

sommaire

Édito

Nouvelle organisation de l'ANSM :
les vigilances désormais regroupées au sein
d'une même direction

Pharmacovigilance

- Le Diclofénac en cours de réévaluation :
illustration d'une surveillance au long cours

Erreurs médicamenteuses

- Attention aux flacons, les solutions qu'ils
contiennent ne sont pas toutes buvables !

Addictovigilance

- Stablon® : conditions de prescription
et de délivrance des médicaments
« assimilés stupéfiants »

Hémovigilance

- Evolution de l'outil de déclaration électronique
en hémovigilance : e-fit version 3

Biovigilance

- Centralisation des incidents de lactovigilance
au sein du système de biovigilance :
une nouvelle démarche essentielle

Matérovigilance

- Non respect des obligations réglementaires
du marquage CE : le cas de certaines sondes
de stimulation SOMEDICS

Cosmétovigilance

- Attention aux produits de coloration capillaire,
ils peuvent contenir des produits allergisants

Édito

Nouvelle organisation de l'ANSM : les vigilances désormais regroupées au sein d'une même direction

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé.

Elle s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations.

Depuis le 3 octobre dernier, l'ANSM fonctionne selon une nouvelle organisation destinée à renforcer sa réactivité et son efficacité. Huit directions « produits », responsables chacune d'une gamme de produits et de leur suivi sur l'ensemble de leur cycle de vie, s'articulent avec 5 directions « métiers » chargées notamment d'entretenir les compétences, d'harmoniser les pratiques et d'apporter un appui scientifique sur des dossiers complexes.

Les « métiers » de la vigilance ont tous été regroupés au sein d'une même direction, **la direction de la surveillance**.

Cette direction est constituée de 5 pôles :

- ◆ le pôle « plateforme de réception et d'orientation des signalements » qui a pour mission de recueillir tous les signalements liés à l'utilisation des produits de santé et de les orienter vers les directions « produits » compétentes ; les bases de données des vigilances sont administrées et exploitées au niveau de cette plateforme ;
- ◆ les deux pôles « pharmacovigilance, addictovigilance » et « matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance, hémovigilance, biovigilance » qui regroupent les compétences métiers relatives aux 10 vigilances de l'ANSM ; ces pôles sont notamment chargés d'assurer l'animation et le développement des réseaux régionaux ou locaux de vigilance, d'apporter des compétences méthodologiques et techniques aux directions produits et de représenter l'ANSM dans les instances européennes et internationales sur des sujets relatifs aux vigilances ;

vigilances

BULLETIN DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ

Édito (suite)

- ◆ le pôle « épidémiologie des produits de santé » qui a pour mission de développer cette nouvelle activité en réalisant des études épidémiologiques en rapport avec les produits de santé, notamment avec la CNAMTS;
- ◆ le pôle « contrôle du marché » qui prend en charge les problèmes de défauts qualité et des ruptures de stock des médicaments.

En outre, la direction de la surveillance organise le contrôle et/ou les autorisations de la publicité pour les médicaments et dispositifs médicaux, conformément aux nouvelles obligations de la loi de décembre 2011. Elle a aussi pour mission d'assurer la surveillance économique du marché à des fins de sécurité sanitaire. Enfin, elle est référente en matière de gestion des risques et de gestion de crise ainsi qu'en terme d'information scientifique pour les sujets transversaux se rapportant aux vigilances.

La direction de la surveillance se donne ainsi pour objectif de rassembler et renforcer toutes les compétences métiers relatives aux vigilances afin de gagner en lisibilité, réactivité et efficacité. Elle cherche à favoriser l'articulation avec les réseaux de vigilances mais également avec tous les acteurs de terrain et en particulier les déclarants qui sont des rouages essentiels du dispositif.

Evelyne Falip
Directrice de la surveillance

Le diclofénac en cours de réévaluation : illustration d'une surveillance au long cours

Le diclofénac est un médicament appartenant à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de type non sélectifs, utilisés dans le traitement de la douleur et de l'inflammation. Il est commercialisé en France depuis la fin des années 70 et est largement prescrit (deuxième AINS prescrit en France).

Une analyse des données les plus récentes de la littérature scientifique sur les effets indésirables cardiovasculaires des AINS non sélectifs (notamment infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) suggère un risque cardiovasculaire plus élevé avec le diclofénac qu'avec les autres AINS non sélectifs. Ce risque est similaire à celui des coxibs (inhibiteurs sélectifs des Cox-2, autre classe de médicaments utilisés dans le traitement de la douleur et de l'inflammation)¹.

Le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament a initié une réévaluation des médicaments contenant du diclofénac, afin de préciser leur sécurité d'emploi sur le plan cardiovasculaire.

La réévaluation va prendre en compte l'ensemble des spécialités contenant du diclofénac à usage systémique (formes orales ou injectables). Le PRAC étudiera ainsi l'impact de ces dernières données sur le rapport bénéfice-risque de ces spécialités. L'autorité sanitaire danoise en charge du médicament est responsable de cette évaluation.

pharmacovigilance@ansm.sante.fr

¹ Les AINS non sélectifs inhibent de manière non sélective deux enzymes de dégradation de l'acide arachidonique appelée la cyclooxygénase (Cox-1 et Cox-2). Il existe d'autre part des inhibiteurs sélectifs des Cox-2 dits « coxibs » : le célécoxib (Celebrex), le parécoxib (Dynastat) et l'étoricoxib (Arcoxia).

Attention aux flacons, les solutions qu'ils contiennent ne sont pas toutes buvables !

Les flacons en verre teinté ne sont pas spécifiques des solutions buvables. Cependant, certains patients considèrent le contenu de ces flacons comme buvable, alors qu'ils peuvent contenir des solutions destinées à un usage cutané ou inhalé.

Depuis 5 ans, le Guichet des Erreurs Médicamenteuses a en effet été destinataire de plusieurs signalements d'administration par voie orale de solutions pour application cutanée ou pour inhalation telles que Aromasol®, Balsolène®, Balsofumine®, Eryacne®, Eryfluid® et certaines teintures mères. Ces administrations erronées ont entraîné divers effets indésirables : irritation oro-pharyngée, douleurs épigastriques, nausées, vomissements...

Ces erreurs récurrentes ont entraîné la mise en place de mesures correctrices sur ces médicaments, à savoir **la mise en exergue de la mention « Ne pas avaler » et de la voie d'administration sur la face principale des conditionnements primaires et secondaires.**

Dorothee Durand
Marie-caroline Pesquidous

erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

L'ANSM invite les professionnels de santé et notamment les médecins et pharmaciens à :

- 1- rappeler, lors de la prescription et la dispensation, la voie d'administration des médicaments,
- 2- sensibiliser les patients et leur entourage au fait que les médicaments présentés sous forme de flacon ne sont pas tous des solutions buvables,
- 3- inciter les patients à se référer à la notice d'utilisation des produits avant toute administration.



Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants » un nouvel exemple : Stablon® (tianeptine)

Selon le code de la santé publique, l'ANSM peut proposer au Ministre chargé de la Santé d'appliquer une partie de la réglementation des stupéfiants à certains médicaments présentant un risque avéré d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné. Les dispositions réglementaires appliquées concernent alors essentiellement les conditions de prescription et de délivrance. En effet, l'encadrement plus strict et/ou la sécurisation des conditions d'accès sont des actions efficaces pour limiter les risques cités ci-dessus.

L'usage problématique et l'usage dans les conditions normales d'utilisation, pris en compte afin de ne pas pénaliser les patients observants, diffèrent d'un médicament à l'autre, conduisant à des dispositions réglementaires adaptées au cas par cas. Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont détaillées dans le tableau consultable dans le dossier « stupéfiants » du site Internet de l'ANSM.

Le dernier exemple en date concerne le Stablon® : ses conditions de prescription et de délivrance sont renforcées depuis le 3 septembre 2012.

La persistance des cas d'abus et de dépendance mise en évidence par l'actualisation de l'enquête d'addictovigilance, a conduit l'ANSM à soumettre le Stablon® (tianeptine) à une partie de la réglementation des stupéfiants.

Les nouvelles modalités de prescription et de délivrance applicables depuis le 3 septembre 2012 (Arrêté du 28 juin 2012 publié au Journal Officiel du 27 juillet 2012) sont les suivantes :

- ▶ liste I ;
- ▶ durée de prescription limitée à 28 jours ;
- ▶ prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ;
- ▶ chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance ;
- ▶ conservation d'une copie de l'ordonnance pendant 3 ans par le pharmacien.

À noter qu'il n'y a pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance dans les 3 jours suivant la date de son établissement pour que le pharmacien puisse délivrer la totalité du traitement.

Pour plus d'information

Lettre aux Professionnels de santé de juillet 2012
Fiche Médicament sous surveillance renforcée - Stablon®

Catherine Messina
Marie-Anne Courné

addictovigilance@ansm.sante.fr

Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants »

	Flunitrazépam par voie orale	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale	Clorzébate dipotassique ≥ 20 mg par voie orale	Tianeptine par voie orale	Clonazépam par voie orale	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale
	Rohypnol®	Subutex® et génériques Suboxone®	Tranxène 20 mg®	Stablon®	Rivotril®	Temgesic®
Statut	Liste 1					
Conditions de prescription						
Prescripteurs autorisés	Tout médecin	Tout médecin	Tout médecin	Tout médecin	Prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres. Renouvellement par tout médecin	Tout médecin
Ordonnance sécurisée	Obligatoire					
Rédaction de la posologie en toutes lettres	Obligatoire					
Mention systématique du nom du pharmacien ou de la pharmacie d'officine sur l'ordonnance	Oui	Oui	-	-	-	-
Durée maximale de prescription	14 jours	28 jours	28 jours	28 jours	12 semaines	12 mois
Prescription avec délivrance fractionnée	Oui ¹	Oui ¹	-	-	-	-
Mention sur l'ordonnance de la durée de traitement correspondant à chaque fraction¹	7 jours au maximum ¹	7 jours au maximum ¹	-	-	-	-
Renouvellement de la même prescription	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 semaines	Autorisé seulement sur indication du prescripteur dans la limite de 12 mois
Chevauchement de prescription	Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur					Chevauchement autorisé

1. Toutefois, le prescripteur peut pour des raisons particulières tenant à la situation des patients, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « Délivrance en une seule fois ».

Conditions de prescription et de délivrance des médicaments « assimilés stupéfiants »

	Flunitrazépam par voie orale	Buprénorphine > 0,2 mg par voie orale	Clorzépaté dipotassique ≥ 20 mg par voie orale	Tianeptine par voie orale	Clonazépam par voie orale	Buprénorphine ≤ 0,2 mg par voie orale
	Rohypnol®	Subutex® et génériques Suboxone®	Tranxène 20 mg®	Stablon®	Rivotril®	Temgesic®
Conditions de délivrance						
Délai de présentation de l'ordonnance²	Absence de délai de carence ²					
Fractionnement de la délivrance	Oui ¹	Oui ¹	-	-	-	-
Durée de traitement délivrable	Délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois »	Délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois »	28 jours	28 jours	30 jours	30 jours
Déconditionnement si besoin	Non					
Enregistrement du nom et de l'adresse du porteur de l'ordonnance si ce n'est pas le patient	Obligatoire en plus de l'inscription du nom et de l'adresse du patient-					
Justificatif d'identité si le porteur d'ordonnance n'est pas connu du pharmacien	Obligatoire					
Conservation de l'ordonnance pendant 3 ans	Obligatoire					
Enregistrement des entrées et sorties sur le registre des stupéfiants ou système informatique spécifique	Non					
Conditions de stockage						
Stockage sécurisé	Non					

2. La totalité du traitement peut être délivrée quelque soit la date de présentation de l'ordonnance sous réserve que celle-ci soit valide.

Évolution de l'outil de déclaration électronique en hémovigilance : e-fit version 3

Depuis l'instauration réglementaire de l'hémovigilance en 1994, les outils de déclaration mis à la disposition du réseau n'ont cessé d'évoluer.

Du format papier aux applications électroniques rudimentaires, la déclaration des effets indésirables survenus chez les receveurs (FEIR) se fait via une application électronique sécurisée (e-fit) depuis 2004.

La première version de l'outil e-fit, bien qu'appréciée des acteurs du réseau d'hémovigilance, a largement évolué, notamment grâce aux propositions des vigilants. Un groupe projet (Agence, acteurs du réseau d'hémovigilance des établissements de santé, des établissements de transfusion sanguin et des ARS) a œuvré pour adapter cet outil aux besoins identifiés. La version e-fit2, mise en production en 2010, a permis de préciser certains items des fiches de déclaration (ex: les définitions des effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles), d'améliorer l'ergonomie et de disposer d'un portail de déclaration électronique des incidents graves de la chaîne transfusionnelle (FIG) et des effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang (FEIGD).

Cette application e-fit a encore évolué en 2012 pour intégrer, dans un même environnement sécurisé et ergonomique, l'ensemble des processus déclaratifs en hémovigilance (FEIR, FIG, FEIGD, informations post-dons de sang (FIRD)). Il s'agit de la version 3 de e-fit.

Afin que son déploiement puisse se faire dans les meilleures conditions, des formations ont été dispensées, en premier lieu au niveau national et aux coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) avec la mise à disposition d'un **outil** d'aide pour leur permettre de relayer la formation au niveau local.

Il est important de souligner que les évolutions successives de e-fit ont été possibles grâce à l'investissement du réseau français d'hémovigilance (CLHV, CRH, ANSM, EFS, CTSA) ainsi que du groupe projet. Qu'ils en soient remerciés.

Imad.sandid@ansm.sante.fr

Glossaire :

- ARS** : Agence régionale de santé,
- CLHV** : Correspondants locaux d'hémovigilance,
- CRH** : Coordonnateur régional d'hémovigilance,
- CTSA** : Centre de transfusion sanguine des armées,
- EFS** : Établissement français du sang,
- FEIR** : Fiche effet indésirable receveur,
- FIGD** : Fiche incident grave donneur,
- FEIG** : Fiche effet indésirable grave,
- FIPD** : Fiche incident post-don

Centralisation des incidents de lactovigilance au sein du système de biovigilance : une nouvelle démarche essentielle

La survenue en 2011 d'un incident lié à la découverte tardive de marqueurs infectieux de l'hépatite B chez une donneuse de lait maternel dont la gestion a impliqué de multiples acteurs (Direction générale de la santé, agence régionale de santé, lactarium et ANSM), a mis en évidence la nécessité d'intégrer ce produit biologique au sein du système de biovigilance.

La biovigilance a en effet pour objet la surveillance des incidents relatifs aux éléments et produits du corps humain (hors gamètes et produits sanguins labiles) utilisés à des fins thérapeutiques. Aussi, la dernière édition du guide de biovigilance, publiée en octobre 2011, a introduit la problématique du lait maternel en distinguant : le « lait aliment » (préparations des repas lactés réalisées par les biberonneries essentiellement à base de lait cru) et le « lait thérapeutique » (produit de santé destiné à un nourrisson malade, constitué essentiellement de lait pasteurisé ou lyophilisé). Seul ce deuxième usage entre *stricto sensu* dans le champ de la biovigilance.

L'élargissement du champ de la biovigilance à la lactovigilance nécessite la participation des professionnels concernés aussi bien par le circuit de préparation du lait (depuis la collecte et le suivi post-don, jusqu'à la transformation et la délivrance par les lactariums) que par la distribution et l'administration aux nourrissons. Un travail de sensibilisation des équipes est essentiel et repose principalement sur les correspondants locaux de biovigilance (CLB) dans les établissements de santé.

Aussi, la centralisation des incidents et des effets indésirables au sein d'une instance unique comme l'ANSM permet une meilleure connaissance des problématiques liées au lait maternel afin d'améliorer la pratique et donc la sécurité des receveurs. D'ores et déjà, un rendez-vous a été pris le 23 novembre 2012 avec les professionnels concernés réunis au sein de l'Association des Lactariums de France (ADLF) pour leur présenter le dispositif de la lactovigilance.

Jacques-olivier.galdbart@ansm.sante.fr

Non respect des obligations réglementaires du marquage CE : le cas de certaines sondes de stimulation SOMEDICS

Une inspection, réalisée mi-juillet 2012 par les services de l'ANSM dans les locaux du fabricant de sondes de stimulation SOMEDICS, a mis en évidence des infractions réglementaires au marquage CE. Le fabricant continuait à commercialiser certaines sondes pour lesquelles les certificats de marquage CE avaient été retirés ou non renouvelés. En effet, la société n'avait pas été en mesure de se mettre au niveau de certaines nouvelles exigences documentaires relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs introduites par la directive 2007/47, mises en application en mars 2010.

Le 3 août 2012, l'ANSM a demandé aux établissements de santé implantateurs de mettre en quarantaine l'ensemble des sondes de stimulation de la société SOMEDICS qu'ils pourraient encore avoir en stock.

Le 23 août 2012 une décision de police sanitaire a été prise par l'ANSM suspendant la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation et demandant le retrait des sondes de stimulation cardiaque implantables fabriquées et mises sur le marché par la société SOMEDICS pour lesquelles le marquage CE a été retiré ou non renouvelé.

Les modalités de mise en œuvre de cette décision de police sanitaire et en particulier la conduite à tenir pour les sondes mises en quarantaine ont été communiquées aux centres implantant les sondes concernées.

Concernant le suivi des patients implantés avec les sondes en question, il n'est pas recommandé de suivi particulier si ce n'est le suivi habituel de tout porteur de sonde.

Pour plus d'information
Consultez le point d'information

Christiane Angot

matérovigilance@ansm.sante.fr

Attention aux produits de coloration capillaire, ils peuvent contenir des produits allergisants

Exemple des produits de coloration capillaire de la marque « Royal Henna »

Le 15 février 2012, l'ANSM et la DGCCRF ont reçu la déclaration d'un effet indésirable grave survenu chez une consommatrice âgée de 44 ans, 24h après l'utilisation conjointe de deux produits cosmétiques de coloration capillaire : « Royal Red Henna » et « Royal Black Henna » de la marque TOPLINE EXIM INC (INDIA). La patiente a présenté un eczéma de contact aigu au niveau du cuir chevelu et du visage ainsi qu'un œdème de Quincke ayant entraîné une hospitalisation de 48h et un arrêt de travail.

L'analyse des produits, saisis au niveau du point de vente par la DGCCRF, a mis en évidence des non-conformités, tant au niveau de la composition que de l'étiquetage.

► Les produits contenaient :

- deux substances interdites : la 2-Nitro-p-phénylènediamine et le 2-aminophénol ;
- de la paraphénylènediamine (PPD) à une concentration très supérieure à la limite autorisée (9 % pour une limite maximale à 2 %).

► Aucun des conditionnements ne mentionnait la liste des ingrédients ni le nom et l'adresse du fabricant ou de l'importateur au sein de l'Union européenne ; l'étiquetage ne comportait pas de traduction en français, contrairement aux exigences de la réglementation en vigueur.

La PPD, substance fortement sensibilisante couramment utilisée dans les produits de coloration capillaire permanente, est responsable de manifestations allergiques immédiates ou retardées, parfois graves.

En effet, une forte concentration en PPD, au-delà des 2 % autorisés, est susceptible d'induire :

- une augmentation de la sensibilisation à la PPD chez les consommateurs/utilisateurs ;
- des manifestations allergiques graves chez les consommateurs sensibilisés à la PPD.

Aussi, le défaut d'information (PPD non mentionnée sur l'emballage) augmente la probabilité de survenue de ces effets indésirables. D'autant plus que les produits de coloration capillaire à base de Henné sont utilisés par les consommateurs allergiques à la PPD comme alternative aux produits de teinture capillaire qui en contiennent.

L'ANSM et la DGCCRF ont publié le 1^{er} juin 2012 un **communiqué de presse** conjoint recommandant aux consommateurs de consulter un médecin en cas de survenue de réactions allergiques pendant ou à la suite de la réalisation d'une coloration avec l'un des produits « Royal Black Henna » – « Royal Red Henna » – « Royal Brown Henna » ; il y est vivement conseillé de ne pas en acheter et de ne pas utiliser ceux qu'ils détiendraient.

La DGCCRF, après avoir saisi l'intégralité du stock chez le détaillant, s'assure qu'aucun autre de ces produits n'est commercialisé sur le territoire français.

cosmetovigilance@ansm.sante.fr

Directeur de la publication : Dominique Maraninchi
Rédactrices en chef : Florence Lepagnol - Marie-Laure Veyries
Secrétariat de rédaction : Isabelle Vernhes
Ont collaboré à ce bulletin : Christiane Angot, Marie-Anne Courné, Dorothé Durand, Evelyne Falip, Jacques-Olivier Galbart, Catherine Messina-Gourlot, Thu Koskas, Marie-Caroline Pesquidou, Imad Sandid.