avez des questions, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Nathalie GRENÉ-LEROUGE, Christine LEHELLEY, Arnaud DE-VERDELHAN

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ [RCP HUMALOG® 200 UI/mL](#) (insuline lispro), solution injectable en stylo pré-rempli
- ▶ [RCP TOUJEO® 300 UI/mL](#) (insuline glargine), solution injectable en stylo pré-rempli
- ▶ Lettre aux professionnels de santé et note d'information aux patients « Humalog® (Insuline lispro), solution injectable en stylo prérempli - nouvelle concentration à 200 UI/mL : Attention aux risques d'erreurs » ([10/06/2015](#))

Autres actualités sur la réduction des risques

- ▶ **Valproate et dérivés** : mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant ([13/02/2017](#))

Overdose : accès élargi au spray nasal de naloxone

En juillet 2016, l'ANSM a octroyé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour la spécialité Nalscuc® (naloxone 0,9 mg/0,1 mL), solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose. Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connus ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure d'urgence.

Le 22 décembre 2016, les conditions d'inclusion et de délivrance de l'ATU de Nalscuc® ont été élargies.

Nalscuc® peut maintenant être dispensé dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) quel que soit leur mode de gestion⁽¹⁾, ainsi que dans les centres et structures disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif.

Les médecins qui ont fait une demande de participation à l'ATU de cohorte et ont suivi une formation peuvent inclure des patients s'ils exercent :

- ◆ dans les CSAPA ;
- ◆ dans les services d'addictologie à l'hôpital ;
- ◆ dans les services des urgences ;
- ◆ dans tout autre service bénéficiant de l'intervention d'une équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA) ;
- ◆ dans les unités sanitaires en milieu pénitentiaire ;
- ◆ dans les centres et structures disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif.

Nalscuc® peut être dispensé, sous condition d'avoir fait une demande de participation à l'ATU et d'approvisionnement en traitement, par :

- ◆ les pharmaciens des pharmacies à usage intérieur (PUI) :
 - dans les PUI autorisées à rétrocéder,
 - dans les PUI non autorisées à rétrocéder disposant d'un service d'addictologie, d'une équipe de liaison et de soins en addictologie (ELSA) ou d'un service des urgences,
 - dans les CSAPA disposant d'une PUI ;
- ◆ les pharmaciens ou, à défaut, les médecins nommément désignés et autorisés par l'Agence Régionale de la Santé, responsables de la dispensation :
 - dans les CSAPA ne disposant pas de PUI,
 - dans les centres et structures disposant d'équipes mobiles de soins aux personnes en situation de précarité ou d'exclusion gérés par des organismes à but non lucratif ;
- ◆ les pharmaciens des PUI des unités sanitaires en milieu pénitentiaire.

Émilie MONZON

emilie.monzon@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ Point d'information « Mise à disposition élargie du spray nasal de naloxone (Nalscuc) » [23/12/2016](#)
- ▶ [Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations \(PUT\)](#)
- ▶ Site spécifique de l'ATU (www.atunalscuc.fr) actif depuis novembre 2016.

(1) CSAPA à gestion associative, hospitalière avec ou sans pharmacie à usage intérieur (PUI) gérés par un groupement de coopération sanitaire ayant mis ou non en commun une PUI, ou d'un groupement hospitalier de territoire (GHT) ou gérés par un groupement de coopération sociale ou médico-sociale.

Tramadol⁽¹⁾ : risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance

Le tramadol est un antalgique opioïde d'action centrale indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères. Il est commercialisé en France sous différents dosages (37,5 mg associé au paracétamol, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg) et se présente sous diverses formes galéniques (comprimé pelliculé, comprimé effervescent, comprimé à libération prolongé, gélule, gélule à libération prolongée, solution buvable et solution injectable). Certaines spécialités sont réservées à l'adulte, d'autres sont aussi indiquées chez l'adolescent de plus de 12 ans. Enfin, les solutions buvables sont réservées à l'enfant à partir de 3 ans et à l'adolescent.

En raison de l'augmentation des signalements des cas d'abus, de dépendance et de mésusage au réseau des CEIP⁽²⁾, un suivi national d'addictovigilance des spécialités renfermant du tramadol a été ouvert en 2010. Depuis 2013, il a été observé une augmentation de l'usage détourné du tramadol, bien que ce dernier soit majoritairement obtenu sur prescription médicale. Les raisons des usages détournés sont multiples : recherche d'effet récréatif dans un cadre d'une toxicomanie, recherche d'effet hypnotique, amélioration des performances professionnelles, conduite dopante en milieu sportif, automédication à visée antidépressive ou anxiolytique.

En 2014 et 2015, la part des cas de polytoxicomanies dans les notifications spontanées concernant le tramadol a dépassé 30 %. Sur la même période, 7 crises convulsives liées à un abus de tramadol ont été rapportées. Dans l'enquête DTA⁽³⁾ 2014, le tramadol est impliqué dans 48 % des décès (32 décès dont 6 où le tramadol est la seule substance en cause). Le tramadol est la première substance active retrouvée dans les décès, devant la morphine.

Par conséquent, il est rappelé aux prescripteurs (médecins généralistes, spécialistes, dentistes) et pharmaciens que :

- ◆ **le tramadol :**
 - **est à proscrire comme traitement de substitution pour une dépendance aux opioïdes,**

- **ne doit pas être prescrit conjointement à un opioïde fort tel que la méthadone ou la buprénorphine,**
- **n'est pas recommandé dans le traitement de la douleur migraineuse,**
- **risque de provoquer, à fortes doses, des crises convulsives ainsi que des effets indésirables graves allant jusqu'au décès ;**

- ◆ **il est nécessaire de surveiller le développement d'une tolérance, l'augmentation des doses et un comportement de recherche du médicament chez le patient ;**
- ◆ **les signes de sevrage sont fréquents à l'arrêt du traitement et peuvent survenir à des doses thérapeutiques, après de très courtes durées de traitement.**

Charlotte PION

charlotte.pion@ansm.sante.fr

Définitions

Abus : utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique (article R. 5219-1).

Dépendance : la pharmacodépendance est l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente (article R. 5219-1).

Mésusage : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (article R. 5121-152).

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- CR du CTCEIP du 17 mars 2016 sur les enquêtes DRAMES 2014 et DTA 2014

(1) Liste des spécialités pharmaceutiques contenant du tramadol : Biodalgic®, Contramal®, Ixprim®, Monoalgic®, Monocriox®, Monotramal®, Orozamudol®, Takadol®, Topalgic®, Zalदार®, Zamudol®, Zumalgic® et autres Tramadol® génériques

(2) Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

(3) Décès Toxiques par Antalgiques

Autres actualités en addictovigilance

- ▶ **Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques)**: prescription obligatoire du Zolpidem sur ordonnance sécurisée ([11/01/2017](#))
- ▶ **Kétamine en préparation injectable** : inscription sur la liste des stupéfiants à compter du 24 avril 2017 ([26/01/2017](#))

Addictovigilance

Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au [Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance \(CEIP\)](#) dont le professionnel de santé dépend.

Pour plus d'information : [Déclarer un effet indésirable](#)

Arrêt d'utilisation des accélérateurs Clinac version 6 en association avec les collimateurs additionnels microMLC m3 de la société Brainlab

Un risque potentiel de délivrance d'un traitement non conforme à celui prévu avait été identifié en 2012, associé à certains appareils de radiothérapie utilisés principalement dans le traitement de tumeurs cancéreuses (sein, prostate, cerveau...).

Des recommandations portant sur le renforcement des contrôles réalisés avant les traitements avaient été adressées aux professionnels par l'ANSM en septembre 2015. Depuis cette communication, aucun autre incident n'a été signalé.

Un groupe d'experts mis en place en parallèle par l'ANSM a considéré que ces recommandations étaient suffisantes pour l'ensemble du parc à l'exception des accélérateurs linéaires Clinac en version 6 de la société Varian en association avec les collimateurs additionnels microMLC m3 de la société Brainlab, pour les traitements de haute précision à dose élevée par séance délivrés en condition stéréotaxique et pour les traitements de radiochirurgie.

En conséquence,

- ◆ les recommandations diffusées aux utilisateurs en septembre 2015 sont maintenues ;

- ◆ par décision du 25 novembre 2016, l'ANSM ordonne l'arrêt de l'utilisation des accélérateurs linéaires Clinac en version 6 de la société Varian en association avec les collimateurs additionnels microMLC m3 de la société Brainlab pour les traitements de haute précision à dose élevée par séance (hypofractionnés) délivrés en conditions stéréotaxiques et pour les traitements de radiochirurgie.

Cet arrêt doit être effectif dans les meilleurs délais et au plus tard le 1^{er} juillet 2017.

Ce délai devrait permettre aux différents centres de se doter des appareils de remplacement et/ou de s'organiser de façon coordonnée entre eux.

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ Point d'information « Arrêt d'utilisation des accélérateurs Clinac version 6 en association avec les collimateurs additionnels microMLC m3 de la société Brainlab ordonné par l'ANSM » ([20/01/2017](#))

Comment déclarer un incident ou risque d'incident ?

Tout incident ou tout risque d'incident grave avec un dispositif médical doit être déclaré dans le cadre de la matériovigilance à l'ANSM : un formulaire de déclaration est disponible dès la page d'accueil du site de l'Agence : www.anism.sante.fr (rubrique : [Déclarer un effet indésirable](#)). Il est à transmettre au département des vigilances par fax : 01 55 87 37 02 ou par email : materiovigilance@ansm.sante.fr

Événements indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles : analyse de la période 2010-2015

L'hémovigilance a notamment pour objet l'ensemble des procédures de surveillance, d'évaluation et de prévention des événements indésirables survenant chez les receveurs (EIR) de produits sanguins labiles (PSL).

L'activité transfusionnelle se situe entre 3 et 3,2 millions de PSL cédés chaque année, avec une augmentation entre 2010 et 2015.

Entre 2010 et 2015, 25 471 fiches d'EIR d'imputabilité forte ont été déclarés dans la base nationale d'hémovigilance e-FIT (soit 135,5 EIR/100 000 PSL).

La plupart de ces EIR (92 %) sont de grade 1 (non sévère).

Le diagnostic le plus fréquent varie selon :

- ◆ la gravité : allo-immunisation isolée pour l'ensemble des grades, œdème pulmonaire de surcharge (TACO) pour les grades > 1 ;
- ◆ le PSL transfusé : allo-immunisation pour les concentrés de globules rouges (CGR), allergie pour les plasmas et les concentrés plaquettaires (CP).

EIR d'imputabilité forte rapportés de 2010 à 2015

EIR	EIR/100 000 PSL	Précisions
EIR infectieux*	0,33	
Incompatibilité immunologique	0,14	21 accidents suite à une transfusion de CGR incompatible dans le système ABO
TACO	6,32	
Décès	0,18	34: 16 liés à un TACO, 6 à une IBTT d'un CP, 4 à un œdème pulmonaire lésionnel (TRALI)

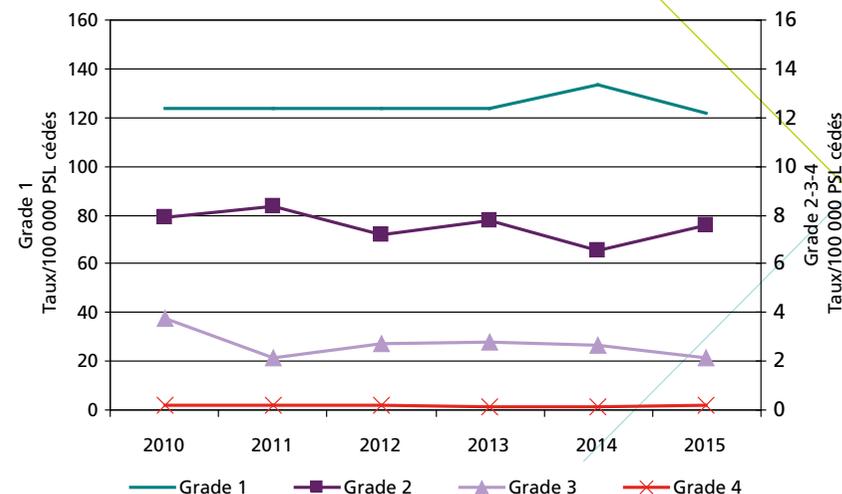
* infections bactériennes transmises par transfusion (IBTT) et infections virales (77 % liées au virus de l'hépatite E)

En conclusion, on constate une **légère tendance à la baisse des EIR graves entre 2010 et 2015** (de 11,9 à 9,9/100 000 PSL) essentiellement concernant la qualité et la sécurité des PSL. Les EIR graves, en lien avec le non-respect des bonnes pratiques transfusionnelles (incompatibilité immunologique ABO, TACO), sont relativement stables.

L'ANSM poursuit ses efforts pour garantir la sécurité des patients (IBTT, allergie) et réduire l'occurrence des EIR en lien avec la pratique.

Karim BOUDJEDIR, Allison GAUTIER

Évolution des EIR selon le grade pour la période 2010-2015



Transfert de la biovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l'Agence de la biomédecine

En application du décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation, à partir du 1^{er} décembre 2016, l'Agence de la biomédecine devient l'autorité compétente, officiellement en charge de la biovigilance.

Cette nouvelle compétence lui est confiée par la loi de modernisation de notre système de santé (n° 2016-41 du 26 janvier 2016). L'Agence de la biomédecine aura ainsi pour rôle la mise en œuvre du dispositif de biovigilance qui relevait jusqu'à présent de la compétence de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Les nouvelles modalités du dispositif de biovigilance mises en place à partir du 1^{er} décembre 2016 s'inscrivent dans le cadre de la réforme des vigilances portée par le ministère de la santé dans le but d'accroître le nombre de déclarations faites par les professionnels afin d'améliorer les pratiques professionnelles et la qualité des soins.

L'Agence de la biomédecine travaillera étroitement avec les professionnels et les sociétés savantes à la mise en place progressive de ce dispositif.

Les déclarations de biovigilance sont à adresser depuis le 1^{er} décembre 2016 à l'Agence de la biomédecine à : biovigilance@biomedecine.fr selon le modèle de déclaration suivant :

[Télécharger la fiche de déclaration d'un incident grave ou d'un effet indésirable](#)

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- Communiqué « Transfert de la biovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à l'Agence de la biomédecine » (01/12/2016)
- Bulletin des vigilances 69 page 14 « Transfert de la biovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à l'Agence de la biomédecine (ABM) »

Autres actualités en biovigilance

- Injonction n°16MB074-INJ du 23/12/2016 portant sur le Laboratoire de Culture et de Thérapie Cellulaire de l'ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE MARSEILLE (28/12/2016)

Description de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) en France et étude des risques associés

La prise en charge des patients atteints de MICI (maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH)) a fortement évolué ces dernières années avec une augmentation de la prescription des anti-TNF⁽¹⁾ en monothérapie et en association avec les thiopurines⁽²⁾ (combothérapie). Il n'existe pas d'étude ayant observé les durées réelles de traitement ainsi que les changements thérapeutiques chez ces patients.

L'ANSM a initié un projet MICI en 2014 à partir des données du Sniiram s'articulant autour de trois axes. Les résultats du premier axe qui visait à identifier la population atteinte de MICI ainsi que la fréquence d'exposition aux différents traitements entre 2009 et 2014 sont présentés ci-après.

Ce projet a permis d'identifier **210001 patients atteints de MICI** en France (47,7 % MC et 52,3 % RCH), dont 140276 avec un diagnostic antérieur au 1^{er} janvier 2009 et 69725 diagnostiqués entre 2009 et 2013. La proportion d'hommes était de 46,1 %.

Parmi les **patients incidents** ayant reçu des thiopurines ou des anti-TNFs, le premier traitement était majoritairement des thiopurines en monothérapie (plus de 70 %).

Parmi les patients traités par des anti-TNFs, 45,2 % avaient commencé le traitement en monothérapie dans les trois mois suivant le diagnostic de MC (38,2 % pour RCH).

Parmi les patients traités par une combothérapie, 54,5 % débutaient le traitement dans les trois mois suivant le diagnostic de MC (39,9 % pour RCH).

Une interruption de traitement est observée suite à l'initiation pour plus d'un tiers des patients, sans que ces arrêts soient expliqués par une hospitalisation ou une chirurgie. Environ 40 % de ces patients ont ensuite repris le traitement antérieur.

(1) Anti-TNF: adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®)

(2) Thiopurines : azathioprine (Imurel® et génériques) (la mercaptopurine n'a pas d'indication dans les MICI)

Exposition 5 ans après le diagnostic

	Monothérapie		Combothérapie
	Thiopurine	Anti-TNF	
MC	43,6 %	33,8 %	18,3 %
RCH	24,9 %	12,9 %	7,4 %

Ainsi, même si les thiopurines restent le traitement de 1^{re} ligne privilégié, le niveau d'exposition aux anti-TNFs est élevé parmi les patients atteints de MICI en France. De plus, ces résultats révèlent une fréquence élevée des pauses thérapeutiques.

Les 2 derniers axes de ce projet permettront d'étudier les risques d'infections sévères/opportunistes et de lymphomes associés à ces traitements. Les résultats de ces travaux devraient être présentés prochainement.

Magali LEMAÎTRE

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- Kirchgerner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2016 Oct 26. doi: [10.1111/apt.13835](https://doi.org/10.1111/apt.13835). [Epub ahead of print]
- Point d'Information « Prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI en France: une étude de l'ANSM » (21/11/2016)

Risques hémorragique et thromboembolique artériel associés à la double anticoagulation par AVK et héparinothérapie lors de l'initiation de l'AVK dans la fibrillation auriculaire sans complication

Une étude de pharmaco-épidémiologie réalisée par l'ANSM a comparé les risques à court terme de saignement et d'accident vasculaire cérébral ischémique ou embolie systémique (AVCi/ES) lors de l'initiation du traitement par antivitamine K (AVK) selon que celui-ci avait été associé ou non à une héparine (HBPM, fondaparinux et héparine non fractionnée).

Cette étude de cohorte a été menée à partir de la base de données médico-administrative de l'assurance maladie, le SNIIRAM. Elle a porté sur une population de **90 826 individus** ayant initié une anticoagulation orale par AVK entre janvier 2010 et novembre 2014 pour une fibrillation auriculaire non valvulaire prise en charge en ville. Pour 30 % de ces patients, les AVK avaient été prescrits avec héparinothérapie simultanée.

Concernant le risque de saignement : les résultats montrent qu'au cours du premier mois suivant l'initiation du traitement anticoagulant, le risque est 60 % plus élevé dans le groupe « héparine-AVK » (0,47 %) que dans le groupe « AVK seul » (0,30 %). Cette différence disparaît cependant au cours des deux mois suivants.

Concernant le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'embolie systémique : aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, ni à un mois, ni plus tard.

Ainsi, l'utilisation d'un relais héparine-AVK devrait être évitée lors de l'initiation d'un traitement anticoagulant en milieu ambulatoire d'une fibrillation auriculaire sans complication dans la mesure où dans ce contexte il n'est pas indiqué et qu'il augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thromboembolique artériel.

Kim BOUILLON

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ Journal of the American Heart Association 2016 Oct 31;5(11) : Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. Bouillon K. Bertrand M. Boudali L. Ducimetière P. Dray-Spira R. Zureik M. DOI: 10.1161/JAHA.116.0004065
- ▶ Point d'information « Risques hémorragique et thromboembolique associés à la double anticoagulation par AVK et héparinothérapie (HBPM) lors de l'initiation de l'AVK dans la fibrillation auriculaire sans complication: les résultats d'une étude de l'ANSM » (9/01/2017)

Autres actualités sur l'épidémiologie des produits de santé

- ▶ Pas d'argument en faveur d'un sur-risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques chez les patients diabétiques de type 2: une étude de l'ANSM (14/12/2016)

Dernières recommandations du PRAC⁽¹⁾

- ▶ **Selexipag (Uptravi®)** : évaluation d'un signal, considéré comme faible par le pays rapporteur (Royaume-Uni), suite à des décès survenus en France. L'ANSM a diffusé des mesures de précaution aux prescripteurs dans l'attente des recommandations finales du PRAC. Prochaine discussion en avril 2017. (Réunion de février 2017)

[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)

- ▶ **Bendamustine (Levact® 2,5 mg/ml, Bendamustine® Accord 2,5 mg/ml)** : renforcement des mises en garde et précautions d'emploi sur le risque de lymphocytopenie prolongée et de taux faible de cellules T-CD4+, suite aux résultats d'études montrant une augmentation de la fréquence des infections opportunistes et une augmentation de la mortalité lors d'une utilisation en dehors des indications de l'AMM et en association non autorisée à d'autres médicaments. Une lettre sera adressée aux professionnels de santé. (Réunion de février 2017)

- ▶ **Quinolones (acide nalidixic, acide pipemidic, cinoxacin) et fluoroquinolones (enoxacin, pefloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacine, levofloxacine, ofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, prulifloxacine, rufloxacine, flumequine)** : réévaluation globale au vu du risque d'effets indésirables durables, handicapants et potentiellement irréversibles touchant principalement les muscles, les articulations et le système nerveux (article 31). Adoption d'une liste de questions destinées aux titulaires d'AMM. Prochaine discussion en juillet 2017. (Réunion de février 2017)

[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)

- ▶ **Rétinoïdes par voie topique ou orale (acitrétine, adapalène, alitrétinoïde, bexarotène, isotrétinoïde, tazarotène, trétinoïde)** : réévaluation dans l'objectif d'une harmonisation au niveau européen des mesures de réduction du risque tératogène et des possibles troubles psychiatriques (article 31, États rapporteurs Portugal et Royaume-Uni). Adoption d'une liste de questions en vue de la réunion avec les représentants de patients et de professionnels de santé. Prochaine discussion en mai 2017 (Réunions de janvier et février 2017)

[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)

Antiviraux d'action directe de l'hépatite C [daclatasvir (Daklinza®), dasabuvir (Exviera®), sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®), simeprevir (Olysio®), sofosbuvir (Sovaldi®), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®)] (Etats rapporteurs Portugal et Espagne) (Réunions d'octobre et novembre 2016)

- risque de réactivation du virus de l'hépatite B : mise à jour des AMM afin de rappeler la nécessité d'un dépistage systématique du virus de l'hépatite B avant l'instauration du traitement et de surveillance étroite tout au long du traitement des patients co-infectés par les virus des hépatites B et C ;
 - risque de récurrence précoce de carcinome hépatocellulaire : des études additionnelles sont nécessaires avant de pouvoir rendre un avis définitif.
- Le CHMP a entériné les recommandations du PRAC. Ces recommandations sont transmises à la commission européenne pour décision.

[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)

Autres informations de pharmacovigilance sur les antiviraux d'action directe

- ▶ **Médicaments à base de méthylprednisolone (Solumedrol® et génériques) par voie injectable contenant du lactose en tant qu'excipient** : réévaluation du bénéfice/risque (article 31) suite à un signal sur un risque de réaction d'hypersensibilité chez les patients allergiques aux protéines de lait de vache. Prochaine discussion en mars 2017 (réunions de novembre 2016 et de janvier 2017)

[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)

- ▶ **Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine** (inhibiteurs du SGLT2 non commercialisés en France) : arbitrage sur le risque d'amputation des membres inférieurs (article 20). Evaluation toujours en cours. Conclusion du PRAC : le traitement par canagliflozine peut contribuer à une augmentation du risque d'amputation, principalement des orteils, dont le mécanisme responsable n'est pas clairement identifié. Un effet de classe ne peut être exclu. En l'absence de facteur de risque identifié en dehors des facteurs généraux contribuant aux risques d'amputation, il est recommandé de conseiller aux patients de faire l'objet de soins préventifs des pieds et de maintenir une hydratation adéquate. Modification des informations produits et mise à jour du plan de gestion de risque pour faire apparaître le risque d'amputation comme risque important identifié pour les spécialités à base de canagliflozine et comme risque potentiel important pour les spécialités à base de dapagliflozine et d'empagliflozine. (Réunions d'octobre 2016, janvier et février 2017)

[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)

(1) Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance

- ▶ **Riociguat (Adempas®)** : signal d'augmentation de la mortalité chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique. Pas de mécanisme ou de sous-groupe de patients à risque spécifique identifiés à ce jour. Rapport final du comité d'experts indépendants de l'étude RISE-IIP prévu aux alentours de mai 2017 (Réunion d'octobre 2016)
- ▶ **Facteurs VIII recombinants (Advate®, Helixate®, Kogenate®, Refacto®)** : arbitrage sur le risque de développement d'anticorps inhibiteurs chez les patients hémophiles A naïfs comparé aux facteurs VIII dérivés du sang (article 31, Etats rapporteurs Royaume-Uni et Allemagne). Présentation et discussion des résultats de l'étude SIPPET par les auteurs. Consultations à venir : BPWP (Blood Product Working Party) et groupe d'experts ad hoc. Prochaine discussion en mars 2017. (Réunions d'octobre 2016, de janvier et de février 2017)
Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA
- ▶ **Paracétamol** : évaluation du risque de développement de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. L'évaluation des nouvelles études épidémiologiques n'a pas conduit le PRAC à changer ses conclusions qu'un lien de causalité ne pouvait être clairement établi entre l'exposition *in utero* au paracétamol et le développement de troubles neuro-développementaux chez les enfants. Maintien des recommandations actuelles : en cas de nécessité clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, mais à la dose efficace la plus faible et pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes. (Réunion de janvier 2017)
- ▶ **Paracétamol à libération modifiée ou prolongée (forme comprimé - non commercialisé en France)** : poursuite de la réévaluation du bénéfice/risque avec un focus sur le risque de surdosage (article 31, Etat rapporteur Suède). Consultation à venir d'un groupe d'experts ad hoc. Prochaine discussion en mars 2017. (Réunions d'octobre 2016, de janvier et de février 2017)
Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA

Des informations complémentaires sont disponibles sur les sites de :

- ◆ [l'ANSM : rubrique « Du côté de l'Agence européenne des médicaments, Retours sur le PRAC »](#)
- ◆ [l'EMA : rubrique « PRAC »](#)

Pharmacovigilance

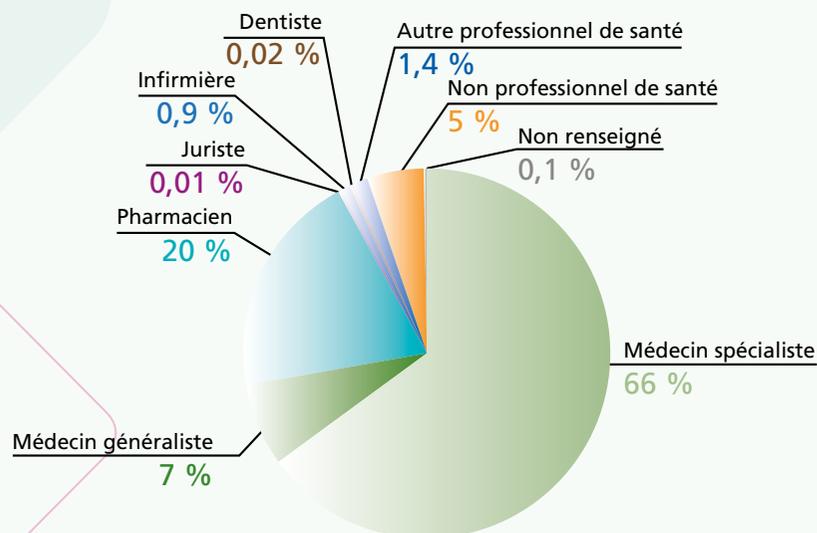
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM évalue les signalements issus des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et des industriels. Les notifications spontanées des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations de patients sont recueillies dans la base nationale de pharmacovigilance via le réseau des 31 CRPV. Les industriels déclarent les effets indésirables directement à la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance.

Au cours du 3^e trimestre 2016, **12 852 signalements (nouveaux et suivis) ont été rapportés aux CRPV** et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

Qui déclare des effets indésirables médicamenteux au réseau national de pharmacovigilance ?

(1^{er} juillet – 30 septembre 2016)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de 73 % des signalements aux CRPV. Les pharmaciens sont à l'origine de 20 % des signalements aux CRPV.
- ▶ Les signalements de patients représentent environ 5 % des déclarations.
- ▶ Approximativement 65 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

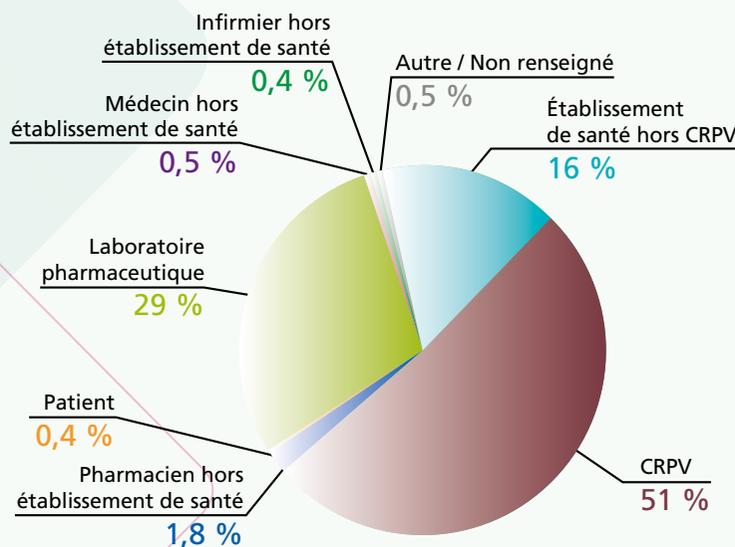
Les erreurs médicamenteuses

L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Elle peut être induite par la présentation du médicament, sa dénomination ou toute information qui lui est propre (notice, RCP⁽¹⁾).

Au cours du 3^e trimestre 2016, **565 signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs** ont été saisis dans la base de données de l'ANSM.

Qui déclare des erreurs médicamenteuses à l'ANSM ?

(1^{er} juillet – 30 septembre 2016)



- La majorité des signalements émanent des établissements de santé, essentiellement des CRPV⁽²⁾, le primo-déclarant n'est alors pas identifié et peut être un médecin, un pharmacien, un infirmier, un patient ou autre.
- Pour rappel, les signalements d'erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable doivent faire l'objet d'une déclaration auprès du CRPV.
- Environ 80 % des signalements concernent des erreurs avérées. Une erreur est dite avérée lorsqu'elle a résulté en particulier en l'administration d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, ou en l'utilisation d'une mauvaise voie d'administration ou d'un mauvais schéma thérapeutique.

(1) RCP = résumé des caractéristiques du produit

(2) CRPV = centres régionaux de pharmacovigilance.

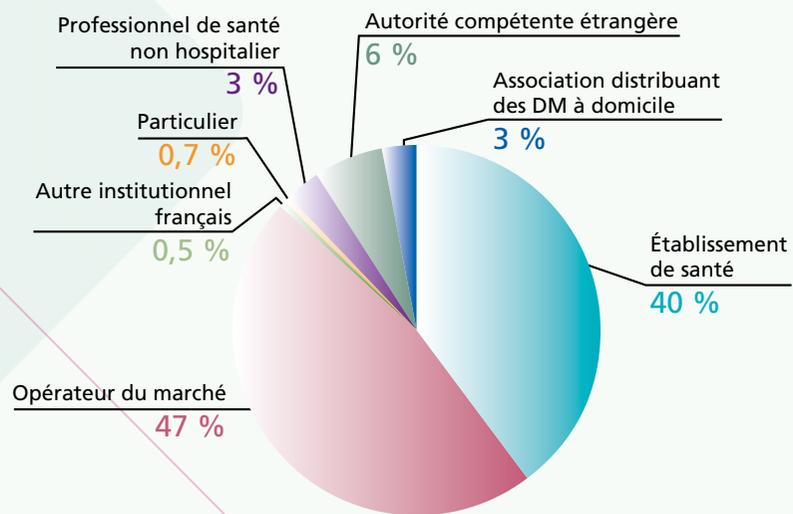
Matériorvigilance et réactovigilance

La matériorvigilance et la réactovigilance ont pour objectif d'éviter que ne se reproduisent ou que ne se matérialisent des risques d'incidents mettant en cause respectivement des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées.

Au cours du 3^e trimestre 2016, **4 151 signalements de matériorvigilance et 361 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

Qui déclare en matériorvigilance ?

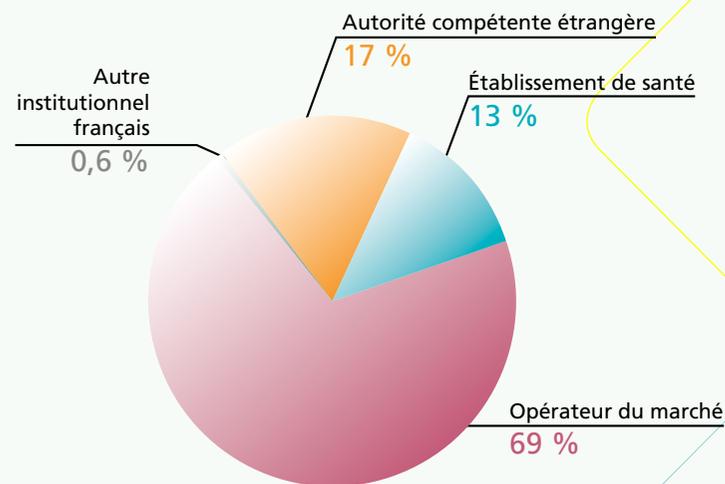
(1^{er} juillet – 30 septembre 2016)



- Environ 40 % des signalements de matériorvigilance proviennent d'établissements de santé, le déclarant est généralement le correspondant local de matériorvigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur...)

Qui déclare en réactovigilance ?

(1^{er} juillet – 30 septembre 2016)



- La majorité des signalements de réactovigilance provient d'opérateurs du marché (fabricants, mandataires ou distributeurs).

Hémovigilance

Née en France avec la loi du 4 janvier 1993, l'hémovigilance est un élément de la sécurité transfusionnelle. Elle a pour objet la surveillance, l'évaluation et la prévention des incidents et des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles (PSL).

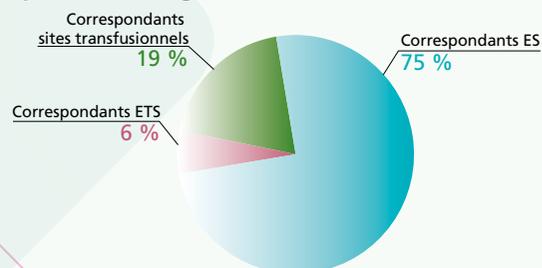
Conformément à l'article R. 1221-25 Modifié par Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 - art.5, l'ANSM assure la mise en œuvre de l'hémovigilance. Dans l'exercice de cette mission, elle est destinataire de toute information recueillie lors des différentes étapes de la chaîne transfusionnelle, susceptible de compromettre la qualité et la sécurité des produits sanguins labiles.

Au cours du 3^e trimestre 2016, **4351 nouvelles déclarations ont été rapportées et saisies dans la base nationale d'hémovigilance « e-fit »***.

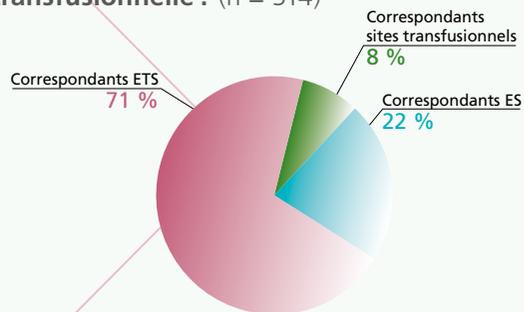
Qui déclare en hémovigilance ?

(1^{er} juillet – 30 septembre 2016)

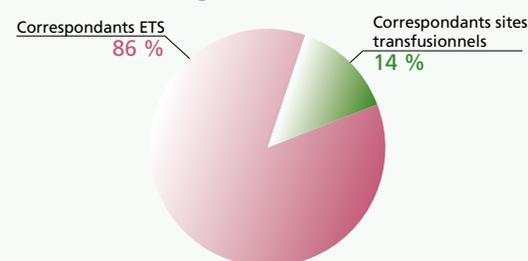
Qui déclare les effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles ? (n = 1 975)



Qui déclare les incidents graves de la chaîne transfusionnelle ? (n = 514)

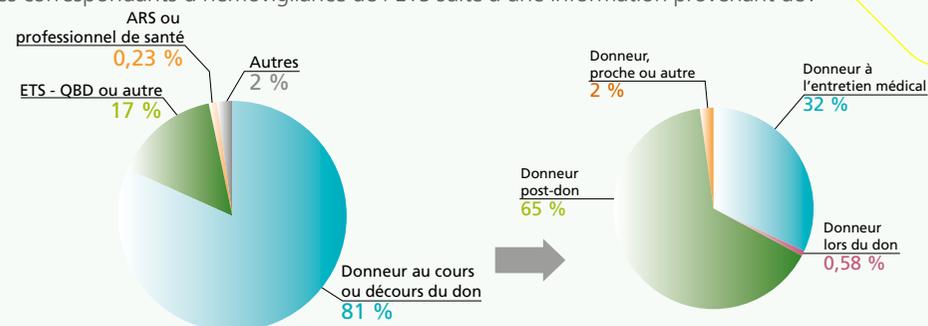


Qui déclare les effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang ? (n = 1 434)



Qui déclare les informations post-don⁽¹⁾ ? (n = 428)

Les correspondants d'hémovigilance de l'ETS suite à une information provenant de :



(1) Le décret du 12 septembre 2014 relatif au sang humain définit l'information post-don à l'article R. 1221-23 du Code de la Santé Publique comme « information concernant le donneur ou le don, découverte après un don et susceptible de compromettre la qualité ou la sécurité des produits sanguins issus de ce don ou de dons antérieurs. » et rend obligatoire la télé-déclaration des IPD sur e-FIT, commencée dès octobre 2012.

ARS: Agence régionale de santé; ES: établissement de santé; ETS: Etablissement de transfusion (niveau régional); sites transfusionnels (niveau local des ETS); INSERM: Institut national de la santé et de la recherche médicale; InVS: Institut de veille sanitaire; QBD: Qualification biologique du don

*« e-fit » : application Internet mise en place depuis le 24 mai 2004 dont l'accès est réservé aux acteurs de l'hémovigilance (correspondants d'hémovigilance des ES, ETS, EFS, CTSA et ANSM).

Les signalements en chiffres