

sommaire

Pharmacovigilance

Nouveau vaccin autorisé contre les infections invasives méningococciques de séro groupe B (Bexsero®): évaluation du carnet de vaccination électronique pour le suivi renforcé de pharmacovigilance 3

Minimisation des risques médicamenteux

Acitrétine (Soriatane®): renforcement des mesures de minimisation du risque tératogène 5

Addictovigilance

Oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm®, Oxynormo®): risque d'abus et de pharmacodépendance équivalent à celui des autres antalgiques opiacés de palier III 7

Matéiovigilance

Bilan de l'enquête réalisée en novembre 2013 par l'ANSM concernant les événements indésirables survenus lors de l'utilisation des robots chirurgicaux Da Vinci 8

Réactovigilance

Laboquick anti-HIV 1/2 et Retroscreen HIV: retrait de deux tests rapides de dépistage du VIH 10

Édito

Recommandations temporaires d'utilisation (RTU): un cadre réglementaire pour des utilisations hors AMM

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé offre la possibilité d'encadrer des utilisations de médicaments en dehors du cadre de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par des Recommandations Temporaires d'Utilisation.

Il s'agit d'un dispositif dérogatoire et exceptionnel qui permet d'encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM lorsque :

- ◆ il existe un besoin thérapeutique non couvert, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée dans l'indication concernée ;
- ◆ et le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable sur la base des données scientifiques disponibles.

Les RTU s'accompagnent obligatoirement de la mise en place d'un suivi des patients par le ou les laboratoires concernés, dans l'objectif de sécuriser l'utilisation des médicaments.

Le protocole de suivi des patients ainsi établi en concertation avec l'ANSM définit les modalités de suivi des patients et de recueil des données portant sur l'efficacité, la sécurité et les conditions réelles d'utilisation du médicament. Les données recueillies feront l'objet de rapports périodiques de synthèse transmis à l'ANSM qui peut se faire assister d'un CRPV nommément désigné pour le suivi des RTU.

Conformément à ses obligations en matière de pharmacovigilance, le laboratoire doit informer l'ANSM de toute nouvelle donnée de nature à modifier le rapport bénéfice/risque du médicament. Par ailleurs, il doit contribuer au bon usage du médicament, notamment en veillant à ce qu'il soit prescrit dans le respect de son AMM ou de sa RTU.

Les RTU sont octroyées pour une période ne pouvant excéder 3 ans.

Les professionnels de santé jouent un rôle clé dans ce processus :

- ◆ en informant le patient au moment de la prescription, de la non-conformité par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, et en portant sur l'ordonnance la mention « Prescription hors AMM » ;

Édito (suite)

Hémovigilance

Lancement d'une enquête sur les systèmes de transport des produits sanguins labiles (PSL) 11

Biovigilance

Prélèvements de cellules souches dits « à risque » et rendement lors de la décongélation 12

Pharmaco-épidémiologie

Acitrétine (Soriatane®) : une étude de cohorte sur les conditions d'utilisation en France 13

Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC 14

Les signalements en chiffres - Année 2013

Pharmacovigilance 15
Erreurs médicamenteuses 16
Matérovigilance et réactovigilance 17
Hémovigilance 18

◆ en collectant et transmettant les données de suivi de leurs patients aux laboratoires selon les modalités prévues dans le protocole de suivi.

Outre la publication de la RTU sur son site Internet, l'ANSM informe les Ordres professionnels concernés (médecins, pharmaciens,...) pour relayer l'information à leurs adhérents de l'octroi d'une RTU et de la mise en place d'un suivi des patients.

Ainsi, les RTU constituent un levier pour améliorer les connaissances sur l'utilisation d'un médicament dans l'indication concernée et inciter les laboratoires à déposer une demande d'extension d'indication de l'AMM initiale.

À ce jour, l'ANSM a accordé deux RTU : pour le baclofène dans l'alcoolodépendance après échec des autres traitements disponibles et en accompagnement d'une prise en charge psycho-sociale (depuis le 17 mars 2014), et pour le tocilizumab (Roactemra®) dans la maladie de Castleman (depuis le 7 avril 2014).

Annie Lorence

Référente RTU et médicaments orphelins

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

► [Dossier Recommandations Temporaires d'Utilisation](#)

Directeur de la publication :

Dominique Maraninchi

Rédactrice en chef : Marie-Laure Veyries

Secrétariat de la rédaction : Isabelle Vernhes

Comité de relecture : Emilie Alliez, Sophie Ardiot, Irène Bidault, Tiphaine Canarelli, Patrick Maison, Arnaud de-Verdelhan, Martin Tribout, Isabelle Vernhes

Ont collaboré à ce numéro : Emilie Alliez, Sophie Ardiot, Mehdi Benkebil, Anne Boulestin, Ophélie Broca, Marianne Deschênes, Dorothée Durand, Jacques-Olivier Galdbart, Evelyne Garrido, Nathalie Grené, Alexis Jacquet, Gaëlle Le Brun, Annie Lorence, Sara Miranda, Emilie Monzon, Elodie Solé

Nouveau vaccin autorisé contre les infections invasives méningococciques de séro groupe B (Bexsero®) : évaluation du carnet de vaccination électronique pour le suivi renforcé de pharmacovigilance

Le vaccin Bexsero® a obtenu une AMM européenne en janvier 2013 dans la prévention des infections invasives méningococciques (IIM) de séro groupe B à partir de l'âge de 2 mois.

Plusieurs campagnes successives de vaccinations contre les IIM de séro groupe B, toujours en cours à l'heure actuelle, ont été mises en place en Seine-Maritime depuis juin 2006, dans la Somme depuis 2009 et dans deux cantons des Pyrénées-Atlantiques depuis juin 2013. Le vaccin MenBvac® utilisé durant ces campagnes, sans autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, a fait l'objet d'une autorisation exceptionnelle d'utilisation au titre de l'article L3131-1 du Code de la santé publique.

Bexsero® présentant une efficacité sur un nombre supérieur de souches circulantes de méningocoque de séro groupe B que MenBvac®, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) a recommandé, dans son avis de juillet 2013, l'utilisation du Bexsero® pour toute nouvelle personne éligible à la vaccination ainsi que la mise en place par l'ANSM d'un suivi renforcé de pharmacovigilance de ce vaccin.

Depuis juin 2006 jusqu'à ce jour et dans le cadre des campagnes vaccinales contre les IIM de séro groupe B, les données de tolérance sont colligées puis analysées par les Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) chargés d'assurer un suivi proactif de pharmacovigilance au moyen d'une fiche de déclaration des effets indésirables remise le jour de la vaccination aux personnes concernées.

En parallèle de cette procédure, l'évaluation de l'apport du carnet de vaccination électronique (CVE) disponible sur le site « mes.vaccins.net » pour une télédéclaration des réactions postvaccinales aux CRPV concernés est actuellement menée et financée par l'ANSM depuis le début de l'année 2014. L'objectif visé est de comparer le nombre de notifications obtenu par chacune des procédures de déclaration d'effet indésirable sur une année, soit en janvier 2015.

À ce jour, aucun signal d'effet indésirable grave et/ou inattendu avec le vaccin Bexsero® n'a été rapporté au réseau national des CRPV.

Alexis JACQUET

pharmacovigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- [Surveillance expérimentale d'un vaccin contre la méningite \(Bexsero®\) : présentation au séminaire du conseil d'administration de l'ANSM du 13/02/14](#)

Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Lenograstim (Granocyte®)**: risque de syndrome de fuite capillaire chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains ([28/03/2014](#))
- ▶ **Olmésartan (Alteis®, Alteisduo®, Axeler®, Olmetec®, CoOlmetec®, Sevikar®)**: risque d'entéropathies graves chez certains patients ([27/03/2014](#))
- ▶ **Insuline glargine (Lantus®, Lantus Optiset®, Lantus Solostar®) et risque de cancer**: conclusion de l'évaluation des nouvelles données de sécurité ([28/02/2014](#))
- ▶ **Ranélate de strontium (Protelos®)**: le CHMP recommande le maintien sur le marché en restreignant de nouveau ses indications ([27/02/2014](#))
- ▶ **Acitrétine (Soriatane®)**: renforcement des mesures de minimisation du risque tératogène ([26/02/2014](#))
- ▶ **Effets indésirables survenus lors des essais cliniques portant sur un médicament ou ne portant pas sur un produit de santé**: mise en place de nouvelles modalités de déclaration pour les promoteurs ([25/02/2014](#))
- ▶ **Dompéridone (Motilium®, Peridys®, Oproperidys® et génériques)**: réévaluation en cours du rapport bénéfice/risque ([20/02/2014](#))
- ▶ **Periolimel® N4E / Olimel® N7, N7E, N9 et N9E (produits pour nutrition parentérale)** - Réduction du débit maximal de perfusion par heure chez les enfants âgés de 2 à 11 ans ([17/02/2014](#))
- ▶ **Métoclopramide (Primperan® et génériques)**: actualisation des indications et de la posologie pour diminuer le risque d'effets indésirables ([12/02/2014](#))
- ▶ **Fer injectable**: entrée en vigueur des nouvelles modalités d'utilisation ([31/01/2014](#))
- ▶ **Aclitaxel dans une formulation de nanoparticules liées à l'albumine (Abraxane®)**: filaments visibles dans la poche pour perfusion intraveineuse ([22/01/2014](#))
- ▶ **Vismodegib (Erivedge®)**: précaution relative aux étiquettes des flacons afin de garantir la sécurité d'emploi ([21/01/2014](#))
- ▶ **Diane® 35 et génériques**: remise sur le marché en France avec restriction de l'indication, modification des contre-indications et renforcement des mises en garde ([13/01/2014](#))
- ▶ **Cétuximab (Erbix®)**: Importance de la détermination du statut mutationnel des gènes RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS) avant d'instaurer un traitement ([06/01/2014](#))

Fiche Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs.

Des précisions ont été apportées dans la fiche de la rubrique Erreurs médicamenteuses du **Bulletin des vigilances n°60**

Cette fiche est également disponible en ligne dans le dossier « **Les nouveaux anticoagulants** »

Acitrétine (Soriatane®) : renforcement des mesures de minimisation du risque tératogène

L'acitrétine, rétinoïde (dérivé de la vitamine A) qui a obtenu en France une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1988, est indiquée dans les formes sévères de psoriasis en monothérapie ou en association à la puvathérapie, les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation et les formes sévères de lichen plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'acitrétine est un puissant tératogène, incompatible avec une grossesse pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant les 2 années qui suivent l'arrêt de ce traitement, en raison du risque de stockage dans les graisses d'un métabolite tératogène de longue demi-vie, dont la formation est favorisée par la consommation d'alcool.

Ceci implique, pour les patientes et les professionnels de santé, de respecter strictement les mesures suivantes de prévention de la grossesse :

- ◆ une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 2 années qui suivent son arrêt ;
- ◆ un test de grossesse plasmatique mensuel dans les 3 jours qui précèdent chaque prescription et pendant les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement, puis aux dates convenues avec le médecin au cours des 2 années qui suivent cet arrêt ;
- ◆ la présentation du carnet-patient au médecin à chaque consultation et au pharmacien lors de chaque délivrance du médicament ;
- ◆ aucune délivrance par le pharmacien en l'absence de résultat négatif du test de grossesse plasmatique mentionné dans le carnet-patient ;
- ◆ un délai entre la prescription et la délivrance de Soriatane® ne dépassant pas 1 semaine ;
- ◆ l'interdiction de consommer de l'alcool (boissons, médicaments, aliments) pendant le traitement et les 2 mois suivant son arrêt.

Cependant, une étude pharmacoépidémiologique a montré que seul un faible pourcentage de prescriptions et délivrances était précédé de la réalisation d'un test de grossesse (voir Rubrique Pharmaco-épidémiologie p. 13). L'ANSM a donc communiqué en février 2014 pour rappeler aux

professionnels de santé et aux patientes l'importance du strict respect des mesures de minimisation du risque de tératogénéité de Soriatane®. Ces mesures ont été renforcées sur la base des mesures suivantes :

- La **restriction des conditions de prescription et de délivrance** qui sont désormais les suivantes :
 - la prescription initiale est réservée aux dermatologues,
 - la prescription peut être renouvelée par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.
- Des **modifications des documents de minimisation du risque** destinés aux femmes en âge de procréer et aux professionnels de santé avec notamment la mise en place de **courriers de liaison entre les dermatologues et les médecins en charge de la contraception ou du renouvellement de la prescription de Soriatane®**.
- Une nouvelle **campagne de communication** par le laboratoire titulaire auprès des professionnels de santé à la demande de l'ANSM qui reposera notamment sur l'envoi d'une lettre d'information ainsi que sur des messages d'alerte sur les logiciels d'aide à la prescription et à la dispensation.

Le respect des nouvelles conditions de prescription et de délivrance et le niveau de compréhension du risque tératogène par la patiente seront évalués à l'occasion d'une étude d'impact.

Élodie SOLÉ

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ Point d'Information - Soriatane® (acitrétine) : renforcement des mesures de minimisation du risque tératogène ([26/02/2014](#))

Autres actualités sur les minimisations des risques médicamenteux :

► Contraceptifs œstroprogestatifs :

- Document destiné aux femmes « Vous et vos contraceptifs œstroprogestatifs » ([09/01/2014](#))
- Lettre aux professionnels de santé : « Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques » ([12/02/2014](#))

Oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm®, Oxynormoro®) : risque d'abus et de pharmacodépendance équivalent à celui des autres antalgiques opiacés de palier III

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les antalgiques en 3 paliers, selon leur activité. Le palier I comprend les antalgiques non morphiniques (paracétamol, AINS, aspirine, néfopam,...), le palier II les antalgiques opioïdes faibles (codéine, tramadol) et le palier III les antalgiques opioïdes forts (fentanyl, morphine, hydromorphone, buprénorphine,...) dont fait partie l'oxycodone.

Les médicaments contenant de l'oxycodone sont indiqués en France dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. L'oxycodone étant inscrite sur la liste des stupéfiants, elle doit être prescrite sur ordonnance sécurisée et sa prescription et sa délivrance sont limitées à 28 jours.

En raison des propriétés pharmacologiques de l'oxycodone et de l'ampleur des problèmes d'abus et d'usage détourné constatés aux États-Unis, ces médicaments font l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM et le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Le dernier bilan portant sur la période de 2008 à juin 2013 a mis en évidence une augmentation de la consommation en France des spécialités à base d'oxycodone qui s'inscrit dans l'amélioration de la prise en charge de la douleur. Cette augmentation de l'exposition s'accompagne d'une augmentation de la notification de cas d'abus et de pharmacodépendance qui reste cependant limitée. Dans la majorité des cas, l'usage abusif ou la dépendance font suite à un traitement de la douleur par l'oxycodone. Le nombre de cas rapportés de nomadisme médical ou d'injection par voie intraveineuse d'oxycodone reste faible.

Ainsi, le suivi d'addictovigilance montre que, contrairement à ce qui est observé aux États-Unis, l'usage détourné d'oxycodone en France est limité en raison d'un encadrement adapté de ses Conditions de Prescription et de Délivrance qui ne réduit cependant pas l'accès au traitement.

Toutefois, l'ANSM souhaite rappeler aux prescripteurs que l'oxycodone est un antalgique opioïde de palier III, comme le sont la morphine et le fentanyl. Elle présente donc un risque d'abus et de pharmacodépendance équivalent à ces substances. Ce risque doit être pris en compte lors de l'initiation et pendant le traitement par oxycodone, qui doit être étroitement surveillé.

Émilie MONZON

marie-anne.courne@ansm.sante.fr

Autres actualités en addictovigilance

- ▶ **État des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France** ([08/01/2014](#))
- ▶ **Buprénorphine EG®** : mise à disposition de la spécialité et informations importantes sur le bon usage ([29/01/2014](#))

Bilan de l'enquête réalisée en novembre 2013 par l'ANSM concernant les événements indésirables survenus lors de l'utilisation des robots chirurgicaux Da Vinci

Le robot Da Vinci est un dispositif médical fabriqué par la société Intuitive Surgical mis sur le marché en 2000. Il constitue un système de commande d'instrument endoscopique et permet de réaliser des interventions de type mini-invasives. Il est composé d'une console de commande pilotée par le chirurgien, d'un chariot patient équipé de bras robotisés interactifs comprenant des instruments et un système d'imagerie déporté. Le robot Da Vinci est majoritairement utilisé dans le domaine de l'urologie, notamment pour le traitement du cancer de la prostate. Le nombre d'installations de robots Da Vinci a connu une importante progression ces dernières années. En octobre 2013, 80 robots étaient en service en France pour 3 000 dans le reste du monde.

En novembre 2013, l'ANSM a réalisé une enquête sur ce robot auprès des centres utilisateurs français, afin de compléter les données recueillies dans le cadre de la matériorvigilance, de mieux connaître son utilisation et les risques associés.

L'enquête a été réalisée en France auprès de 69 établissements de santé équipés d'au moins un robot Da Vinci. Au total, 39 (57 %) des établissements sollicités ont répondu à l'enquête.

Depuis 2011, ces établissements de santé ont réalisé plus de 17 000 interventions avec le robot Da Vinci et rapporté une trentaine d'événements indésirables graves.

Parmi les établissements qui ont répondu à l'enquête, 23 (59 %) déclarent ne jamais avoir rencontré d'événement indésirable grave (EIG) lié à l'utilisation du robot.

Les EIG rencontrés sont majoritairement des hémorragies et perforations d'organes. Les établissements de santé réalisant le plus grand nombre d'interventions ont déclaré le moins d'EIG, ce qui peut témoigner de l'influence de l'expérience sur la survenue d'EIG. De plus, 45 % des réponses évoquent des EIG liés à une expérience limitée de l'opérateur (situé au début de sa courbe d'apprentissage d'utilisation du robot),

notamment du fait de la durée d'intervention prolongée qui en découle. La limite de la technologie du robot (absence de retour de force, limitation du champ de vision...) a également été évoquée dans 15 % des réponses.

Ainsi cette enquête révèle l'importance de la formation des opérateurs (en partie liée à l'expérience), particulièrement dans un contexte de forte expansion de l'utilisation du robot Da Vinci dans des domaines chirurgicaux de plus en plus variés.

L'ANSM a diffusé ces informations *via* son site Internet et adressé un courrier aux établissements de santé équipés de robots Da Vinci et aux sociétés savantes concernées rappelant qu'il est essentiel que chaque utilisateur (chirurgien, aide opératoire) puisse bénéficier d'une formation initiale complète à l'usage du robot avant la réalisation d'une intervention chirurgicale puis d'une formation continue régulière.

Sophie ARDIOT

matériorvigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- Point d'Information - robot chirurgical Da Vinci fabriqué par la société Intuitive : bilan d'enquête de matériorvigilance ([12/02/2014](#))

Autres actualités en matéiovigilance

- ▶ **Implants mammaires de la société CEREPLAS** : suspension de la mise sur le marché et retrait des produits ([14/02/2014](#))
- ▶ **Sets de soins et tubulures d'arthroscopie mis sur le marché par la société Hemodia et stérilisés par la société Sterylene** : suspension de mise sur le marché, de mise en service, d'exportation et de distribution ([13/02/2014](#))
- ▶ **Instruments de chirurgie mis sur le marché par la société GEM Universal Industrie** : retrait et suspension de mise sur le marché ([05/02/2014](#))
- ▶ **Dialyse et risques de réactions allergiques** : résultats d'une enquête de matéiovigilance ([10/01/2014](#))
- ▶ **Produits d'entretien de lentilles de contact** : mise sur le marché, surveillance et recommandations d'utilisation ([03/01/2014](#))
- ▶ **Moteurs de chirurgie mis sur le marché par la société VIUM MEDICAL** : retrait, suspension de mise sur le marché, d'importation, d'exportation, de distribution et d'utilisation ([02/01/2014](#))

Laboquick anti-HIV 1/2 et Retroscreen HIV: retrait de deux tests rapides de dépistage du VIH

L'ANSM a mis en évidence à l'occasion d'inspections une infraction à la réglementation en vigueur concernant la mise sur le marché de deux tests rapides de dépistage du VIH :

◆ **le test Laboquick anti-HIV 1/2 Cassette Rapid Test, fabriqué par la société KOROGLU MEDICAL DEVICES Ltd (Turquie) et distribué en France par la société ALLDIAG:** la documentation technique ne présentait notamment pas les études de stabilité ni de performances diagnostiques requises selon la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* pour justifier la sensibilité et la spécificité revendiquées dans la notice. Des incohérences importantes concernant le mode opératoire de réalisation du test ont été mises en évidence entre la documentation technique et les notices en version anglaise et en version française. De plus, le contrôle technique effectué par l'ANSM a montré que le test ne détectait pas l'antigène p24, contrairement aux informations rapportées dans sa notice ;

◆ **le test Retroscreen HIV, fabriqué par la société QUALPRO DIAGNOSTICS (Inde) et distribué en France par la société FUMOUIZE DIAGNOSTICS:** la société a continué à mettre ce dispositif sur le marché en dépit du non-renouvellement du certificat de marquage CE par l'organisme notifié LNE/G-MED en décembre 2012, le LNE/G-MED ayant considéré comme non satisfaisants les éléments transmis par l'entreprise.

Dans ce contexte, ces produits ont été retirés du marché sur décision de l'ANSM en décembre 2013 et février 2014.

D'une manière générale, les tests rapides d'orientation diagnostique fournissent un résultat dans un délai court, en général moins de 30 minutes. Ils sont réalisables soit sur sang total obtenu par prélèvement capillaire (avec une goutte de sang comme pour un contrôle de la glycémie) soit sur sérum ou plasma (obtenu après centrifugation en laboratoire du sang prélevé).

Selon la réglementation en vigueur encadrant l'utilisation des tests rapides VIH, ce type de test peut être utilisé dans certaines situations d'urgence¹ et doit alors être confirmé par une technique ELISA en laboratoire. L'ANSM a établi auprès des utilisateurs que la confirmation avait été faite par une technique ELISA quel que soit le résultat du test rapide, et que par conséquent le contrôle des échantillons testés n'était pas nécessaire.

En théorie, ces tests peuvent également être utilisés hors contexte d'urgence pour l'orientation diagnostique par un professionnel de santé, un salarié ou bénévole d'une structure de prévention du VIH ou d'une structure associative². Toutefois, les investigations de l'ANSM laissent penser que ces 2 tests n'ont vraisemblablement pas été utilisés dans ce contexte. Ceci s'explique notamment par le fait qu'ils ne peuvent pas être réalisés sur sang total.

Anne BOULESTIN - Gaëlle LE BRUN - Marianne DESCHÈNES

reactovigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

► Décisions de police sanitaire

- Décision de police sanitaire portant suspension de mise sur le marché, de distribution, d'importation, d'exportation et d'utilisation du dispositif médical de diagnostic *in vitro* dénommé Laboquick Anti-HIV1/2 fabriqué et mis sur le marché par la société KOROGLU MEDICAL DEVICES Ltd, ainsi que retrait de ce produit – 03/12/2013. ([12/12/2013](#))
- Décision de police sanitaire du 04/02/2014 portant suspension de mise sur le marché, de distribution, d'importation, d'exportation et d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dénommés Retroscreen VIH, fabriqués par la société Qualpro ([10/02/2014](#))

Autre actualité en réactovigilance

- Mise en garde relative à la vente actuelle d'Autotests VIH sur Internet ([12/02/2014](#))

1. Ces situations d'urgence sont décrites dans l'Annexe I de l'arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence, Il s'agit de cas d'accident d'exposition au sang, d'accident d'exposition sexuelle, d'accouchement avec statut sérologique inconnu de la mère, d'urgence diagnostique d'une pathologie aiguë évocatrice du stade sida.

2. Cette utilisation est décrite dans l'arrêté du 9 novembre 2010 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2). Elle prévoit une utilisation possible de ces tests par un professionnel de santé ou un salarié ou bénévole d'une structure de prévention du VIH ou une structure associative.

Lancement d'une enquête sur les systèmes de transport des produits sanguins labiles (PSL)

La sécurité des conditions de transport des produits sanguins labiles (PSL) *via* les dispositifs de transport automatisé à l'intérieur d'un même complexe hospitalier (pneumatiques, convoyeurs, valisettes, etc.) a fait l'objet de nombreux travaux initiés par l'ANSM depuis plusieurs années.

Cette problématique est un des premiers chantiers proposés au comité technique d'hémovigilance. Il a ainsi été décidé de lancer une enquête nationale visant à dresser un état des lieux des différents systèmes de transport automatisé de PSL utilisés en France, afin d'identifier les situations à risque ainsi que les actions correctives à mettre en place. L'objectif final est d'élaborer les recommandations qui s'imposent en termes de prévention et de réduction des risques inhérents à ces dispositifs.

Le projet d'enquête a été présenté au comité technique d'hémovigilance de juin 2013. Il a été décidé de mettre en place un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) dédié, en charge de l'élaboration, de la réalisation, du suivi de cette enquête, et des modalités d'exploitation des données. Celui-ci a été créé en octobre 2013 et est composé de Coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH), de professionnels de santé et de correspondants d'hémovigilance d'hôpitaux et d'établissements de transfusion sanguine.

Le lancement de l'enquête est prévu pour le mois d'avril 2014. Les CRH seront particulièrement impliqués car ils seront responsables de la centralisation des réponses au sein de leur région.

Dans l'intervalle, les différents acteurs français de la santé (DGS, DGOS, EFS, CTSA, ARS, CRH, Directeurs des hôpitaux)* ont été informés du lancement de cette enquête.

Les résultats devraient être disponibles fin 2014. Un nouveau CSST sera alors créé pour les analyser, en tirer les conclusions qui s'imposent et proposer les recommandations adéquates.

Émilie ALLIEZ

elodie.pouchol@ansm.sante.fr

* DGS = Direction générale de la santé, DGOS = Direction générale de l'offre de soins, EFS = Établissement français du sang, CTSA = Centre de transfusion sanguine des armées, ARS = Agences régionales de santé

Prélèvements de cellules souches dits « à risque » et rendement lors de la décongélation

La cellule de biovigilance a été destinataire de deux déclarations de biovigilance en novembre 2011 et janvier 2014, relatives à de mauvais rendements lors de la décongélation de cellules souches hématopoïétiques périphériques autologues (CSP) prélevées par aphérèse. Ces deux événements ont eu lieu dans la même unité de thérapie cellulaire et concernaient des patients atteints de SPRUE réfractaire (ou de lymphome associé à une maladie coeliaque). L'enquête, réalisée par le correspondant local de biovigilance, a mis en évidence, lors des collectes des cellules souches, les éléments suivants :

- ◆ une discordance entre le nombre de cellules CD34 + du sang périphérique et le nombre de cellules CD34 + collectées (inférieure) ;
- ◆ un faible rendement à la décongélation malgré un prélèvement de qualité satisfaisante.

La SPRUE réfractaire (affection intestinale caractérisée par une diarrhée, une glossite douloureuse et une anémie hypochrome) correspond à une maladie coeliaque primitivement ou secondairement résistante au régime sans gluten. En fonction du type de SPRUE réfractaire, elle peut constituer une forme de passage entre maladie coeliaque et lymphome T invasif. Les traitements habituellement utilisés associent corticoïdes et immunosuppresseurs. Par ailleurs, des résultats récents suggèrent également un effet bénéfique de l'autogreffe de cellule souches périphériques avec amélioration clinique des patients. Ce type de traitement fait actuellement l'objet d'une recherche clinique en France.

Suite à la survenue de ces cas, l'équipe médicale en lien avec l'unité de thérapie cellulaire a mis en place un protocole recommandant de prélever au moins un greffon de $6,5 \cdot 10^6$ cellules CD34+/kg. Ce prélèvement est ensuite congelé sous la forme de deux greffons de $3 \cdot 10^6$ cellules CD34+/kg, conservés pour la greffe et d'une poche « test » d'au moins $0,5 \cdot 10^6$ cellules CD34+/kg. Cette poche a pour but d'être décongelée plusieurs semaines avant la greffe afin d'apprécier le rendement putatif à la décongélation du greffon et limiter le risque d'une découverte tardive d'une perte cellulaire massive. Ces préconisations seront discutées à l'ANSM dans un groupe de travail spécialisé temporaire portant sur les prélèvements de cellules souches dits « à risque » comprenant également les produits riches en cellules de la lignée granuleuse.

Ophélie BROCA
Jacques-Olivier GALDBART

biovigilance@ansm.sante.fr

Autre actualité en biovigilance

- ▶ **Décision du 12 février 2014 fixant le modèle type de rapport de synthèse annuel des effets indésirables et des incidents prévu à l'article R. 1211-45 du code de la santé publique** ([JO du 9/3/2014](#))

Acitrétine (Soriatane®) : une étude de cohorte sur les conditions d'utilisation en France

L'acitrétine, rétinoïde (dérivé de la vitamine A) qui a obtenu en France une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1988, est indiquée dans les formes sévères de psoriasis en monothérapie ou en association à la puvathérapie, les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation et les formes sévères de lichen plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Comme tous les rétinoïdes systémiques, l'acitrétine est un puissant tératogène, incompatible avec une grossesse pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant les 2 années qui suivent l'arrêt de ce traitement, en raison du risque de stockage dans les graisses d'un métabolite tératogène de longue demi-vie, dont la formation est favorisée par la consommation d'alcool.

Afin d'évaluer le respect des recommandations de prévention de la grossesse, l'ANSM a mis en place, en collaboration avec la Caisse nationale d'assurance maladie, une étude permettant de décrire la fréquence de la réalisation de tests de grossesse avant toute prescription et délivrance et la survenue de grossesses.

Une cohorte de 7 663 femmes âgées de 15 à 49 ans, débutant un traitement par acitrétine entre janvier 2007 et décembre 2012, a ainsi été identifiée à partir des bases de données françaises du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie, données de remboursement) et du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information, données d'hospitalisations). La fréquence des tests de grossesse réalisés dans les 3 jours précédant une délivrance a été étudiée à partir des remboursements de tests biologiques de β hCG. Les grossesses en cours au moment d'une délivrance d'acitrétine ou débutant dans les deux années suivant la dernière délivrance ont été considérées à risque tératogène potentiel. Elles ont été identifiées soit par un séjour hospitalier lié à une grossesse soit par la réalisation d'une interruption volontaire de grossesse (médicamenteuse en ambulatoire).

Cette étude a permis de mettre en évidence un faible respect des recommandations de prévention de grossesse chez les femmes traitées par acitrétine en France. Ainsi, un test de grossesse a précédé seulement 11 % des initiations de traitement et a rarement été réalisé en cours de traitement ou dans les 24 mois suivant l'arrêt du traitement. Bien que le taux reste très faible, les dermatologues respectent un peu plus les recommandations, avec un test de grossesse réalisé pour 15 % des initiations (versus 3,6 % pour les médecins généralistes, $p < 0,001$). En outre, 357 grossesses à risque tératogène potentiel ont été identifiées, correspondant à 25 grossesses pour 1 000 personnes-années.

Devant ces résultats, une nouvelle campagne de communication auprès des médecins et des pharmaciens a été lancée par le titulaire d'AMM à la demande de l'ANSM pour une meilleure information sur le risque tératogène de l'acitrétine et sur l'importance du respect des mesures de prévention de la grossesse. En parallèle, les mesures de minimisation du risque tératogène ont été renforcées (voir Rubrique « Plans de minimisation des risques » p. 5). Enfin, il est prévu de réaliser ultérieurement une étude d'impact visant à évaluer le respect des conditions de prescription et de délivrance et le niveau de compréhension du risque tératogène par les patientes.

Sara MIRANDA

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- **Point d'Information - Soriatane (acitrétine)** : renforcement des mesures de minimisation du risque tératogène ([26/02/2014](#))

Dernières recommandations du PRAC

- ▶ **Médicaments contenant de la diacéréine (ART 50® et génériques)** : maintien des autorisations de mise sur le marché (AMM) avec modifications : réduction de la posologie en début de traitement, contre-indication chez les patients avec des antécédents de pathologie hépatique, forte recommandation d'arrêt de traitement en cas de survenue de diarrhée, restriction de l'utilisation chez les patients de plus de 65 ans, renforcement des mises en garde et précaution d'emploi sur les risques de diarrhée et d'atteintes hépatiques, prescription restreinte aux spécialistes expérimentés dans le traitement de l'arthrose (Réunions du 3 au 7 mars 2014). Cette recommandation sera examinée par le comité de coordination européen (CMD(h)) lors de sa réunion de mars 2014.
[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)
- ▶ **Médicaments contenant de la dompéridone (Motilium®, Peridys® et génériques)** : maintien des AMM avec ajout de mesures de minimisation des risques : restriction d'indication au traitement symptomatique des nausées et vomissements, de posologie et de durée de traitement à une semaine, nouvelles contre-indications concernant les situations à risque cardiaque, retrait du marché européen des formes orales les plus fortement dosées (20 mg) et des suppositoires. Préconisation de réalisation d'une étude d'efficacité chez l'enfant sur la base de ces nouvelles conditions d'utilisation (Réunions du 3 au 6 mars 2014). Cette recommandation sera examinée par le CMD(h) lors de sa réunion d'avril 2014.
[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)
- ▶ **Médicaments à base de zolpidem (Stilnox® et génériques)** : maintien des autorisations de mise sur le marché (AMM) avec modifications : utiliser la dose la plus faible possible sans excéder 10 mg/jour, prendre la dose en une seule fois, au moment du coucher avec un intervalle de 7 à 8 heures avant la conduite de véhicules, pas de réadministration au cours de la nuit (Réunions du 3 au 6 mars 2014). Cette recommandation sera examinée par le CMD(h) lors de sa réunion d'avril 2014.
[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)
- ▶ **Médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine-angiotensine** : proposition de déconseiller l'utilisation chez tous les patients, et de renforcer la surveillance biologique (kaliémie et créatininémie) et clinique (tension artérielle) dans les situations exceptionnelles où le double blocage doit être réalisé. Maintien de la contre-indication d'utilisation concomitante d'aliskiren avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II en cas d'insuffisance rénale ou de diabète. Recommandation finale du PRAC en avril 2014. (Réunions du 3 au 6 mars 2014).
- ▶ **Bromocriptine (Parlodel®, inhibition de la lactation et Bromocriptine Zentiva®, inhibition de la lactation) dans l'inhibition de la lactation (Pays-Bas et France états rapporteurs)** : discussion décalée au PRAC de juin (Réunions du 3 au 6 mars 2014).
- ▶ **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 – Année 2013

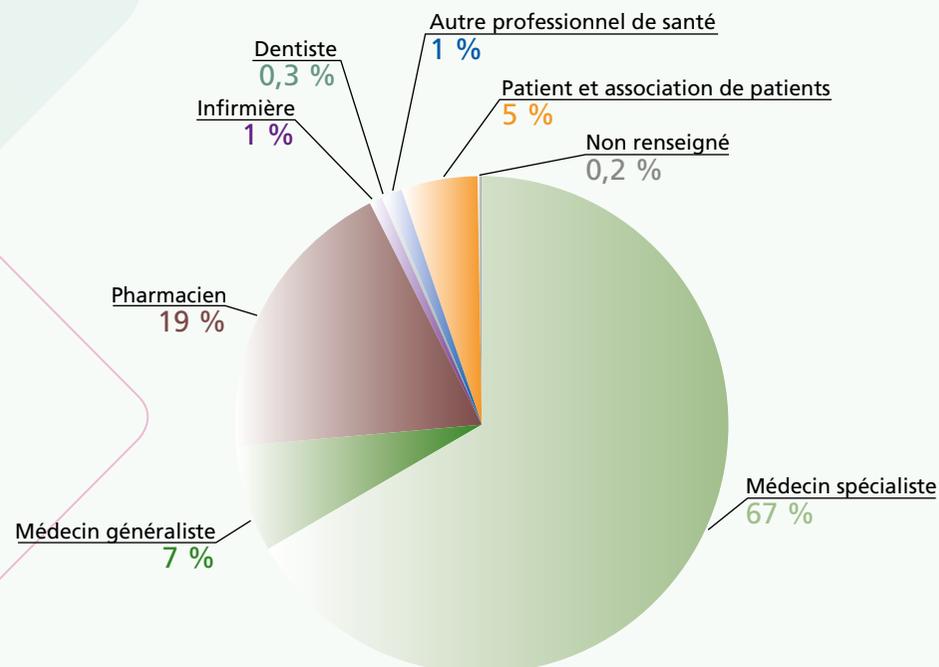
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM évalue les signalements issus des 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 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Les industriels déclarent les effets indésirables directement à la base de données européennes de Pharmacovigilance Eudravigilance.

Au cours de l'année 2013, **plus de 37 500 nouveaux signalements ont été rapportés aux CRPV** et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

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

(Bilan du 1^{er} janvier - 31 décembre 2013)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de plus de 70 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens de 20 % environ.
- ▶ Les signalements de patients représentent environ 5 % des déclarations.
- ▶ Environ 63 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

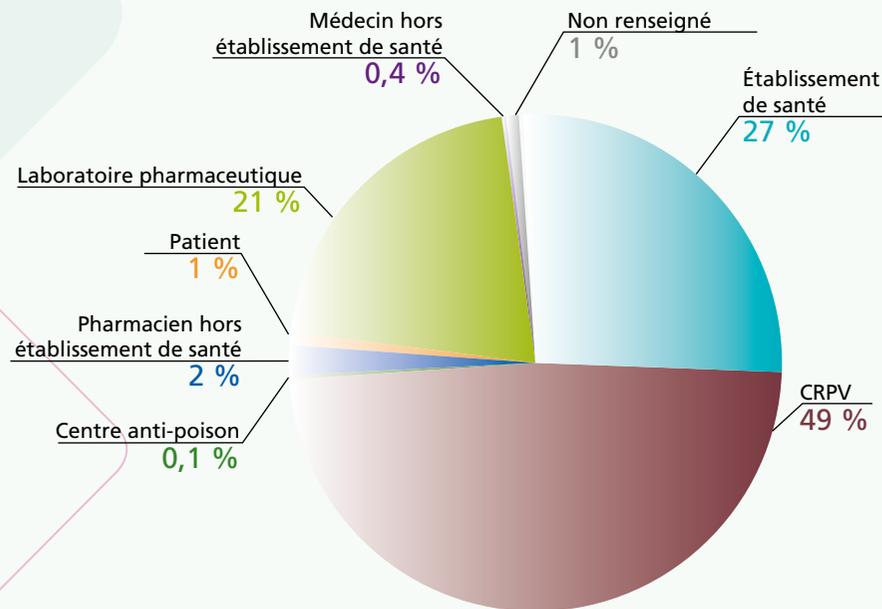
Erreurs médicamenteuses – Année 2013

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).

Au cours de l'année 2013, **2 248 signalements d'erreur ou de risque d'erreur** ont été saisis dans la base de l'ANSM.

Qui déclare des erreurs médicamenteuses à l'ANSM ?

(Bilan du 1^{er} janvier - 31 décembre 2013)



* CRPV = centres régionaux de pharmacovigilance

► La majorité des signalements émane des établissements de santé. La plupart de ces signalements provient des CRPV* (les signalements d'erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable doivent faire l'objet d'une déclaration auprès du CRPV); le primo-déclarant n'est alors pas identifié et peut être un médecin, un pharmacien, un infirmier, un patient ou autre.

► Environ 80 % des signalements concernent des erreurs avérées. Une erreur est dite avérée lorsqu'elle résulte 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.

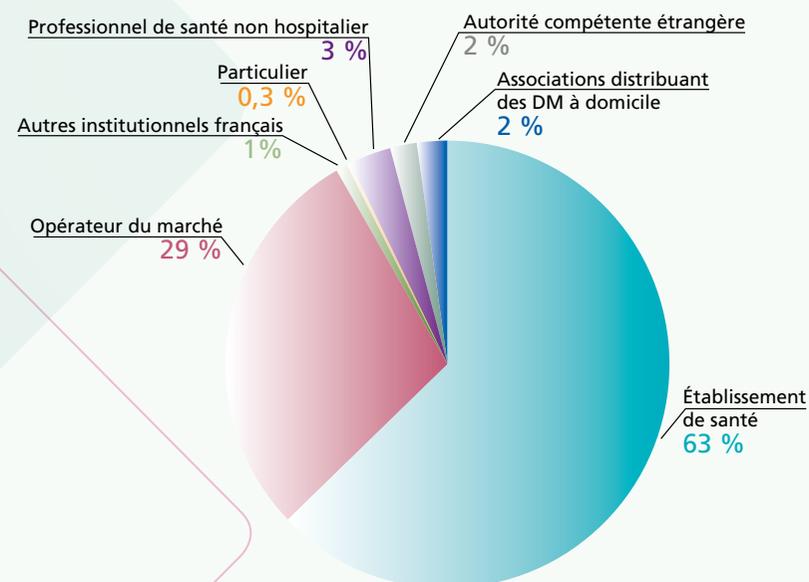
Matériorvigilance et réactovigilance – Année 2013

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 de l'année 2013, **17 814 signalements de matériorvigilance** et **1 049 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

Qui déclare en matériorvigilance ?

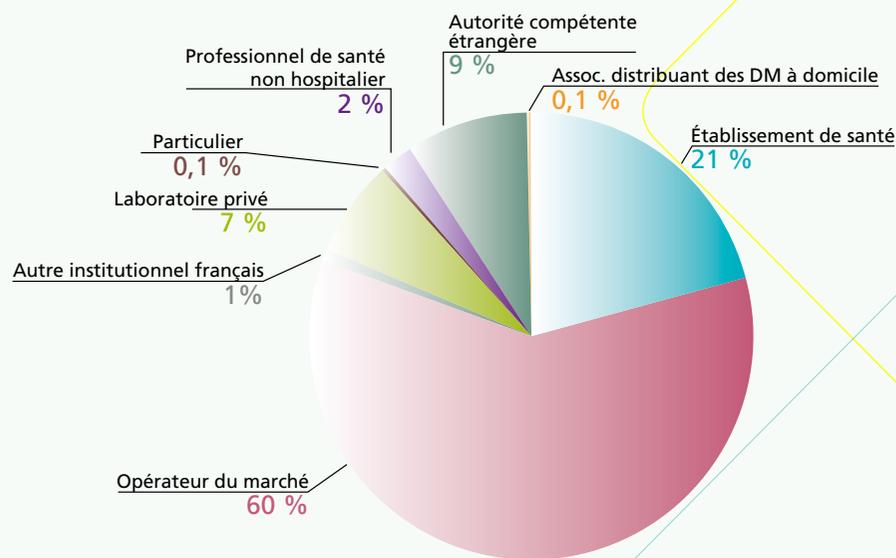
(Bilan du 1^{er} janvier - 31 décembre 2013)



- ▶ Environ 63 % des signalements de matériorvigilance proviennent d'établissements de santé ; le déclarant est généralement le correspondant local de matériorvigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur, ...).
- ▶ Environ 13 % sont des signalements relatifs aux prothèses mammaires PIP, sachant que les explantations préventives sont déclarées à l'Agence.

Qui déclare en réactovigilance ?

(Bilan du 1^{er} janvier - 31 décembre 2013)



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

Hémovigilance - Année 2013

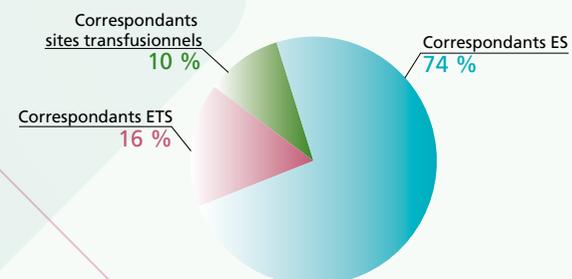
Née en France avec la loi du 4 janvier 1993, l'hémovigilance est un élément de la sécurité transfusionnelle. Elle a pour objet la surveillance, l'évaluation et la prévention des incidents et des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles (PSL).

Conformément à l'article R1221-25 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.

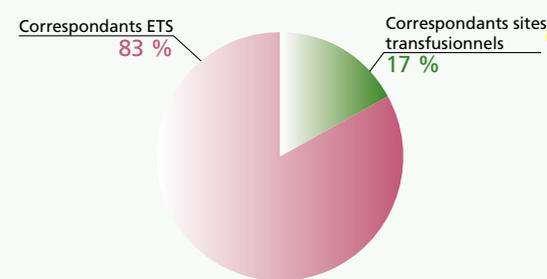
Au cours de l'année 2013, **15 984 nouvelles déclarations ont été rapportées et saisies dans la base nationale d'hémovigilance « e-fit »***.

Qui déclare en hémovigilance ?

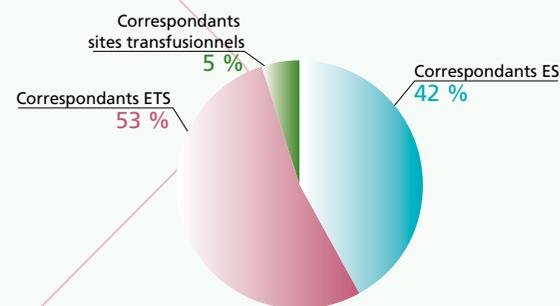
Qui déclare les effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles ?



Qui déclare les effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang ?

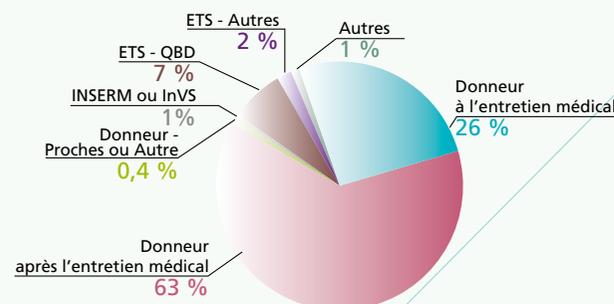


Qui déclare les incidents graves ?



Qui déclare les informations post-don ?

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



ES : établissement de santé ; ETS : Établissement 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, CTAS et Ansm).