

sommaire

Pharmacovigilance

Nouveau signal de pathologie auto-immune sous inhibiteur de l'aromatase : quelle évaluation mise en œuvre par l'ANSM ?

3

Erreurs médicamenteuses

Attention aux erreurs médicamenteuses avec les anticancéreux par voie orale disponibles en ville : les schémas posologiques sont complexes

5

Addictovigilance

Inscription de nouvelles drogues de synthèse sur la liste des stupéfiants

7

Matérovigilance

Coupes menstruelles et stérilets : risque d'interaction entre produits de consommation courante et produits de santé

8

Réactovigilance

Retrait des milieux de transport et de conservation cellulaires CMDH, CYT-ALL, FIXCYTOL, et CYTO 2C utilisés pour la recherche de papillomavirus sur les frottis cervico-utérins

10

Hémovigilance

Mise en place du Comité technique d'hémovigilance

11

Édito

Mise en place de la nouvelle législation en pharmacovigilance, quel bilan un an après ?

En juillet 2012, la nouvelle législation européenne en pharmacovigilance entrainée en application. Les nouvelles règles européennes ont profondément bouleversé le paysage de la pharmacovigilance, dont la pharmacovigilance française, dans de multiples domaines.

Une des mesures emblématiques de cette législation est la mise en place du comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance, le « PRAC », dont l'agence européenne du médicament assure le secrétariat. Il réunit tous les mois les représentants des autorités sanitaires des Etats membres, 6 experts et pour la première fois dans un comité européen, des représentants des patients et des professionnels de santé.

Un an après sa mise à place, le renforcement de la sécurité des patients par la surveillance, la gestion et la minimisation des risques des médicaments tout au long de leur cycle de vie à partir

de l'obtention de leur AMM et la volonté de transparence de son processus de décision et de ses avis et recommandations méritent sans doute d'être retenus.

Renforcement de la sécurité des patients d'abord. Ce positionnement très fort du comité s'est déjà traduit concrètement par un certain nombre de mesures emblématiques prises sur des médicaments auxquels la population est parfois largement exposée. Vingt et une procédures d'arbitrage ont été lancées en un an. Dix d'entre elles ont été menées à leur terme. Parmi ces mesures, sept ont été portées par la France. Les recommandations du PRAC peuvent aller jusqu'à la suspension d'autorisation de mise sur le marché comme pour le Tétrazépam du fait de ses effets indésirables cutanés. Le comité prend également des mesures de renforcement de l'information du produit comme pour le Diclofénac qui a fait l'objet de nouvelles contre-indications et précautions d'emploi pour prendre en compte son profil de risque cardio-vasculaire.

vigilances

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

Édito (suite)

Pharmaco-épidémiologie

Le SNIIRAM : une nouvelle source de données
à l'ANSM pour améliorer la qualité de la pharmaco-
épidémiologie 12

Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC 13

Les signalements en chiffres

Pharmacovigilance 15
Erreurs médicamenteuses 16
Matéiovigilance et réactovigilance 17

Volonté de transparence ensuite. Outre son ouverture à la société civile, le PRAC est le premier et le seul comité de l'agence européenne qui publie l'ordre du jour de ses réunions, les comptes-rendus et les recommandations et avis qu'il émet. Chaque vendredi qui suit sa réunion mensuelle, l'agence européenne met en ligne des faits marquants sur son site. Dans cette lignée, l'ANSM publie le même jour les faits marquants du PRAC dans une rubrique intitulée « Du côté de l'agence européenne des médicaments / Retour d'information sur

le PRAC ». Cette rubrique met en lumière les sujets qui préoccupent particulièrement les professionnels de santé et les patients français.

N'hésitez donc pas à nous lire !

Evelyne FALIP
Directrice de la Surveillance

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, Anne Boulestin, Tiphaine Canarelli, Evelyne Falip, Nathalie Richard, Martin Tribout, Isabelle Vernhes

Ont collaboré à ce numéro : Anne Boulestin, Hélène Bruyère, Delphine Chavade, Marianne Deschênes, Dorothée Durand, Evelyne Falip, Evelyne Garrido, Charlotte Pion, Anne-Charlotte Saily, Camille Schurtz, Véronique Setin-Prevotat, Mahmoud Zureik

Nouveau signal de pathologie auto-immune sous inhibiteur de l'aromatase : quelle évaluation mise en œuvre par l'ANSM ?

L'anastrozole est un inhibiteur non stéroïdien puissant et hautement sélectif de l'aromatase empêchant la conversion de l'androstènedione en estrone elle-même convertie en estradiol. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs, soit à un stade avancé, soit en traitement adjuvant à un stade précoce. L'anastrozole (Arimidex®) est commercialisé en France depuis 1996.

Une déclaration par un patient suivie d'un courrier du citoyen a sensibilisé l'ANSM sur des effets indésirables tels que des troubles auto-immuns, des troubles dépressifs ainsi que des troubles cognitifs. Ce lanceur d'alerte a été reçu par l'ANSM.

Une recherche dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) a mis en évidence 12 cas de pathologies auto-immunes, 3 cas de troubles cognitifs et 5 cas de dépressions.

Pour ce qui concerne les effets indésirables « dépression et troubles cognitifs », l'ANSM a demandé en septembre 2013 au laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché une revue et une analyse de l'ensemble des observations recueillies au niveau mondial.

Concernant le signal « pathologie auto-immune », en complément de la requête de la BNPV, l'évaluation consiste en :

- ◆ la recherche d'un mécanisme d'induction de pathologie auto-immune basée sur une revue de la littérature scientifique, notamment sur les études animales ;
- ◆ la recherche de cas similaires publiés basée sur une revue de la littérature scientifique ;
- ◆ la mise en œuvre de détections automatisées sur les données de la BNPV de 2000 à 2010.

Il ressort de ces travaux que les œstrogènes sont immunomodulateurs et qu'une déprivation en œstrogène telle que celle engendrée par les inhibiteurs de l'aromatase ou par la ménopause favorise la survenue de pathologies auto-immunes. L'évaluation devra donc porter sur un éventuel excès de risque lié au traitement par inhibiteur de l'aromatase.

L'ANSM va faire remonter ce signal au niveau de l'agence du médicament européenne (EMA) afin que soit menée une évaluation commune sur les risques inhérents à l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase, et envisager les mesures nécessaires en termes de modification de l'autorisation de mise sur le marché et de minimisation du risque.

Camille SCHURTZ

pharmacovigilance@ansm.sante.fr

PUBLICATIONS DES CRPV

Bulletin d'information numéros 87 et 88 du Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges

Bulletin d'information numéro 51 du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Angers

Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Ondansétron (Zophren et génériques) et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT** : mise à jour de l'information concernant la posologie de la forme pour administration intraveineuse (IV) – Lettre aux professionnels de santé ([02/10/2013](#))
- ▶ **Suspension d'AMM des médicaments par voie orale contenant : dihydroergotamine, dihydroergocristine, dihydroergocryptine-caféine, nicergoline** – Lettre aux professionnels de santé ([24/09/2013](#))
- ▶ **Trivastal 20 mg et Trivastal 50 mg LP par voie orale (piribédil)**: restriction des indications de ces spécialités à la maladie de Parkinson – Lettre aux professionnels de santé ([18/09/2013](#))
- ▶ **Vectibix (panitumumab)** : nouvelle recommandation concernant le statut mutationnel RAS – Lettre aux professionnels de santé ([16/09/2013](#))
- ▶ **Risque de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP) associé à un traitement par rispéridone ou palipéridone chez les patients devant subir une chirurgie de la cataracte** – Lettre aux professionnels de santé ([13/09/2013](#))
- ▶ **Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban)** : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques – Lettre aux professionnels de santé ([12/09/2013](#))
- ▶ **Neupogen (Filgrastim) et Neulasta (Pegfilgrastim)** : risque de syndrome de fuite capillaire chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains – Lettre aux professionnels de santé ([06/09/2013](#))
- ▶ **ViraferonPeg - peginterféron alfa-2b** : mise à disposition et recommandations pour une utilisation sécurisée du nouveau stylo pré-rempli «Clearclick» – Lettre aux professionnels de santé ([03/09/2013](#))
- ▶ **Diclofénac par voie systémique** : nouvelles contre-indications et mises en garde après une revue européenne de son profil de sécurité cardiovasculaire – Lettre aux professionnels de santé ([21/08/2013](#))
- ▶ **Risques liés à l'utilisation de préparations hospitalières, magistrales et officinales contenant de l'acide borique et/ou ses dérivés (borax)** – Mise en garde ([25/07/2013](#))
- ▶ **Communication à destination des professionnels de santé sur des cas de fasciites nécrosantes rapportés avec Avastin (bevacizumab)** – Lettre aux professionnels de santé ([29/07/2013](#))
- ▶ **Vectarion 50 mg (bismésilate d'almitrine)** : retrait de son autorisation de mise sur le marché – Lettre aux professionnels de santé ([25/07/2013](#))
- ▶ **Lariam (méfloquine)** : actualisation du profil de tolérance Information importante de Pharmacovigilance – Lettre aux professionnels de santé ([08/07/2013](#))
- ▶ **Nouvelle indication du Revlimid (lenalidomide)** : information importante de pharmacovigilance – Lettre aux professionnels de santé ([05/07/2013](#))
- ▶ **Spécialités à base de Tétrazépam** : suspension des autorisations de mise sur le marché à compter du 8 juillet 2013 – Lettre aux professionnels de santé ([02/07/2013](#))
- ▶ **Trobalt (retigabine)** : restrictions d'utilisation en raison des risques de modifications pigmentaires des tissus oculaires, incluant la rétine, ainsi que la peau, des lèvres et/ou des ongles – Lettre aux professionnels de santé ([01/07/2013](#))

Attention aux erreurs médicamenteuses avec les anticancéreux par voie orale disponibles en ville : les schémas posologiques sont complexes

L'ANSM a été informée de la survenue de **cas d'erreurs médicamenteuses avec les anticancéreux par voie orale disponibles en ville et possédant une posologie « particulière »**.

Il est entendu par posologie « particulière » toute posologie différant d'une prise journalière continue, comme, par exemple, les rythmes de prises des molécules suivantes :

- ◆ Capecitabine en monothérapie : 2 prises journalières pendant 14 jours suivies d'une période sans traitement de 7 jours ;
- ◆ Lenalidomide : 1 prise journalière pendant 21 jours suivie d'une période sans traitement de 7 jours ;
- ◆ Melphalan dans le traitement du myélome multiple : 1 prise journalière pendant 4 à 7 jours toutes les 4 à 6 semaines ;
- ◆ Temozolomide en monothérapie de 1^{re} ligne : 1 prise journalière pendant 5 jours tous les 28 jours.

L'ANSM a notamment reçu 4 signalements mentionnant la prise en une seule fois de l'intégralité des 5 jours de traitement par temozolomide, entraînant des effets indésirables dont certains d'évolution fatale.

Ce type de posologies peut être compliqué à assimiler et à suivre par les patients. Les spécialités ayant une posologie « particulière » nécessitent donc une vigilance accrue lors de la prescription et de la dispensation. **Des explications spécifiques pour le patient ou son entourage sont nécessaires afin de s'assurer de la bonne compréhension du schéma posologique.** Des outils peuvent être proposés aux patients comme un calendrier ou un plan de prises, particulièrement lorsque plusieurs médicaments sont associés avec des modalités de prise différentes.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient et/ou à son entourage quant aux modalités de prise. Pour ces produits, l'attention doit aussi être attirée, tout en rappelant les consignes, sur les conditions de conservation, les précautions de manipulation ainsi que l'élimination des anticancéreux non utilisés.

Pour ces anticancéreux avec des schémas posologiques particulièrement complexes, afin de minimiser les risques d'erreurs médicamenteuses potentiellement fatales, l'ANSM invite les professionnels de santé, notamment les prescripteurs et les pharmaciens d'offices, à :

- 1. s'assurer de la bonne compréhension par le patient du schéma posologique prescrit ;**
- 2. proposer au patient des outils d'aide à la bonne observance du schéma posologique prescrit.**

Delphine CHAVALÉ
Dorothée DURAND

erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ http://www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies_orales_412.htm
- ▶ <http://www.omeditbretagne.fr/spip.php?article159>

Autres actualités sur les erreurs médicamenteuses

Congrès ISOP 2013 :

- ▶ **N. Martin-Brisac, N. Grene-Lerouge, F. Cardona, P. Maison, E. Falip** : Management of Medication Error reports associated with the intrathecal administration instead of intravenous administration at the French National Drug and Health Products Safety Agency
- ▶ **M. Dahani, D. Durand, F. Cardona, P. Maison, E. Falip** : Management of Medication Errors associated with the use of delivery devices for orally ingested liquid drugs – The French Drug Agency
- ▶ **Mise à disposition de nouvelles spécialités Lidocaïne adrénaline Aguetant avec une diminution de la concentration en adrénaline** – Lettre aux professionnels de santé ([10/09/2013](#))

Inscription de nouvelles drogues de synthèse sur la liste des stupéfiants

Les cannabinoïdes de synthèse (CS), nouvelles drogues récréatives, sont similaires d'un point de vue fonctionnel au $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol. Ils sont responsables des effets psychoactifs similaires à ceux du $\Delta 9$ -THC, substance active du cannabis.

Les CS se présentent sous forme de mélanges de plantes (destinés à être fumés) ou sous forme de poudres (destinées à être fumées, vaporisées ou ingérées par voie orale). Les dosages diffèrent d'un produit à l'autre.

Le nombre de CS circulant dans l'UE est croissant depuis 2009. En Europe, au 31 mai 2013, parmi les saisies douanières (source OEDT) plus de 80 substances différentes ont été identifiées (vs 65 au 17 septembre 2012). De plus, de très nombreux sites de vente en ligne sont dédiés à l'achat de ces produits vendus sous le nom de « research chemicals » ou « designers drugs ». Début 2012, 693 sites étaient recensés en Europe (versus 170 en 2010). Chaque semaine, une nouvelle substance apparaît en Europe versus une par mois en France.

À ce jour, aucun médicament contenant un CS n'est autorisé en France. La spécialité Cesamet® (nabilone) commercialisée au Royaume-Uni, au Canada et en Espagne est utilisée dans le traitement de la nausée induite par la chimiothérapie du cancer et classée comme stupéfiant.

Les cannabinoïdes présentent des effets toxiques, notamment une tachycardie et/ou palpitations, une hypertension artérielle, des douleurs thoraciques, une anxiété, une irritabilité voire des troubles psychotiques, anxiété, des convulsions, des pertes de connaissance, des nausées et/ou vomissements, voire une hypokaliémie. Leur consommation peut également entraîner une tolérance, une dépendance et des signes de sevrage à l'arrêt.

En France, six cas ont été notifiés par le réseau CEIP-A (Centre d'Évaluation et d'Information à la Pharmacodépendance-Addictovigilance) en 2011-2012 portant sur 7 CS différents. Deux nouveaux cas ont été rapportés en octobre 2012 et mai 2013.

Pour rappel, après avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 19 février 2009, l'arrêté du 24 février 2009 a classé certains CS sur la liste des stupéfiants (JWH-018, CP 47, 497 et analogues C6, C8, C9 et HU-210).

De nombreux États en Europe ont également appliqué des mesures de contrôle des cannabinoïdes de synthèse (classement par substance ou classement générique).

Compte tenu des risques sanitaires liés à la consommation de ces cannabinoïdes de synthèse, de leur facilité d'accès et de la rapidité de diffusion de nouvelles substances, la commission des stupéfiants et psychotropes du 20 juin 2013 a rendu un avis favorable au classement sur la liste des stupéfiants de 7 familles de cannabinoïdes de synthèse et de 2 substances, identifiées comme les plus à risque.

Charlotte PION

marie-anne.courne@ansm.sante.fr

Autres actualités en addictovigilance

- **Fentanyl transmuqueux**: rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications – Point d'Information

Coupes menstruelles et stérilets : risque d'interaction entre produits de consommation courante et produits de santé

En mai 2013, des signalements de déplacement, de rupture, voire d'expulsion de dispositifs intra-utérins au cuivre, dits stérilets « classique », chez des utilisatrices de coupes menstruelles ont été rapportés à l'ANSM.

Les coupes menstruelles sont des coupelles en silicone, introduites dans le vagin pendant la durée des menstruations, destinées à recueillir directement le flux menstruel.

Il n'y a pas de certitude quant au lien entre les coupes et les incidents signalés mais la possibilité d'un effet ventouse sur le stérilet lors du retrait des coupes est évoquée. Les conséquences pourraient être une perte de l'efficacité du stérilet entraînant des grossesses non désirées, des saignements en cas de rupture ou encore un déplacement du stérilet.

Les coupes menstruelles n'étant pas des produits de santé mais des produits de consommation courante et dans la mesure où elles sont susceptibles de générer un risque d'allergie et d'infection, l'ANSM a informé la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

En parallèle, devant la suspicion d'interaction avec un stérilet au cuivre (dispositif médical) ou au lévonorgestrel (médicament), deux produits de santé qui relèvent du champ des compétences de l'ANSM, les signalements reçus à l'Agence et la littérature ont été analysés. Cette analyse n'a pas permis d'identifier de signalement similaire. La littérature sur les risques liés aux coupes vaginales en cas d'utilisation avec un stérilet est pauvre. La seule publication retrouvée portait sur l'expulsion de stérilet et ne met pas en évidence de relation avec les coupes vaginales.

Au vu de ces résultats, l'ANSM s'est rapprochée des organisations professionnelles de gynécologues et de sages-femmes afin de les informer de ce risque potentiel et de les consulter sur leur expérience de terrain quant à d'éventuels incidents similaires. Etant donné l'utilisation limitée des coupes menstruelles en France, cette consultation n'a pas permis d'apporter d'information complémentaire. Cependant, la sensibilisation des professionnels de santé les conduit à rester vigilants et à informer l'Agence en cas d'émergence de toute nouvelle information.

Véronique SETIN-PREVOTAT

matérovigilance@ansm.sante.fr

Autres actualités en matérovigilance

- ▶ **Affaire PIP** : mise au point de l'ANSM - Point d'Information ([01/10/2013](#))
- ▶ **Dispositifs médicaux d'assistance respiratoire utilisés à domicile** : Recommandations destinées aux patients - Point d'Information ([23/09/2013](#))
- ▶ **Défibrillateurs automatiques externes (DAE) SAMARITAN PAD 300 et PAD 300P fabriqués par la société HeartSine Technologies Ltd.** : Action corrective – Point d'Information ([17/09/2013](#))
- ▶ **Stents intracrâniens de type Flow Diverter** : surveillance particulière de l'ANSM et registre «Diverter» de la Société Française de NeuroRadiologie – Point d'Information ([09/09/2013](#))
- ▶ **Matériels médicaux et prestations de soins à domicile** : synthèse d'inspections réalisées chez les prestataires de services et distributeurs de matériel (avril 2011-mars 2013) – Point d'Information ([28/08/2013](#))
- ▶ **Irrégularités réglementaires importantes dans l'activité de la société CERAVÉR liées à la mise sur le marché de certains dispositifs médicaux (implants)** – Mise à jour du point d'information ([28/05/2013](#) actualisé le [19/07/2013](#))
- ▶ **Défibrillateurs cardiaques externes Fred Easy automatiques et semi-automatiques commercialisés par Schiller Medical SAS** – Point d'information ([15/07/2013](#))

Retrait des milieux de transport et de conservation cellulaires CMDH, CYT-ALL, FIXCYTOL, et CYTO 2C utilisés pour la recherche de papillomavirus sur les frottis cervico-utérins

Dans le cadre de la campagne d'inspections sur les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) utilisés en cancérologie, une inspection a été diligentée par l'ANSM au sein des sociétés qui fabriquent et mettent sur le marché des dispositifs destinés aux analyses d'anatomie et cytologie pathologiques. À cette occasion, il a été constaté une irrégularité de mise sur le marché des milieux de transport et de conservation cellulaires dénommés « CMDH », commercialisé par la société Alphapath, « Cyt-All » et « Fixcytol », commercialisés par la société Cytomega, et « Cyto 2C », commercialisé par la société Laboratoire Philippe Davioud. En effet, les exigences du marquage CE qui s'appliquent à ces produits n'étaient pas respectées.

Suite à ces constats, ces produits ont été retirés, soit sur décision de l'ANSM soit à l'initiative du fabricant.

Ces produits sont utilisés pour la réalisation de frottis cervico-utérins dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Les données disponibles ne remettent pas en cause les résultats des analyses cytologiques, puisqu'une altération de la morphologie des cellules serait *a priori* mise en évidence au moment de l'analyse.

En revanche, elles ne permettent pas de garantir la qualité des analyses microbiologiques. La recherche de papillomavirus pourrait conduire à des résultats faussement négatifs liés à une possible altération de l'ADN viral. Cette recherche est recommandée chez :

- ◆ des patientes dont l'examen du frottis a montré une anomalie (lésion de type ASC-US*);
- ◆ des patientes suivies après conisation (ablation chirurgicale d'un fragment du col de l'utérus en forme de cône).

* Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

Ainsi, les résultats négatifs pour la recherche de papillomavirus sur un de ces milieux de transport et de conservation peuvent faire l'objet d'un doute pour ces patientes.

Après consultation d'experts externes pour préciser les mesures à proposer aux patientes et s'assurer de leur faisabilité, l'ANSM a adressé en juillet 2013 un courrier aux différents acteurs impliqués dans le dépistage du cancer du col de l'utérus (anatomo-cytopathologistes, biologistes et gynécologues). Celui-ci a permis d'une part de les informer, et d'autre part de leur demander d'identifier les femmes dont l'examen par frottis pourrait faire l'objet d'un doute et de pratiquer, chez ces femmes, un contrôle cytologique et viral sur un nouveau prélèvement en tenant compte du contexte clinique.

Anne BOULESTIN
Marianne DESCHENES

reactovigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ [Annule et remplace information du 15/07/2013 - Suspension de commercialisation des milieux de transport et de conservation CMDH mis sur le marché par la société ALPHAPATH et Cyt All, et Fixcytol mis sur le marché par CYTOMEGA - Point d'information \(22/07/2013\)](#)

Mise en place du Comité technique d'hémovigilance

Un comité technique d'hémovigilance a été créé par décision du directeur général de l'ANSM le 21 mai 2013 pour une durée de 6 ans. Ce comité, composé de l'ensemble des coordinateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) en exercice, a pour missions :

- ◆ de veiller à la qualité du système de surveillance ;
- ◆ d'identifier des problématiques de terrain de sécurité transfusionnelle ;
- ◆ de discuter des cas marquants d'effets indésirables et incidents déclarés par les correspondants locaux d'hémovigilance et de proposer, le cas échéant, des mesures d'investigations complémentaires et de suivi si un signal est évoqué ;
- ◆ d'accompagner les évolutions du système électronique de télédéclaration et de collecte des données ;
- ◆ de veiller à la cohérence du corpus documentaire de l'hémovigilance ;
- ◆ d'assurer une veille bibliographique sur les publications nationales et internationales sur les données d'hémovigilance, d'inciter à l'exploitation scientifique des données ;
- ◆ de proposer au Directeur général de l'ANSM les enquêtes et travaux qu'il estime utiles à l'exercice de l'hémovigilance ;
- ◆ de donner un avis au Directeur général de l'ANSM sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés aux produits sanguins labiles.

Ce comité technique, qui permet de mieux structurer les relations entre l'ANSM et les correspondants d'hémovigilance, s'est réuni une première fois en juin et une deuxième fois le 25 septembre. Les ordres du jour et les comptes-rendus de ces réunions sont disponibles sur [le site internet de l'ANSM](#).

Anne-Charlotte SAILLY

anne-charlotte.sailly@ansm.sante.fr

Le SNIIRAM : une nouvelle source de données à l'ANSM pour améliorer la qualité de la pharmaco-épidémiologie

À partir de 2014*, l'ANSM va avoir accès aux données individuelles de la base DCIR (Données de Consommations Inter-Régime) du SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie). Jusque-là, l'ANSM n'avait accès qu'aux données de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), échantillon au 1/97^e représentatif des sujets affiliés aux régimes obligatoires de l'Assurance maladie.

Le SNIIRAM est une base médico-administrative de données individuelles anonymisées qui offre des informations en matière de consommation de soins de plus de 60 millions d'assurés en France. Il collige des données d'ordre sociodémographique et médical, sur les prestations remboursées (actes médicaux, biologie, médicaments, dispositifs médicaux implantables), la date de décès (source Institut national de la statistique et des études économiques (Insee)) et l'identification des professionnels de santé et des établissements de santé qui ont participé aux soins du patient. Les informations sur la pathologie traitée ne sont disponibles que pour les patients en affection longue durée (ALD) et/ou en accident du travail ou maladie professionnelle. Cependant, depuis 2007, le SNIIRAM intègre le chaînage ville-hôpital *via* le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui permet de collecter des informations sur les pathologies.

Le SNIIRAM constitue un outil puissant pour la conduite d'études épidémiologiques. Il permettra notamment d'étudier des populations trop restreintes pour être caractérisées dans l'EGB. La durée de conservation des données qui s'élève à trois ans plus l'année en cours permet le suivi de la plupart des événements étudiés.

Cependant, le SNIIRAM étant un outil développé à visée de remboursement, les données relatives à la clinique, à la catégorie socioprofessionnelle, à la biologie, aux facteurs de risque (tabagisme, indice de masse corporelle...) et à l'histoire du patient sont limitées ou absentes. Par ailleurs, il ne contient que des informations concernant les soins effectivement remboursés (l'automédication, les médicaments prescrits mais non remboursés, les ordonnances prescrites mais non délivrées ne sont pas recensés). Il s'agit donc d'un outil complémentaire des grandes cohortes françaises.

Par le passé, les données du SNIIRAM et du PMSI ont été utilisées en collaboration avec la CNAMTS pour les études ayant confirmé que les contraceptifs oraux combinés (COC) contenant un progestatif de 1^{re} ou 2^e génération combiné à un faible dosage d'éthinylestradiol sont associés à un moindre risque thromboembolique veineux et artériel que les autres COC, ou encore que l'exposition à la pioglitazone (Actos® et Competact®) est associée à une faible augmentation de l'incidence du cancer de la vessie.

Ainsi, le SNIIRAM est un outil de suivi qui sera utilisé à visée de surveillance des caractéristiques de prescription et de la sécurité d'emploi des médicaments.

Mahmoud ZUREIK

*Conformément à un arrêté ministériel de juillet 2013...

Dernières recommandations du PRAC

- ▶ **Médicaments contenant le facteur VIII, octocog alpha (Konegate Bayer® et Helixate Nexgen®):** liste complémentaire de points à clarifier adressée aux laboratoires concernés dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque. Nouvelle discussion prévue en décembre (Réunion du 7 au 10 octobre).
- ▶ **Valproate:** réévaluation du rapport bénéfice/risque lors de son utilisation chez la femme enceinte. Examen programmé à la réunion d'avril 2014 (Réunion du 7 au 10 octobre).
- ▶ **Cabazitaxel (Jevtana®) et erreurs médicamenteuses lors de la reconstitution du produit avant utilisation:** lettre adressée aux professionnels de santé concernés, mesures complémentaires de minimisation du risque, notamment modification du RCP visant à améliorer la lisibilité des étapes de reconstitution (Réunion du 7 au 10 octobre).
- ▶ **Contraceptifs hormonaux combinés contenant des progestatifs dits de troisième et quatrième génération:** proposition de modification de l'AMM (indication, contre-indication, précaution d'emploi) afin de mieux refléter le sur-risque thromboembolique veineux, élaboration de documents éducationnels et d'information à destination des femmes et des professionnels de santé. Des études complémentaires doivent être réalisées pour les contraceptifs combinés pour lesquels il n'existe pas de données ou des données insuffisantes concernant leur risque thromboembolique. En revanche, la position française au PRAC de privilégier la prescription des COC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone n'a pas été suivie par une majorité des pays européens (Réunions du 8 au 11 juillet et du 7 au 10 octobre).
Les recommandations du PRAC seront discutées par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) en novembre 2013. La position du CHMP sera ensuite examinée par la Commission européenne qui prendra une décision.
Résumé de la procédure disponible sur le site de l'EMA
- ▶ **Médicaments contenant de la diacéréine (Art® 50, Zondar® et génériques):** vote à la majorité en faveur d'une suspension de ces produits en raison de leur efficacité limitée et de leurs effets indésirables intestinaux et hépatiques (Réunion du 8 au 11 juillet). Audition des titulaires des AMM et nouvel examen au cours de la réunion d'octobre 2013.
Plus d'informations disponibles dans les minutes disponibles sur le site de l'EMA
- ▶ **Médicaments contenant de la dompéridone (Motilium®, Peridys® et génériques):** demande de données complémentaires aux titulaires des AMM (Réunion du 8 au 11 juillet). Finalisation de la procédure prévue fin 2013.
Plus d'informations disponibles dans les minutes disponibles sur le site de l'EMA
- ▶ **Vaccins anti-HPV (Gardasil®, Cervarix®):** rapport bénéfice/risque non remis en cause suite à l'analyse du signal japonais de syndrome régional douloureux complexe (Réunion du 8 au 11 juillet).
Plus d'informations disponibles dans les minutes disponibles sur le site de l'EMA
- ▶ **Médicaments contenant du zolpidem (Stilnox® et génériques):** réévaluation du rapport bénéfice/risque suite à une alerte de l'Agence américaine du médicament (FDA) sur le risque d'accidents de la circulation le lendemain de la prise de zolpidem (Réunion du 8 au 11 juillet).
Notification de l'arbitrage, calendrier d'évaluation, liste de questions adoptée par le PRAC disponibles sur le site de l'EMA
- ▶ **Solutions parentérales contenant de l'hydroxyéthylamidon: restriction de l'utilisation et demande d'études complémentaires (Réunions du 8 au 11 juillet et du 7 au 10 octobre).**
Cette recommandation sera examinée par le comité européen de coordination (CMDh).
Notification de l'arbitrage, calendrier d'évaluation, liste de questions adoptée par le PRAC disponibles sur le site de l'EMA

Dernières recommandations du PRAC (suite)

- ▶ **Solutions pour nutrition parentérale pour prématurés Numetah® G 13 % et G 16 %** : suspension de l'AMM de Numetah G 13 %, mise en œuvre de mesures de minimisation des risques d'hypermagnésémie pour Numetah G 16 % (Réunion du 2 au 5 septembre 2013). Cette recommandation a été approuvée par le comité européen de coordination (CMDh) le 18 septembre 2013.

Résumé de la procédure disponible sur le site de l'EMA

- ▶ **Médicaments contenant des bêta-2 mimétiques utilisés dans la menace d'accouchement prématuré** : suspension de l'utilisation des formes orales et suppositoires. Le rapport bénéfice/risque reste favorable pour les formes injectables pour un usage à court terme et dans des conditions spécifiques (Réunions du 8 au 11 juillet et du 2 au 5 septembre 2013).

Résumé de la procédure disponible sur le site de l'EMA

- ▶ **Nicardipine utilisée dans la tocolyse et risque d'œdème aigu pulmonaire (OAP)** : mention dans l'AMM du risque de survenue d'œdème aigu du poumon en cas d'utilisation comme agent tocolytique, en particulier en cas de grossesses multiples ou d'utilisation concomitante de bêta-2 mimétiques (Réunion du 2 au 5 septembre 2013).

- ▶ **Bromocriptine dans l'inhibition de la lactation** : réévaluation du rapport bénéfice/risque à la demande de la France afin de définir si les bénéfices attendus de ces médicaments dans cette indication sont supérieurs aux effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques signalés (Réunion du 2 au 5 septembre 2013).

Notification de l'arbitrage, calendrier d'évaluation, liste de questions adoptée par le PRAC disponibles sur le site de l'EMA

- ▶ **Agomélatine (Valdoxan®) dans le traitement de la dépression** : renforcement des mesures de minimisation des risques en raison de l'efficacité modeste et non démontrée chez les patients âgés de plus de 75 ans et du risque hépatotoxique (Réunion du 2 au 5 septembre 2013).

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

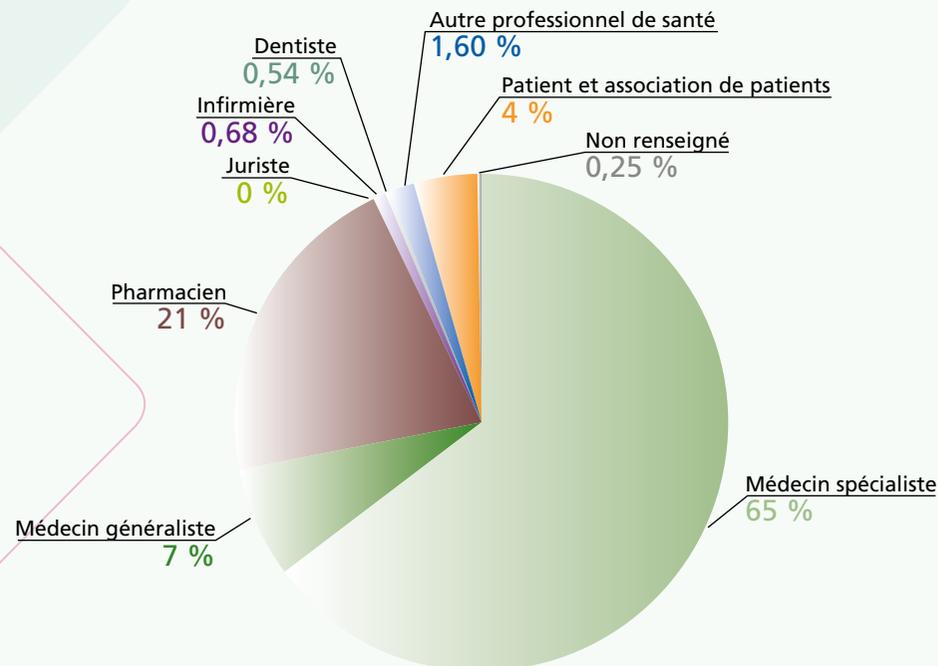
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM évalue les signalements issus des 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 européenne de Pharmacovigilance Eudravigilance.

Au cours du 2^e trimestre 2013, **9 663 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} avril au 30 juin 2013)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de près de 72 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens de 21 %.
- ▶ Possible depuis peu, les signalements de patients représentent 4 % des déclarations (soit 405).
- ▶ Environ 62 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

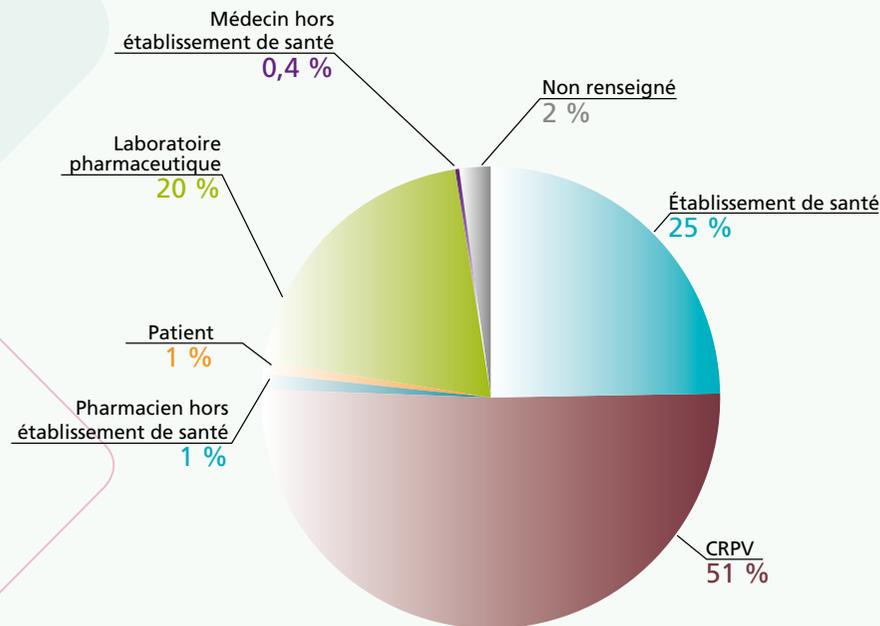
Erreurs médicamenteuses

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).

Au cours du 2^e trimestre 2013, **482 signalements d'erreur ou de risque d'erreur** ont été rapportés à l'ANSM.

Qui déclare des erreurs médicamenteuses à l'ANSM ?

(Bilan du 1^{er} avril au 30 juin 2013)



* CRPV = centres régionaux de pharmacovigilance

► La majorité des signalements émanent des établissements de santé. La plupart de ces signalements proviennent 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 à l'utilisation d'une mauvaise voie d'administration ou d'un mauvais schéma thérapeutique.

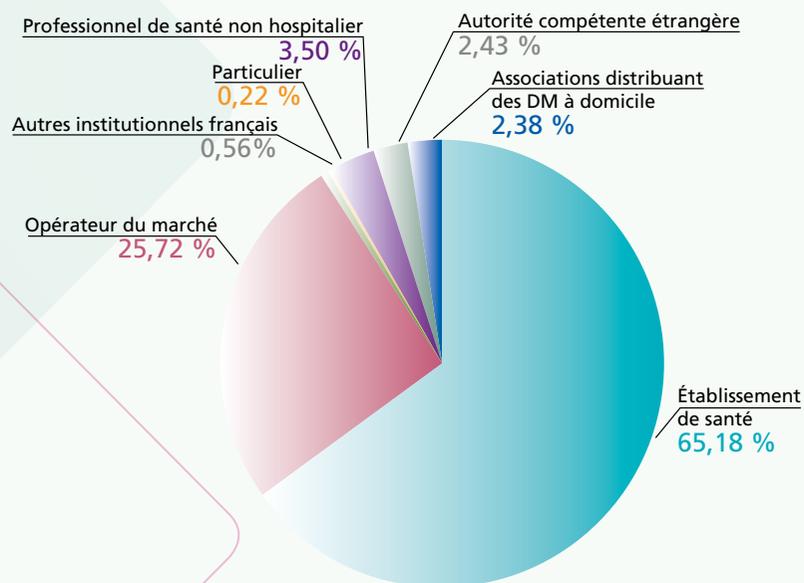
Matériorvigilance et réactovigilance

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 2^e trimestre 2013, **4 113 signalements de matériorvigilance** et **285 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

Qui déclare en matériorvigilance ?

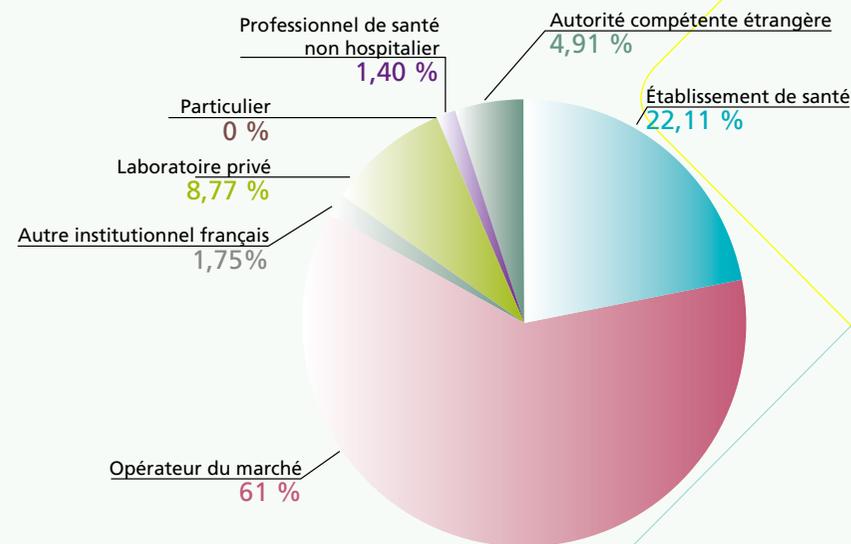
(Bilan du 1^{er} avril au 30 juin 2013)



- ▶ Environ 65 % des signalements de matériorvigilance proviennent d'établissements de santé, le déclarant est généralement le correspondant local de matériorvigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur...).
- ▶ Environ 26 % 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} avril au 30 juin 2013)



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