

## sommaire

### Pharmacovigilance

Contribution à la pharmacovigilance de la déclaration d'effets indésirables survenus au cours d'essais cliniques 3

Un exemple : Le risque de cancer de la vessie sous canaglifozine

### Erreurs médicamenteuses

Nouveaux anticoagulants oraux : risques d'erreur 5  
Fiche « Indications et posologies » à imprimer 6

### Minimisation des risques médicamenteux

Le plan de minimisation des risques : un outil qui permet de limiter les effets indésirables 7

### Addictovigilance

L'inscription sur la liste des stupéfiants du 5-IT et de la méthoxétamine en interdit la détention et l'emploi 8

### Matérovigilance

Incident de radioprotection concernant l'enceinte EASYDOSE de la société LEMERPAX 9

### Réactovigilance

Mise en place d'un comité technique de matérovigilance et de réactovigilance à l'ANSM 10

## Édito

### Déclarer les effets indésirables liés aux médicaments en un clic

Afin de faciliter la déclaration des effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation d'un produit de santé, d'un cosmétique ou d'un produit de tatouage, l'ANSM a fait évoluer la rubrique « Vous souhaitez déclarer un effet indésirable » de la page d'accueil de son site Internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

Les systèmes de vigilance des produits de santé reposent sur la déclaration des effets indésirables ou incidents susceptibles d'être liés à ces produits. Ils en assurent le recueil, l'enregistrement, l'évaluation, et permettent de prendre des mesures préventives et correctives si nécessaire. Outre une meilleure lisibilité et une simplification pour le déclarant, l'objectif de cette nouvelle rubrique est d'atteindre une plus grande exhaustivité du signalement des effets indésirables et de mieux caractériser ainsi le profil de risque des produits de santé en vie réelle. Cette évolution accompagne les efforts en matière de sensibilisation des acteurs de santé à l'importance de la déclaration, afin de garantir la sécurité des utilisateurs tout au long du cycle de vie de chaque produit.

La nouvelle rubrique guide l'internaute en 3 étapes :

◆ **Étape 1 :** Repérer rapidement le produit de santé pour lequel l'internaute souhaite faire un signalement. L'ANSM est responsable des systèmes de vigilance de huit catégories de produits : les médicaments, les dispositifs médicaux, les dispositifs de diagnostic *in vitro*, les produits sanguins, les substances psychoactives, les produits biologiques, les cosmétiques et les produits de tatouage.

◆ **Étape 2 :** S'orienter en fonction de son statut, professionnel de santé, patient ou industriel ; et accéder rapidement au formulaire adapté ainsi qu'aux informations pratiques pour le remplir. Des informations plus générales sur chaque système de vigilance ainsi qu'un lien vers le bulletin des vigilances sont également disponibles.

◆ **Étape 3 :** Remplir le formulaire de déclaration. Pour les effets indésirables liés aux médicaments, il est désormais possible de remplir en ligne le formulaire, dont la présentation a été améliorée et actualisée conformément à la nouvelle réglementation en matière de pharmacovigilance. Il est alors automatiquement transmis via un

## Hémovigilance

Publication du dernier bulletin d'hémovigilance 11

## Biovigilance

Point sur le risque de transmission des *Herpesviridae* lors de greffes de tissus composites ou d'administrations de préparations cellulaires à caractère non vital 12

## Cosmétovigilance

Mise en place du règlement européen cosmétique 13

## Pharmaco-épidémiologie

Caractérisation du risque thromboembolique veineux associé à une pilule contraceptive à base d'acétate de norgestrol et d'estradiol 14

## Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC 15

## Les signalements en chiffres

Pharmacovigilance 16  
Erreurs médicamenteuses 17  
Matéiovigilance et réactovigilance 18  
Hémovigilance 19

## Édito (suite)

email au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) chargé du recueil et de la gestion des signalements dont dépend le déclarant. La déclaration en ligne des incidents liés aux dispositifs médicaux sera bientôt également possible. Il s'agit d'une première étape de mise en place de la télédéclaration en ligne.

L'effort pour faciliter la déclaration est collectif ; l'ANSM soutient la mise en place de la télédéclaration sur les sites des CRPV. Ainsi plusieurs sites permettent de déclarer en ligne les effets indésirables liés aux médicaments, le dernier en date étant celui des CRPV d'Île de France

Marie-Laure VEYRIES

Référente Information Scientifique à la Direction 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, Tiphaine Canarelli, Arnaud de-Verdelhan, Evelyne Falip, Martin Tribut, Isabelle Vernhes

**Ont collaboré à ce numéro :** Emilie Alliez, Kim Bouillon, Hélène Bruyère, Marianne Deschênes, Arnaud de-Verdelhan, Evelyne Falip, Jacques-Olivier Galdbart, Evelyne Garrido, Nathalie Grené, Emilie Monzon, Marie Nogues, Béatrice Porokhov, Anne-Charlotte Saily, Martin Tribut, Mai-Phuong Vomaï

## Contribution à la pharmacovigilance de la déclaration d'effets indésirables survenus au cours d'essais cliniques

### Un exemple : Le risque de cancer de la vessie sous canagliflozine

La canagliflozine est un inhibiteur actif du co-transporteur 2 glucose-sodium rénal (SGLT-2). Elle a obtenu une AMM européenne le 15 novembre 2013 dans le traitement oral du diabète de type 2 et n'est pas encore commercialisée en France à ce jour.

Suite à la réception de plusieurs cas de cancer de la vessie survenus au cours d'essais cliniques (SUSARs<sup>1</sup>) avec la canagliflozine, l'ANSM a demandé au laboratoire pharmaceutique de soumettre une revue de sécurité sur les cas de cancers de vessie rapportés au cours de l'ensemble des essais cliniques après avoir pris connaissance du traitement reçu par les patients.

Alors qu'aucun déséquilibre n'avait été observé dans les essais soumis lors de la demande d'AMM (3 cas de cancer de vessie dans le groupe canagliflozine versus 2 dans le groupe non-canagliflozine au 1<sup>er</sup> juillet 2012), le pourcentage de cancer de la vessie actualisé est estimé à 0,18 % dans le groupe canagliflozine versus 0,11 % dans le groupe non-canagliflozine.

Lorsque l'on agrège les données de l'ensemble des SGLT-2 (dapagliflozine, canagliflozine et empagliflozine), on observe une augmentation du risque de cancer de la vessie avec cette classe par rapport aux autres antidiabétiques (OR = 2,34 [0,96;5,69] (p = 0,06)). Ce résultat bien que non statistiquement significatif constitue un signal de sécurité puisqu'il suggère un effet de classe d'excès de risque de cancer de la vessie alors que celui-ci n'était alors suspecté que pour la dapagliflozine.

En dépit de l'absence de signal préclinique de carcinogénicité avec la canagliflozine, son mécanisme d'action (avec une possible inflammation chronique de la vessie) et les délais diagnostiques des cas de cancers dans les essais ont conduit la France à demander que le cancer de la vessie soit considéré comme un risque potentiel des spécialités contenant de la canagliflozine, et que ce risque potentiel soit inscrit dans le plan de gestion des risques européen afin d'être spécifiquement surveillé et évalué.

Béatrice POROKHOV

[pharmacovigilance@ansm.sante.fr](mailto:pharmacovigilance@ansm.sante.fr)

1. Effet indésirable grave inattendu suspecté (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)

## Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Ofatumumab (ARZERRA®)** : le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant l'initiation du traitement ([23/12/2013](#))
- ▶ **Dihydroergotoxine** : suspension des autorisations de mise sur le marché ([23/12/2013](#))
- ▶ **Naftidrofuryl (PRAXILENE® et génériques)** : restriction des indications ([20/12/2013](#))
- ▶ **Capécitabine (XELODA® et génériques)** : des réactions cutanées sévères sont possibles ([19/12/2013](#))
- ▶ **Prasugrel (EFIENT®)** : augmentation du risque de saignement grave chez les patients présentant un angor instable / infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST lors de l'administration avant la coronarographie diagnostique ([16/12/2013](#))
- ▶ **Témazolomide (TEMODAL® et génériques)** : toxicité hépatique sévère ([16/12/2013](#))
- ▶ **Colchicine et surdosage** : importance du respect des règles de bon usage ([16/12/2013](#))
- ▶ **Ponatinib (ICLUSIG®)** : nouvelles recommandations concernant les risques d'évènements vasculaires occlusifs ([05/12/2013](#))
- ▶ **Béta-2 mimétiques d'action courte** : restriction de l'utilisation de ces médicaments en obstétrique ([03/12/2013](#))
- ▶ **Pomalidomide (IMNOVID®)** : minimisation des risques et programme de prévention des grossesses chez les patients traités ([02/12/2013](#))
- ▶ **Les antibiotiques considérés comme « critiques »** : premières réflexions sur leur caractérisation ([02/12/2013](#))
- ▶ **UVESTEROL D® 1500 UI/mL et UVESTEROL Vitaminé ADEC®** : recommandations d'utilisation pour limiter le risque de malaise et de fausse route lors de l'administration ([28/11/2013](#))
- ▶ **Levonorgestrel (NORLEVO®)** : un effet contraceptif réduit chez les femmes dont le poids est supérieur ou égal à 75 kg ([28/11/2013](#))
- ▶ **Clopidogrel** et risque d'hémophilie acquise ([27/11/2013](#))
- ▶ **Rituximab (MABTHERA®)** : dépistage du virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement par MabThera® ([20/11/2013](#))
- ▶ **Hydroxyéthylamidon** : restrictions d'utilisation des médicaments à base d'hydroxyéthylamidon (HEA) ([20/11/2013](#))
- ▶ **Fingolimod (GILENYA®)** : cas de syndrome hémophagocytaire rapporté ([15/11/2013](#))
- ▶ **Spécialités à base de fer pour injection intraveineuse** : une utilisation réservée aux établissements de santé en raison du risque de réactions graves d'hypersensibilité ([06/11/2013](#))
- ▶ **Isotrétinoïne orale** : ce qu'il faut savoir avant de commencer un traitement ([26/10/2013](#))
- ▶ **NOVOMIX30 FLEXPEN® 100 U/ml, suspension injectable d'insuline en stylo pré-rempli** : retrait de 3 lots à titre de précaution ([25/10/2013](#))
- ▶ **CAUSTINERF ARSENICAL® et YRANICID ARSENICAL®, pâtes pour usage dentaire** : signal de génotoxicité susceptible de remettre en cause le rapport bénéfice/risque de ces spécialités ([25/10/2013](#))
- ▶ **Agomélatine (VALDOXAN®)** : nouvelle contre-indication et rappel de l'importance de la surveillance de la fonction hépatique ([23/10/2013](#))

## Nouveaux anticoagulants oraux : risques d'erreur

Les nouveaux anticoagulants par voie orale (NACO), PRADAXA® (dabigatran), XARELTO® (rivaroxaban) et ELIQUIS® (apixaban), ont un mécanisme d'action différent de celui des Antivitamines K (AVK) mais sont utilisés dans un même objectif, celui de traiter et prévenir la survenue d'accidents thromboemboliques.

Pour chaque indication, la dose et le nombre de prises quotidiennes différent selon l'anticoagulant (voir tableau ci-après). Ces différents facteurs de variabilité sont source d'erreurs médicamenteuses.

Pour rappel, les erreurs dans le cadre de la prise en charge des patients traités avec des médicaments anticoagulants font parties des « événements qui ne devraient jamais arriver en établissements de santé » ou encore appelés « Never Events ».

Des cas d'erreurs et de risque d'erreur ont été rapportés au guichet erreurs médicamenteuses de l'ANSM avec les NACO : les plus fréquents sont des cas d'erreur de prescription et d'administration. Ces erreurs sont en lien avec la complexité des indications et des posologies différentes en fonction de la population traitée (âge, fonction rénale). Le profil de ces erreurs est donc différent de celui observé avec les AVK pour lesquels les erreurs rapportées sont majoritairement liées à des confusions avec d'autres spécialités (par exemple avec Nébivolol® ou Lisinopril® du fait de la similitude des comprimés quadriséables en forme de trèfle).

Contrairement aux AVK, les NACO ne nécessitent pas de surveillance biologique de routine mais ils nécessitent une surveillance de la fonction rénale régulière. Ils doivent être prescrits avec précaution chez le sujet âgé. Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments de l'hémostase notamment un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris l'acide acétylsalicylique, un antiagrégant plaquettaire ou autres anticoagulants.

Afin d'aider les prescripteurs à s'approprier l'usage des NACO dans leur exercice quotidien, l'ANSM met à disposition les tableaux téléchargeables ci-après.

Nathalie GRENÉ

[erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr](mailto:erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr)

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ [RCP PRADAXA®](#)
- ▶ [RCP XARELTO®](#)
- ▶ [RCP ELIQUIS®](#)
- ▶ [Never Events](#)

## Autres actualités sur les erreurs médicamenteuses



- ▶ **Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables :** attention aux erreurs - Point d'Information (25/11/2013)
- ▶ **JEVTANA® (cabazitaxel) :** informations importantes concernant le risque d'erreur lors de la préparation (13/11/2013)

### PUBLICATIONS DES CRPV

« Baies de Goji : attention aux patients sous antivitamine K » Bulletin d'information numéro 89 du CRPV de Limoges

## Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des nouveaux anticoagulants oraux (Fiche à imprimer)

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	<i>Situations à risque hémorragique</i> 2 gélules en 1 prise/jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé en 1 prise/jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 gélule 2 fois/jour	1 gélule 2 fois/jour	-	-	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé en 1 prise/jour	1 comprimé en 1 prise par jour	<i>Situations à risque hémorragique</i> 1 comprimé 2 fois/jour	1 comprimé 2 fois/jour
Traitement de la Thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois/jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé/jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA <sup>1</sup> en association avec de l'AAS <sup>1</sup> seul ou avec de l'AAS <sup>1</sup> plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	2 prises/jour	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronaire aiguë ; AAS : acide acétylsalicylique

### Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique en cas de FA		
<b>PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour</b>	<b>PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour</b>	<b>XARELTO 15 mg 1 comprimé en 1 prise par jour</b>	<b>ELIQUIS 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min)</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp)</li> <li>◆ Âge 75-79 ans</li> <li>◆ Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>◆ Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Age ≥ 80 ans</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL) en association à au moins une des caractéristiques suivantes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 80 ans</li> <li>- poids corporel ≤ 60 kg</li> </ul> </li> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>

Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

## Le plan de minimisation des risques : un outil qui permet de limiter les effets indésirables

Le plan de minimisation des risques (PMR) repose sur des outils ou documents d'information à destination des professionnels de santé et/ou des patients. Il s'inscrit dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR), mis en place afin d'identifier toutes les actions nécessaires pour sécuriser l'utilisation du médicament. Sa mise en place n'est pas systématique et doit être ciblée en fonction des problématiques de sécurité observées ou attendues. Le PGR peut être demandé au moment du lancement ou en cas d'émergence d'un signal en vie réelle.

Le PMR est mis en place pour permettre aux acteurs de santé de mieux comprendre un risque et de le minimiser grâce à des outils permettant sa détection précoce ou visant à éviter sa survenue. Les destinataires peuvent être les professionnels de santé et/ou les patients. Les outils doivent être utiles aux prescripteurs, adaptés à l'organisation des soins et compréhensibles par les patients.

Ainsi, les formats sont adaptés à la situation : carte patient, carnet de suivi, guides destinés au prescripteur ou formation complète à l'administration d'un produit ou à la surveillance d'un effet indésirable...

Leur finalité n'est pas promotionnelle, ils doivent donc se distinguer en termes de présentation de la publicité des médicaments. Ils sont diffusés par les laboratoires pharmaceutiques, après validation par l'ANSM.

Les mêmes mesures s'appliquent pour les génériques quand la spécialité de référence est soumise à un plan de minimisation des risques.

### Exemple d'UVESTEROL® D et UVESTEROL® Vitaminé ADEC

Ces médicaments sont indiqués pour prévenir et traiter les carences en vitamines notamment chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq ans.

En raison de signalements de malaise et de fausse-route chez des nourrissons, en particulier chez des nouveau-nés prématurés et des nourrissons âgés de moins d'un mois, l'ANSM a demandé au laboratoire CRINEX la mise en place de mesures de minimisation des risques.

Des fiches conseils ont été élaborées afin d'expliquer clairement aux parents, à l'aide d'illustrations, les règles à suivre lors de l'administration du médicament, pour limiter le risque de malaise et de fausse route. Elles sont diffusées à l'ensemble des prescripteurs et des pharmaciens afin d'être remises lors de la prescription ou de la délivrance comme support de dialogue avec les parents.

Arnaud DE-VERDELHAN

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

► [Consultez les fiches conseils](#)

## L'inscription sur la liste des stupéfiants du 5-IT et de la méthoxétamine en interdit la détention et l'emploi

Le 5-(2-aminopropyl)indole ou 5-IT et la méthoxétamine (MXE) sont des nouvelles substances de synthèse psycho-actives circulant en Europe, principalement depuis 2011. Elles sont accessibles à la vente sur des sites Internet et se présentent sous forme de poudre (MXE et 5-IT), de comprimé et de gélule (5-IT). Elles sont consommées par voie orale, nasale ou intraveineuse.

Ces drogues de synthèse font l'objet d'un usage récréatif, le 5-IT pour ses propriétés stimulantes et hallucinogènes, et la méthoxétamine pour ses propriétés dissociatives et hallucinogènes.

Concernant la méthoxétamine, le réseau d'addictovigilance a recueilli en France, 4 cas en 2011, 8 cas en 2012 et un cas de décès en 2013. Des cas d'intoxications et de décès suite à une consommation de méthoxétamine, seule ou associée à d'autres substances, ont également été rapportés dans d'autres pays en 2011 et 2012 (Royaume-Uni, Italie, Suisse, Pologne, Suède, États-Unis).

Concernant le 5-IT, le réseau d'addictovigilance n'a rapporté en France aucun signalement le mentionnant. Toutefois, celui-ci a été associé en 2012 à 15 décès en Suède, dont 2 attribués à la seule toxicité du 5-IT, 4 au Royaume-Uni et 2 en Hongrie. Quinze intoxications non mortelles ont également été rapportées en Europe. Après évaluation des risques associés au 5-IT par l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), le conseil de l'Union européenne dans une proposition de décision envisageait en juin 2013 de demander aux États-membres de prendre des mesures pour le contrôler<sup>2</sup>.

Compte tenu du potentiel d'abus et de la toxicité de ces deux substances, sur proposition du Directeur général de l'ANSM, après avis de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes<sup>3</sup>, la Ministre des affaires sociales et de la santé a décidé d'inscrire le 5-IT et la méthoxétamine sur la liste des stupéfiants, par arrêtés en date du 22 juillet 2013<sup>4</sup> (publié au Journal Officiel du 26 juillet 2013) et du 5 août 2013 (publié au Journal Officiel du 9 août 2013).

Cette décision implique que la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi en sont interdits.

L'ANSM poursuit le suivi d'addictovigilance du 5-IT et de la méthoxétamine.

Émilie MONZON

[marie-anne.courne@ansm.sante.fr](mailto:marie-anne.courne@ansm.sante.fr)

### Autres actualités

- [État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France \(décembre 2013\)](#)

2. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2013:0436:FIN:EN:PDF>

3. Compte-rendu n°1 et n°2 [http://www.ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/\(offset\)/3#paragraph\\_48119](http://www.ansm.sante.fr/L-ANSM2/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/(offset)/3#paragraph_48119)

4. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027751520&dateTexte=&categorieLien=id>

5. [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=E68560F46E0DF6EA0EE1171FDE5B903.tpdjo06v\\_3?cidTexte=JORFTEXT000027822624&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000027822532](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=E68560F46E0DF6EA0EE1171FDE5B903.tpdjo06v_3?cidTexte=JORFTEXT000027822624&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000027822532)

## Incident de radioprotection concernant l'enceinte EASYDOSE de la société LEMERPAX



EASYDOSE est une enceinte blindée destinée à la protection des professionnels de santé contre un risque d'exposition à une source radioactive lors de la préparation automatique du fluorodésoxyglucose (F18), composé radiopharmaceutique destiné à l'injection en vue de la réalisation d'un examen de médecine nucléaire.

En novembre 2012, l'ANSM a été informée par un établissement de santé d'une contamination de l'enceinte au F18, pouvant induire un risque pour l'utilisateur.

Elle a instruit ce dossier conjointement avec la Direction Générale du Travail et l'Autorité de Sûreté Nucléaire, également alertées par la personne compétente en radioprotection au sein de l'établissement concerné.

L'analyse de l'incident a permis de mettre en évidence que lorsque le porte-seringue était mal positionné dans l'automate de préparation, le prélèvement du traceur (F18) se poursuivait malgré tout. L'absence de système de sécurité au niveau de l'appareil ne permettait pas de détecter la fuite occasionnée.

À l'issue de cette instruction, le fabricant a mis en place un système de détection de présence de liquide au niveau de l'enceinte et installé un correctif du logiciel décrivant précisément pour l'utilisateur les différentes étapes à respecter pour prélever le F18.

À ce jour, ces améliorations ont été installées sur l'enceinte de l'établissement déclarant et l'ANSM a demandé à la société d'effectuer les modifications sur les 8 autres sites concernés en France.

Il est à noter qu'au cours de l'instruction, à la demande de l'ANSM, l'enceinte a été requalifiée en tant que « machine » puisque ne servant qu'à la préparation du composé, elle ne répond pas à la définition de dispositif médical.

C'est pourquoi, aujourd'hui, ce dossier initialement traité dans le cadre de la matérovigilance, a été transmis à la DGT qui suivra la mise en place des modifications de sécurité sur les 8 autres sites utilisateurs.

Marie NOGUES  
Marianne DESCHÈNES

[matérovigilance@ansm.sante.fr](mailto:matérovigilance@ansm.sante.fr)

### Autres actualités en matérovigilance

- **Sondes de défibrillation RIATA et RIATA ST silicone de la société St Jude Medical** : Actualisation des données et maintien des recommandations de mars 2012 ([06/12/2013](#))

## Mise en place d'un comité technique de matériovigilance et de réactovigilance à l'ANSM

L'ANSM a créé un comité technique de matériovigilance et de réactovigilance (CTMRV). Ce comité est constitué des correspondants locaux de matériovigilance (CLMV) et de réactovigilance (CLRV) des centres hospitaliers universitaires (CHU) soit 24 membres référents régionaux pour le CTMRV.

Les CLMV et CLRV des CHU ont été choisis sur la base de leurs spécialités et compétences afin de permettre la répartition la plus équilibrée possible entre ingénieurs biomédicaux, pharmaciens, pharmaciens-biologistes, médecins et médecins-biologistes.

Les principales missions du comité technique de matériovigilance et de réactovigilance sont de veiller à la qualité du système de surveillance, de participer aux échanges d'informations entre les différents intervenants, de proposer les stratégies et priorités pour la surveillance des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), de proposer des mesures de prévention...

Le CTMRV a été créé pour une durée de 6 ans par le directeur général de l'ANSM et les membres sont nommés pour une durée de 3 ans renouvelable une fois. Il se réunit 4 fois par an à l'ANSM.

La première réunion a eu lieu le 23 septembre 2013.

Afin de compléter l'organisation de la matériovigilance et réactovigilance, l'ANSM travaille ainsi à la mise en place d'un réseau régional pour la matériovigilance et la réactovigilance. En effet, ces deux vigilances disposent actuellement d'un niveau local, avec un réseau de plus de 5000 correspondants de matériovigilance et réactovigilance répartis au sein des établissements de santé du territoire.

Les référents régionaux pour le CTMRV seront donc les acteurs clés dans l'installation du futur échelon régional de matériovigilance et de réactovigilance de l'ANSM.

Anne-Charlotte SAILLY

[reactovigilance@ansm.sante.fr](mailto:reactovigilance@ansm.sante.fr)

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- [Composition et compte-rendu de la première réunion du comité technique de matériovigilance et de réactovigilance](#)

## Publication du dernier bulletin d'hémovigilance

### Le bulletin d'hémovigilance n°24 a été publié le 18 novembre 2013

Pour le consulter, [téléchargez-le ici](#)

Au sommaire :

- ◆ Éditorial
- ◆ Doit-on continuer à déclarer tous les EIR... même ceux de grade 1 ?
- ◆ Rôle du correspondant d'hémovigilance (CHV) dans la déclaration des effets indésirables receveurs de grade 1
- ◆ Pourquoi continuer à déclarer les effets indésirables de grade 1 ?
- ◆ L'expérience d'un médecin du don au Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA)
- ◆ Risque cyclonique et sécurité transfusionnelle à La Réunion
- ◆ À propos d'une information post-don : possible contamination transfusionnelle par *Chlamydia trachomatis* ?
- ◆ Prévention de la transmission de certains agents infectieux par la transfusion sanguine : que fait-on en cas d'alerte épidémiologique ?
- ◆ Déclarations des EIR de grade 1, analyse de quelques données de la base...
- ◆ À vos agendas... et à vos abstracts !

[elodie.pouchol@ansm.sante.fr](mailto:elodie.pouchol@ansm.sante.fr)

### Autre actualité en Hémovigilance

- Publication du [Rapport d'activité hémovigilance 2012](#)

## Point sur le risque de transmission des *Herpesviridae* lors de greffes de tissus composites ou d'administrations de préparations cellulaires à caractère non vital

Une déclaration de néoplasies possiblement liées à des infections par Epstein-Barr virus (EBV) chez un receveur d'allogreffe de tissu composite inclus dans un essai clinique de greffe de face, a conduit l'ANSM à se pencher sur le risque de transmission d'*Herpesviridae* (EBV, cytomégalovirus CMV, virus Herpes simplex HSV, herpèsvirus humains HHV6, HHV7, HHV8, virus varicelle-zona VZV) lors d'allogreffes de tissus composites ou de certaines greffes cellulaires à caractère non vital (telles que les îlots de Langerhans).

Un document détaillant les conclusions de ce travail sur la balance bénéfique/risque de ces greffes au regard de la transmission des *Herpesviridae* ainsi que les mesures de prévention recommandées sera bientôt disponible sur le site Internet de l'ANSM.

Jacques-Olivier GALDBART

[biovigilance@ansm.sante.fr](mailto:biovigilance@ansm.sante.fr)

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

### Autre actualité en biovigilance

- Publication du Rapport annuel de biovigilance 2012

## Mise en place du règlement européen cosmétique

L'entrée en vigueur le 11 juillet 2013 du règlement européen n°1223/2009/CE sur les produits cosmétiques marque un tournant dans l'évaluation des effets indésirables recueillis, instaurant désormais un système de cosmétovigilance européen avec une obligation de participation pour tous les Etats membres. La France disposait déjà d'un système national de cosmétovigilance car même si les effets indésirables sont plus rares et habituellement moins graves qu'avec les médicaments, la large exposition à ces produits justifie un système de vigilance.

Ce règlement prévoit des obligations nouvelles pour les industriels (personnes responsables et distributeurs) qui consistent à notifier sans délai les effets indésirables graves à l'autorité compétente, ainsi que, le cas échéant les mesures correctives prises.

La loi française existante prévoyait déjà une obligation de déclarer sans délai les effets graves ainsi qu'une recommandation de déclaration des autres effets indésirables, dont notamment ceux faisant suite à un mésusage.

L'ANSM, outre sa mission d'évaluer, d'analyser et de traiter l'ensemble des effets indésirables graves transmis par les industriels, assure désormais pour la France le rôle de plateforme entre les autorités compétentes, les distributeurs, les responsables de mise sur le marché, et les utilisateurs finaux.

Ainsi :

- ◆ la notification d'effet indésirable émanant d'un industriel doit être transmise à l'ANSM dans un délai de 20 jours. L'ANSM devra transmettre cette information au responsable de la mise sur le marché du produit cosmétique si la notification émane de distributeurs;
- ◆ la notification d'effet indésirable émanant d'utilisateurs finaux (consommateurs et utilisateurs professionnels des produits cosmétiques) ou de professionnels de santé doit être transmise à l'ANSM ainsi qu'aux personnes responsables des produits cosmétiques concernés.

L'ensemble de ces informations peuvent être utilisées par les autorités compétentes à des fins de surveillance et d'analyse du marché, ainsi que d'évaluation et d'information des consommateurs.

Des points importants sont encore en cours de discussion entre les États membres, comme la centralisation des effets indésirables dans une base commune et la définition des effets indésirables graves.

L'ANSM, qui dispose déjà d'une expérience en la matière, participe activement à ces discussions.

Il est encore trop tôt pour tirer les conséquences de ces importants changements réglementaires.

Emilie ALLIEZ

[cosmetovigilance@ansm.sante.fr](mailto:cosmetovigilance@ansm.sante.fr)

## Caractérisation du risque thromboembolique veineux associé à une pilule contraceptive à base d'acétate de nomegestrol et d'estradiol

Les contraceptifs oraux hormonaux combinés (COC) sont composés d'un progestatif associé à un estrogène, habituellement l'éthinylestradiol.

La pilule contraceptive ZOELY® ou IOA® est un COC, contenant un progestatif, l'acétate de nomegestrol, associé à de l'estradiol. Elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne *via* une procédure centralisée le 27 juillet 2011.

Les événements thromboemboliques restent rares avec les COC. Ils sont toutefois une source de préoccupation parce qu'ils surviennent chez des jeunes femmes en bonne santé, et font ainsi l'objet d'une surveillance particulière. Des études épidémiologiques ont montré qu'à dosage constant d'éthinylestradiol, le risque de thrombose veineuse pour les utilisatrices dépend du progestatif associé. L'incidence de ces événements pour les COC à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel, considérés comme associés au risque le plus faible, est de 5 à 7 événements par an pour 10 000 utilisatrices.

Le niveau de risque de thrombose veineuse n'est pas connu pour l'acétate de nomegestrol associé à l'estradiol dans la mesure où sa présence sur le marché est récente. Les autorités européennes et la France qui est le pays rapporteur pour l'Europe sur ce dossier ont demandé au laboratoire de mener une étude de sécurité post-autorisation (PASS : post authorization safety study) pour caractériser ce risque. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle qui portera sur plus de 100 000 femmes suivies par leur gynécologue et qui permettra notamment d'estimer le risque de thrombose veineuse associé à Zoely®/IOA® par rapport à celui d'un COC contenant du lévonorgestrel et ethinylestradiol.

Les premiers résultats intermédiaires de cette étude sont attendus d'ici 2 ans.

L'ANSM rappelle l'importance de prendre en compte le risque thromboembolique veineux dès la première prescription de COC et incite à utiliser en première intention les COC dont le risque thromboembolique veineux est documenté et le plus faible.

Martin TRIBOUT  
Kim BOUILLON

### Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ [Dossier Pilules estroprogestatives et risque thrombotique](#)

## Dernières recommandations du PRAC

- ▶ **Médicaments contenant de la diacéréine (ART 50® et génériques) :** nouvel examen au mois de mars 2014 suite à la procédure d'appel de deux des laboratoires commercialisant ce médicament concernant la recommandation du PRAC en faveur d'une suspension de l'autorisation de mise sur le marché (Réunions du 4 au 7 novembre 2013 et du 2 au 5 décembre).

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

- ▶ **Médicaments Konegate BAYER® et Helixate NEXGEN® contenant le facteur VIII, octocog alpha :** rapport bénéfice/risque jugé positif à l'issue de la réévaluation, pas de sur-risque de développement d'anticorps inhibiteurs identifié. Mise à jour des RCP avec les résultats des études récemment publiés recommandée (Réunion du 2 au 5 décembre 2013).

Le CHMP a confirmé la recommandation du PRAC. L'opinion sera transmise à la Commission européenne qui prendra la décision finale.

[Résumé de la procédure disponible sur le site de l'EMA](#)

- ▶ **Médicaments contenant de la dompéridone (MOTILIUM®, PERIDYS® et génériques) :** profil de risque cardiaque confirmé ; liste complémentaire de questions élaborée afin de pouvoir mettre en place les mesures de minimisation de risque adéquates (Réunion du 2 au 5 décembre 2013).

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

- ▶ **Médicaments à base de zolpidem (STILNOX® et génériques) :** mesures de minimisation du risque d'effets indésirables tels qu'accidents de la circulation ou états de somnambulisme envisagées, dont une réduction de la posologie à 5 mg au lieu des 10 mg actuels, en particulier chez les femmes, qui présentent des taux plasmatiques plus élevés que les hommes. Nouvel examen en mars 2014 (Réunion du 2 au 5 décembre 2013).

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

- ▶ **Vaccins anti-HPV (GARDASIL® et CERVARIX®) :** pas de lien établi entre la vaccination anti-HPV et la survenue de sclérose en plaques. Ce risque potentiel continuera de faire l'objet d'un suivi dans les prochaines revues de sécurité des vaccins (Réunion du 2 au 5 décembre 2013).

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

- ▶ **Médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine-angiotensine :** réévaluation du rapport bénéfice/risque initiée suite à la publication d'une méta-analyse suggérant un risque augmenté d'hyperkaliémie, d'hypotension artérielle et d'insuffisance rénale. Nouvel examen en 2014 (Réunion du 4 au 7 novembre 2013).

[Procès-verbal disponible sur le site de l'EMA](#)

- ▶ **Des informations complémentaires sont disponibles sur les sites de :**
  - [l'ANSM : rubrique « Du côté de l'Agence européenne des médicaments, Retours sur le PRAC »](#)
  - [l'EMA : rubrique « PRAC »](#)

## Pharmacovigilance

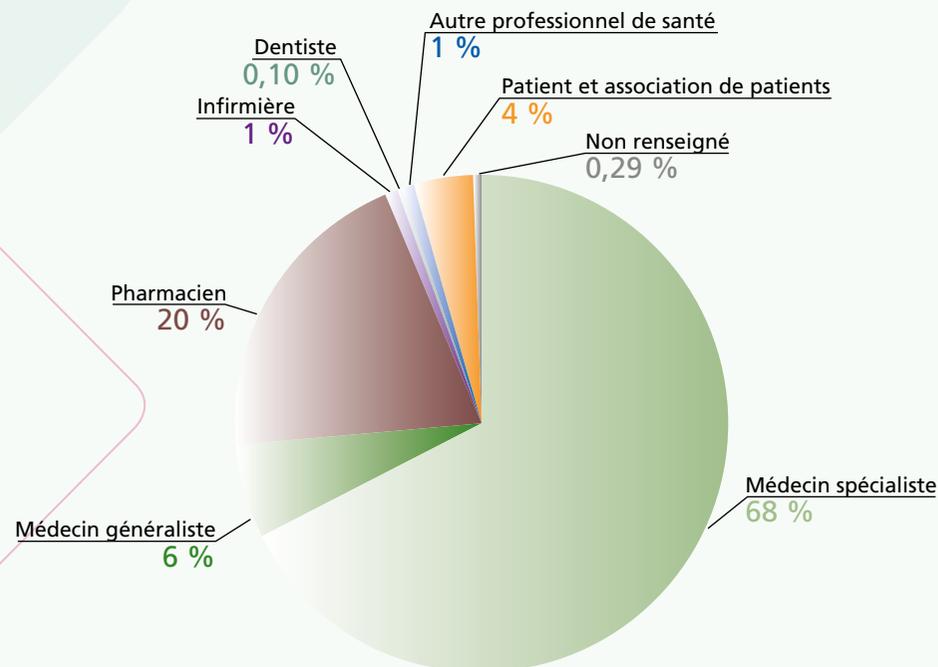
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM évalue les signalements issus des 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 du 3<sup>e</sup> trimestre 2013, **8 891 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<sup>er</sup> juillet au 30 septembre 2013)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de plus de 70 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens de 20 %.
- ▶ Les signalements de patients représentent 4 % des déclarations (soit 345).
- ▶ Environ 65 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

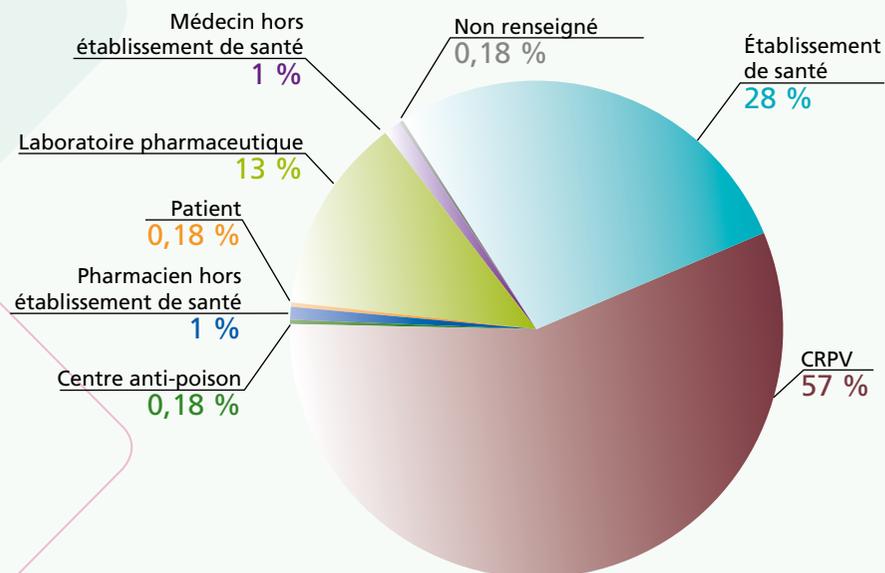
## Erreurs médicamenteuses

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 3<sup>e</sup> trimestre 2013, **551 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<sup>er</sup> juillet au 30 septembre 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 81 % 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.

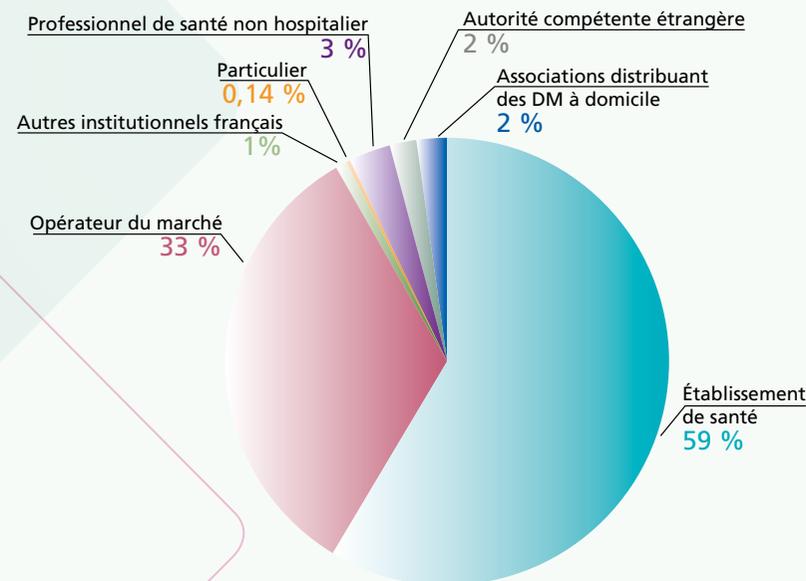
## Matérovigilance et réactovigilance

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

Au cours du 3<sup>e</sup> trimestre 2013, **4 261 signalements de matérovigilance** et **240 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

### Qui déclare en matérovigilance ?

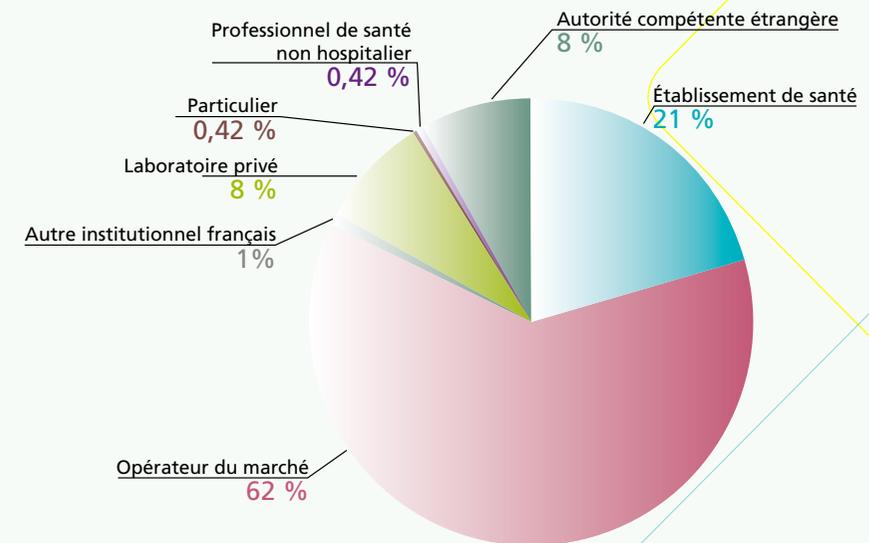
(Bilan du 1<sup>er</sup> juillet au 30 septembre 2013)



- ▶ Environ 60 % des signalements de matérovigilance proviennent d'établissements de santé, le déclarant est généralement le correspondant local de matérovigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur, ...).
- ▶ Environ 22 % 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<sup>er</sup> juillet au 30 septembre 2013)



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

## Hémovigilance

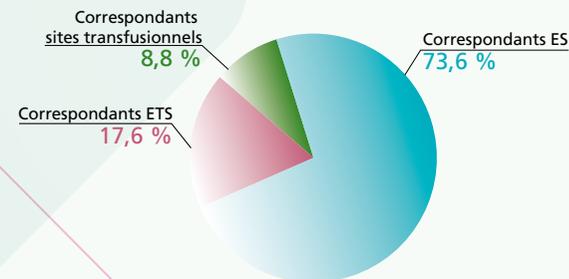
Née en France avec la loi du 4 janvier 1993, l'hémovigilance est un élément de la sécurité transfusionnelle. Elle a pour objet la surveillance, l'évaluation et la prévention des incidents et des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles (PSL).

Conformément à l'article 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.

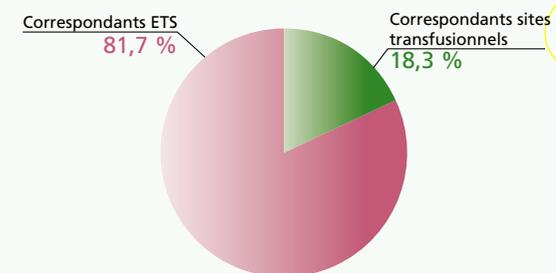
Au cours des 3 premiers trimestres de 2013, **11 265 nouvelles déclarations ont été rapportées et saisies dans la base nationale d'hémovigilance « e-fit »\***.

### Qui déclare en hémovigilance ?

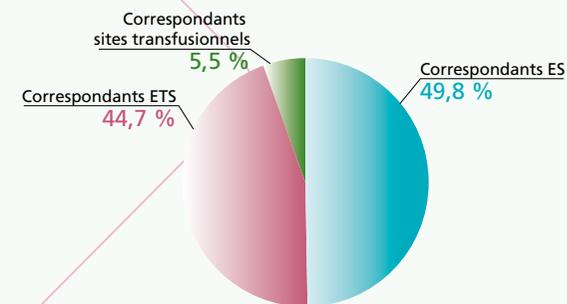
Qui déclare les effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles ?



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

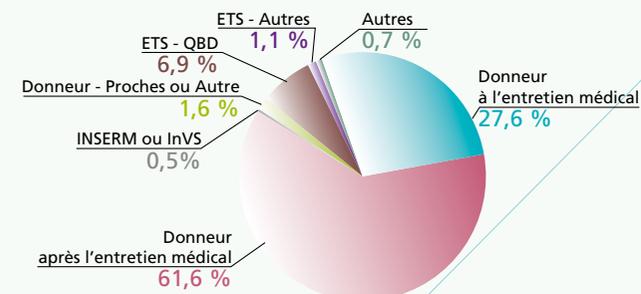


Qui déclare les incidents graves ?



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).