

## sommaire

### Pharmacovigilance

Dimethyl fumarate (Tecfidera®)  
et risque de leucoencéphalopathie  
multifocale progressive (LEMP)

3

### Erreurs médicamenteuses

Spécialités et préparations à visée de  
supplémentation potassique par voie orale :  
Vérifier la teneur en potassium élément

5

Attention aux surdosages en Malocide®  
(pyriméthamine) du fait du risque de confusion de  
posologie avec Adiazine® (sulfadiazine)

7

### Minimisation des risques médicamenteux

Agomélatine (Valdoxan®) : Renforcement  
des mesures de minimisation du risque hépatique -  
un carnet de suivi à destination des patients

9

### Addictovigilance

Mise en garde sur l'usage récréatif  
des substances volatiles chez les jeunes

10

Intoxications pédiatriques au cannabis

11

## Édito

### Guichet innovation de l'ANSM : une rencontre autour des logiciels dispositifs médicaux

Mis en place en 2008, le guichet innovation de l'ANSM s'adresse aux porteurs de projets issus du monde académique, hospitalier ou industriel (start-up, TPE, PME), engagés dans le développement de produits de santé innovants et qui n'ont pas l'habitude d'échanger avec les agences réglementaires.

Il vise à favoriser l'accès rapide des patients aux innovations médicales en apportant un éclairage scientifique et/ou réglementaire aux porteurs de projets, sans toutefois préjuger des décisions que l'ANSM pourrait prendre à l'issue de l'évaluation selon les procédures habituelles que doivent suivre tous les dossiers de nouveaux produits de santé. Cette activité se matérialise par :

- ◆ des rencontres avec les porteurs de projets innovants ;
- ◆ la diffusion d'informations *via* le site internet de l'ANSM et la lettre d'information bimestrielle « ANSM Innovation » ;
- ◆ la participation aux salons, symposiums, débats, colloques, séminaires et tables rondes en lien avec l'innovation en santé ; ainsi qu'à plusieurs groupes de travail en France et en Europe, et plus particulièrement dans le cadre de l'Alliance Aviesan, du réseau européen des guichets innovations de différentes autorités

compétentes (Allemagne, Finlande, Royaume-Uni, Suède, Innovation Task Force de l'EMA) et du groupe de travail de la Commission européenne sur les nouvelles technologies.

Depuis 2012, le guichet innovation a été sollicité à 263 reprises et a organisé 94 rencontres entre les porteurs de projet et les directions de l'ANSM concernées.

Le guichet innovation a également des activités de sensibilisation proactive aux cadres réglementaires applicables au développement des produits de santé. Il organise ainsi une rencontre innovation annuelle à l'ANSM avec les PME/TPE et les structures académiques innovantes dans le domaine de la santé.

Après une rencontre en 2013 sur le thème du cadre réglementaire applicable aux dispositifs médicaux et à ses perspectives d'évolution, l'édition 2014 des Rencontres Innovation a été consacrée plus spécifiquement aux : **logiciels dispositifs médicaux**.

En effet, l'importance des logiciels dans le domaine des dispositifs médicaux s'est fortement accrue ces dernières années. Un logiciel médical est défini comme un logiciel destiné à des fins médicales et muni d'un système « expert ». C'est-à-dire qu'il est capable d'effectuer une analyse de données existantes, qui se distingue d'un calcul basique et permet de générer une nouvelle information spécifique au sujet d'un patient pour orienter son traitement ou le diagnostic.

## Édito (suite)

La journée s'est articulée autour de retours d'expérience dans le développement de logiciels en santé par différents acteurs industriels et académiques, de la qualification et la classification des logiciels médicaux et applications mobiles ainsi que du cadre réglementaire applicable.

L'ANSM a également présenté l'étude qu'elle a lancée en 2014 sur la sécurité des logiciels médicaux.

Cette étude couvre les logiciels dispositifs médicaux, certains logiciels utilisés dans les laboratoires de biologie médicale et les logiciels d'aide à la prescription de médicaments. Elle comporte deux phases :

- ◆ la première phase est un état des lieux des déclarations d'incidents liés à des logiciels dans le cadre de la matériovigilance, de la réactovigilance et de la pharmacovigilance. Une analyse statistique sera réalisée afin de mettre en évidence les grandes familles de dysfonctionnements. Cette analyse portera sur deux cents déclarations, nombre minimum permettant l'obtention de statistiques réalistes. Par ailleurs, une analyse de risques approfondie sur une vingtaine de déclarations permettra de mettre en évidence d'éventuels défauts et insuffisances en matière de normes applicables dans le secteur des dispositifs médicaux.

Suite à cet état des lieux, l'ANSM émettra des recommandations pour faciliter la compréhension et l'application des normes médicales pour les éditeurs de logiciels.

- ◆ la seconde phase de l'étude consistera à rechercher, dans d'autres domaines à haut risque, tels que le nucléaire, l'aéronautique ou le ferroviaire, des aspects normatifs qu'il serait intéressant d'adapter au secteur du dispositif médical.

Les conclusions de cette étude sont attendues pour la fin de l'année 2015.

François CUENOT

Fabienne BETTING, Valérie SOUMET, Marianne DESCHÊNES

Guichet innovation : [innovation@ansm.sante.fr](mailto:innovation@ansm.sante.fr)

### Directeur de la publication :

Dominique Martin

**Rédactrice en chef :** Marie-Laure Veyries

**Secrétariat de la rédaction :** Isabelle Vernhes  
**Comité de relecture :** Emilie Alliez, Sophie Ardriot, Irène Bidault, Tiphaine Canarelli, Arnaud de Verdelhan, Nathalie Dumarcet, Claire Ferard, Françoise Goebel, Isabelle Vernhes

**Ont collaboré à ce numéro :** Emilie Alliez, Cindy Aubrière, Pascal Auriche, Marion Bertrand, Fabienne Betting, Kim Boullion, Marie-Anne Courné, François Cuenot, Marianne Deschênes, Dorothée Durand, Claire Ferard, Evelyne Garrido, Allison Gautier, Nathalie Grené-Lerouge, Nadra Ounnoughene, Charlotte Pion, Elodie Pouchol, Julie Latry-Prince, Valérie Soumet, Rym Youdarene, Mahmoud Zureik

### Matériovigilance

Actualités en matériovigilance

12

### Hémovigilance

Effets indésirables graves locaux survenant chez les donneurs de sang (EIGD)

13

### Pharmaco-épidémiologie

Etude NACORA-Switch (Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch)

14

### Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC

15

### Les signalements en chiffres

Pharmacovigilance

16

Erreurs médicamenteuses

17

Matériovigilance et réactovigilance

18

Hémovigilance

19

## Dimethyl fumarate (Tecfidera®) et risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Le dimethyl fumarate dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée depuis janvier 2014 pour le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente récurrente. Il est commercialisé en France depuis mars 2014.

Un premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au Tecfidera® et d'issue fatale, a été rapporté en octobre 2014 chez un patient allemand traité au long cours et chez lequel une lymphopénie sévère prolongée était présente.

La lymphopénie est un effet indésirable connu du dimethyl fumarate. Un hémogramme après 6 mois de traitement, puis tous les 6 à 12 mois, et en présence de signes cliniques, est recommandé chez les patients traités par Tecfidera®. Une lymphopénie prolongée pourrait être associée à un risque accru de LEMP.

La LEMP est une infection cérébrale rare mais grave pouvant être fatale ou entraîner un handicap sévère. Il s'agit d'une infection opportuniste liée à l'activation du virus JC, fréquemment présent sous forme latente chez les adultes sains. Les facteurs conduisant à l'activation du virus ne sont pas complètement définis. Le risque potentiel d'infection opportuniste grave est identifié dans le plan de gestion des risques de Tecfidera®.

Aucun cas de LEMP n'a été observé au cours du développement clinique du dimethyl fumarate. L'analyse de l'ANSM sur les données du système national de pharmacovigilance n'a pas mis en évidence de cas de LEMP sous diméthyle fumarate rapporté en France depuis le début de sa commercialisation.

Les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la sclérose en plaques ont reçu un courrier les informant de la survenue de ce premier cas de LEMP et de la nécessité d'arrêter le traitement en cas de suspicion de LEMP.

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a également considéré qu'une évaluation approfondie devait être réalisée pour tous les produits contenant du fumarate. Ce dossier sera examiné au cours de la réunion de février 2015, afin d'émettre de nouvelles recommandations relatives à la surveillance du risque de LEMP.

Claire FERARD

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- Tecfidera® (dimethyl fumarate) : un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) survenu chez un patient présentant une lymphopénie sévère et prolongée - Lettre aux professionnels de santé ([8/12/2014](#))

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

## Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Monoxyde d'azote (Bouteilles INOmax® de 400 ppm et de 800 ppm, présentations de 2 L et 10 L) :** un défaut du robinet sur certaines bouteilles peut entraîner un arrêt prématuré de la délivrance de NO ([30/12/2014](#))
- ▶ **Ivabradine (Procoralan®) :** risque d'effets indésirables cardiovasculaires : renforcement des précautions d'emploi ([23/12/2014](#))
- ▶ **Régadénoson (Rapiscan® 400 microgrammes, solution injectable) :** nouvelles recommandations importantes pour minimiser le risque d'accident vasculaire cérébral et de prolongation des crises convulsives induites par Rapiscan® après l'administration d'aminophylline ([22/12/2014](#))
- ▶ **Mycophénolate mofétil (Cellcept®) et Mycophénolate sodique (Myfortic®) :** risques d'hypogammaglobulinémie et de bronchectasie ([17/12/2014](#))
- ▶ **Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) :** risque d'issues anormales de grossesse ([12/12/2014](#))
- ▶ **Diacéérine (Art® 50 mg, Zondar® 50 mg et générique) :** nouvelles restrictions d'utilisation et recommandations ([08/12/2014](#))
- ▶ **Ustekinumab (Stelara®) :** risque d'érythrodermie et de desquamation cutanée ([25/11/2014](#))
- ▶ **Tetradecyl sulfate de sodium (Fibrovein® 0.2%, 0.5%, 1% et 3%, solution injectable) :** bon usage et sécurité d'emploi de la sclérothérapie à la mousse ([25/11/2014](#))

## Spécialités et préparations à visée de supplémentation potassique par voie orale : vérifier la teneur en potassium élément

L'ANSM a été informée d'un risque d'erreur médicamenteuse avec les spécialités et préparations contenant du potassium, administrées par voie orale et utilisées dans le traitement préventif ou curatif des hypokaliémies. Ce risque expose les patients aux effets indésirables graves d'une hyperkaliémie et/ou à des ulcérations digestives.

Pour éviter tout risque d'erreur médicamenteuse, les informations suivantes doivent être prises en compte, notamment lors de substitution d'une spécialité par une autre :

- ◆ différentes spécialités et préparations hospitalières à base de potassium sont disponibles en France ;
- ◆ le sel de potassium peut être différent selon le médicament : chlorure de potassium, bicarbonate de potassium, tartrate de potassium, gluconate de potassium et glycérophosphate de potassium ;
- ◆ la masse molaire de ces différents sels n'étant pas la même, la quantité de potassium élément par unité de prise est différente en fonction de la spécialité ou de la préparation considérée ;
- ◆ l'expression de la composition qualitative et quantitative de potassium élément ou sel de potassium peut être différente selon la spécialité ou la préparation hospitalière.

Le tableau ci-après présente :

- ◆ les différentes spécialités et préparations commercialisées en France ;
- ◆ la quantité de sel de potassium en mg ou en g par unité de prise ;
- ◆ la quantité de potassium élément en mg et en mmol par unité de prise.

Des mesures de minimisation du risque d'erreur médicamenteuse portant sur l'étiquetage de ces différentes spécialités sont actuellement à l'étude.

A noter : les ampoules de chlorure de potassium (KCl) injectables sont réservées à la voie injectable uniquement et ne permettent pas une supplémentation par voie orale.

Rym YODARENE  
Nathalie GRENÉ-LEROUGE

## Teneur en potassium élément des différentes spécialités et préparations hospitalières administrées par voie orale disponibles en France

Dénomination commerciale	Sel de potassium	Teneur en sel de potassium (RCP ou calculée)	Teneur en potassium élément par unité de prise (RCP ou calculée)	
DIFFU-K GÉLULE	chlorure de potassium	600 mg / gélule	313 mg / gélule	8 mmol / gélule
KALEORID LP 1000MG CPR	chlorure de potassium	1000 mg / cpr	522 mg / cpr	13,4 mmol / cpr
KALEORID LP 600MG CPR	chlorure de potassium	600 mg / cpr	313 mg / cpr	8 mmol / cpr
NATI K 500MG CPR	tartrate de potassium	500 mg / cpr	166 mg / cpr	4,26 mmol / cpr
GLUCONATE DE POTASSIUM H2 PHARMA SIROP	gluconate de potassium	15 g / 100 mL	391 mg / 15 mL	10 mmol / 15 mL
POTASSIUM RICHARD 3% SIROP	chlorure de potassium et glycérophosphate de potassium	750 mg / 15mL 300 mg / 15 mL	440 mg / 15 mL	11,25 mmol / 15 mL
POTASSIUM RICHARD 440 MG/15ML SIROP en SACHET-DOSE	chlorure de potassium et glycérophosphate de potassium	750 mg / 15 mL 300 mg / 15 mL	440 mg / sachet	11,25 mmol / sachet
BICARBONATE DE POTASSIUM AP-HP 1G GÉLULE *	bicarbonate de potassium	1 g / gélule	391 mg / gélule	10 mmol / gélule
GLUCONATE DE POTASSIUM AP-HP 15% SIROP 15ML *	gluconate de potassium	2,244 g / 15 mL	391 mg / 15 mL	10 mmol / 15 mL
GLUCONATE DE POTASSIUM AP-HP 15% SIROP 5ML *	gluconate de potassium	0,75 g / 5 mL	130 mg / 5 mL	3,3 mmol / 5 mL

\* Préparations hospitalières

Se conformer à l'AMM pour une information exhaustive.

## Attention aux surdosages en Malocide® (pyriméthamine) du fait du risque de confusion de posologie avec Adiazine® (sulfadiazine)

L'ANSM a été informée de la survenue de cas de surdosages avec la spécialité Malocide® (pyriméthamine) liés à une confusion entre les posologies des spécialités Malocide® (pyriméthamine) et Adiazine® (sulfadiazine). Ces erreurs médicamenteuses peuvent entraîner des surdosages d'au moins 8 fois la dose de pyriméthamine recommandée avec des conséquences pouvant être fatales.

Ces 2 spécialités sont co-prescrites dans le cadre de la prise en charge d'une toxoplasmose. Des informations utiles sont rappelées dans le tableau ci-dessous (se conformer à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une information exhaustive) :

	Malocide® 50 mg comprimé (pyriméthamine)	Adiazine® 500 mg comprimé (sulfadiazine)
<b>Indications</b>	- Traitement de la toxoplasmose grave	- Traitement de la toxoplasmose, particulièrement chez l'immunodéprimé, en association habituellement avec la pyriméthamine.  - Prévention des rechutes de toxoplasmose viscérale de l'immunodéprimé.
<b>Posologie</b>	- Usuelle : <b>1 comprimé/jour</b> soit 50 mg par jour.  - Immuno-déprimé : 1 <sup>er</sup> jour : 100 mg soit 2 comprimés, jours suivants : 1 comprimé/jour pendant 6 semaines, entretien : 1 comprimé tous les 2 jours	- Adulte : <b>8 à 12 comprimés/jour</b>  - Enfant de plus de 10 kg (environ 1 an ou plus) : 150 mg/kg par jour
<b>Présentation</b>	boite de 20 comprimés	boite de 20 comprimés
<b>Délivrance</b>	<b>Maximum 2 boîtes par mois</b>	<b>Maximum 18 boîtes par mois</b>

Pour rappel, les signes d'un surdosage en pyriméthamine (Malocide®) sont les suivants : **vomissements, anorexie, crises convulsives.**

Les conséquences peuvent être limitées grâce à l'identification des signes d'un surdosage et une prise en charge adaptée, à savoir l'arrêt du traitement et lavage gastrique au cours des premières heures suivant la prise du médicament. Du diazépam par voie parentérale peut être administré en cas de convulsions. Par ailleurs, l'acide folinique ou folinate de calcium permettra de corriger l'hématotoxicité induite par une forte dose de pyriméthamine.

**L'ANSM attire l'attention des professionnels de santé, en particulier les prescripteurs et les pharmaciens, lors de toute co-prescription de Malocide® (pyriméthamine) et d'Adiazine® (sulfadiazine). Il est nécessaire de :**

- ◆ vérifier que les posologies de ces 2 spécialités sont bien celles recommandées dans les RCP ;
- ◆ être vigilant quant à la survenue de tout signe pouvant faire suspecter un surdosage en pyriméthamine afin de permettre une prise en charge rapide et adaptée ;
- ◆ vérifier le nombre de boîtes délivrées (pour Malocide® au maximum 2 boîtes pour un mois de traitement).

Dorothee DURAND  
Ingrid CHAU

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

## Autres actualités sur les erreurs médicamenteuses

- ▶ **Acétate de leuproréline (Eligard<sup>®</sup>, poudre et solvant pour solution injectable)** : risque de manque d'efficacité en cas d'erreurs lors de la reconstitution et de l'administration ([02/12/2014](#))
- ▶ **Periolimel<sup>®</sup> N4E / Olimel<sup>®</sup> N7, N7E, N9 et N9E** : rappel des modalités de préparation et d'administration pour éviter les erreurs médicamenteuses ([28/11/2014](#))
- ▶ **Dosettes (unidoses)** : risque de confusion - attention aux erreurs ([24/11/2014](#))
- ▶ **Dispositifs transdermiques (patches)** : attention aux erreurs ([24/11/2014](#))

## Agomélatine (Valdoxan®) : Renforcement des mesures de minimisation du risque hépatique – un carnet de suivi à destination des patients

L'agomélatine, agoniste mélatoninergique (récepteurs MT1 et MT2) et antagoniste des récepteurs 5HT2c dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis 2009.

Elle est commercialisée en France depuis 2010 sous le nom de Valdoxan® et est indiquée chez l'adulte dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

Valdoxan® est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive), de transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, ainsi qu'en association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2.

Un suivi strict de la fonction hépatique doit être effectué avant l'instauration et tout au long du traitement.

Depuis sa commercialisation, des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques, des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des cas d'hépatite et d'ictère ont été rapportés chez des patients traités.

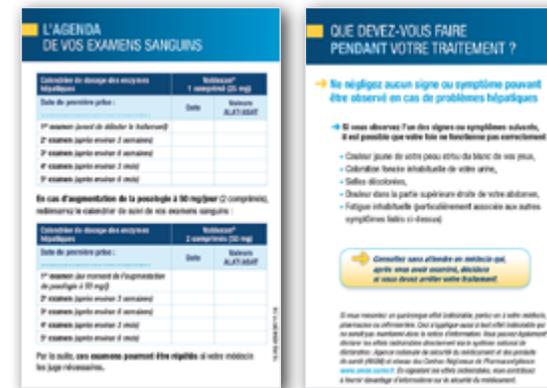
A l'issue de l'évaluation des données d'efficacité et de sécurité, le Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a renforcé en septembre 2014, les mesures de minimisation du risque relatif à l'agomélatine. En effet, malgré les mesures déjà mises en place (guide d'information à destination des prescripteurs, lettres aux professionnels de santé), les recommandations concernant la surveillance de la fonction hépatique ne sont pas suffisamment respectées dans la pratique clinique.

Le PRAC a notamment recommandé la mise en place d'un livret destiné aux patients ayant pour objectif de les sensibiliser sur le risque hépatotoxique de cette molécule et l'importance du suivi de la fonction hépatique. Ce nouveau document, validé par l'ANSM en décembre, sera adressé dès la fin février par le laboratoire à l'ensemble des prescripteurs et des pharmaciens. Il se présente sous la forme d'un carnet de suivi et

rappelle notamment au patient la nécessité :

- ◆ d'un dosage régulier des enzymes hépatiques : un agenda de suivi à présenter au médecin à chaque consultation lui permet de suivre le rythme des dosages et de reporter leurs résultats ;
- ◆ d'être attentif à tout signe ou symptôme hépatotoxique (couleur jaune de la peau et/ou du blanc des yeux, urines inhabituellement foncées, selles décolorées, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, fatigue inhabituelle), et d'en informer rapidement son médecin le cas échéant.

Il est important que les prescripteurs, médecins généralistes et psychiatres, remettent ce carnet à leurs patients en les sensibilisant sur son objectif.



Julie LATRY-PRINCE

### Autres actualités sur les mesures de minimisation des risques médicamenteux

- ▶ **Diane® 35 et ses génériques** : mise à disposition de documents pour minimiser le risque thromboembolique (18/12/2014)
- ▶ **Uvesterol® D et Vitaminé A.D.E.C.®, solutions buvables** : nouvelles formulations galéniques et changement de présentations (25/11/2014)

Minimisation des risques médicamenteux

## Mise en garde sur l'usage récréatif des substances volatiles chez les jeunes

Les produits concernés par l'usage récréatif de substances volatiles (gaz propulseurs d'aérosols, colles, etc.), comme les substances qu'ils contiennent (toluène, propane, butane, difluoroéthane, éther, etc.), sont nombreux et variés.

Les données de l'enquête ESCAPAD 2011\* ont montré que l'expérimentation des « colles et solvants » concerne 5,5 % des adolescents de 17 ans interrogés. Ces produits se classent ainsi au 3<sup>ème</sup> rang, derrière le cannabis (41,5 %) et les poppers (9 %).

A la suite du décès en juin 2012 à Brest d'un adolescent ayant inhalé une bombe aérosol, le réseau des CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) a réalisé deux bilans des cas d'utilisation détournée d'aérosols à visée récréative rapportés. Le second a été réalisé en 2014 en collaboration avec l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) et le Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV).

De janvier 2000 à juin 2013, le réseau des CEIP a collecté 59 notifications spontanées concernant des hommes dans 71 % des cas. La tranche d'âge 10-15 ans est la plus représentée (49,1 %). La répartition par substance volatile abusée (SVA) montre une nette prédominance des aérosols (>50 %), atteignant 70 % chez les 10-15 ans.

Les conséquences peuvent être graves :

- ◆ après une **intoxication aiguë**, le tableau clinique est dominé par un syndrome ébriarotique. La dépression du système nerveux central est généralement modérée, régressant rapidement après arrêt de l'exposition. Elle est néanmoins dose-dépendante et peut aller jusqu'à la perte de connaissance. Une asphyxie peut également survenir pouvant entraîner, selon le degré d'hypoxie, des troubles de la coordination avec tachycardie et tachypnée jusqu'à convulsions avec risque d'arrêt cardiorespiratoire ;

- ◆ une **exposition massive, répétée et prolongée** (plusieurs mois à plusieurs années) à des solvants peut conduire à une leuco-encéphalopathie d'apparition progressive, avec atteinte neurologique et neuropsychiatrique. Les cas les plus sévères peuvent présenter des séquelles irréversibles. Par ailleurs, l'atteinte peut être périphérique : névrite optique (toluène) ou neuropathies sensitive-motrices (n-hexane, protoxyde d'azote). Une atteinte rénale et/ou hépatique et/ou hématologique est aussi possible ;

- ◆ une **dépendance psychique** est décrite chez certains usagers, avec un craving (envie irrésistible de consommer) souvent décrit comme important. Une tolérance aux effets des SVA peut ainsi se manifester dès 3 mois d'abus hebdomadaire (5 % des cas des CEIP). Des cas de sevrage sont observés dans environ 12% des cas.

L'accès libre à ces produits et la sous-estimation de leur dangerosité expliquent vraisemblablement leur utilisation détournée.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer tout cas d'abus ou de pharmacodépendance dont ils ont connaissance au CEIP dont ils dépendent.

Charlotte PION  
Marie-Anne COURNÉ

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

\* Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense

## Intoxications pédiatriques au cannabis

Depuis plusieurs mois, en France, un nombre croissant d'intoxications a été rapporté chez de très jeunes enfants (< 2 ans) ayant ingéré accidentellement du cannabis. Les concentrations sanguines, parfois très élevées en tetrahydrocannabinol (un cas rapporté avec 98 µg/L de THC), inquiètent les autorités sanitaires.

L'ANSM souhaite attirer l'attention des professionnels de santé sur ce point et conseille, qu'en cas de troubles neurologiques inexpliqués chez un enfant, une analyse toxicologique soit réalisée pour rechercher la présence éventuelle de cannabis.

Charlotte PION  
Marie-Anne CURNÉ

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

## Autres actualités en addictovigilance

- **Médicaments antitussifs à base de dextrométhorphan** : Usage détourné chez les adolescents et les jeunes adultes ([26/11/2014](#))

## Actualités en matériorvigilance

### Risques liés aux prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal : Recommandations d'utilisation et de suivi des patients

Les prothèses de hanche sont des dispositifs médicaux dont le rôle est de remplacer l'articulation naturelle de la hanche lorsque celle-ci ne fonctionne plus correctement, du fait principalement d'une usure (coxarthrose) ou d'une fracture du col fémoral. Les prothèses dites «à couple de frottement métal-métal» sont inscrites au plan de surveillance renforcé des dispositifs médicaux. C'est dans ce cadre que l'ANSM a initié au niveau national et participé au niveau européen à des travaux sur ces dispositifs. A l'issue de ces travaux, elle a publié une mise en garde à l'attention des chirurgiens orthopédistes et de nouvelles recommandations de suivi des patients porteurs de ces implants.

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ Recommandations d'utilisation et de suivi des patients ([17/12/2014](#))

### Amalgames dentaires à base de mercure : Recommandations pour les professionnels de santé et information des patients

L'ANSM affirme sa volonté de voir diminuer de façon importante l'utilisation des amalgames à base de mercure dans le traitement de la carie dentaire. Elle a émis, à cette fin, des recommandations à destination des chirurgiens-dentistes afin de préciser les situations cliniques limitées dans lesquelles l'amalgame peut encore être employé et rappeler les précautions d'emploi. En parallèle, une information a été délivrée aux patients sur la place des amalgames à base de mercure parmi les matériaux d'obturation disponibles. L'importance du respect des règles d'hygiène bucco-dentaire et du traitement précoce des caries dentaires a également été rappelée à cette occasion.

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ Recommandations pour les professionnels de santé et information des patients ([11/12/2014](#))

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

## Effets indésirables graves locaux survenant chez les donneurs de sang (EIGD)

Les effets indésirables (EI) observés chez les donneurs de sang peuvent être locaux ou généraux, graves ou non graves. Seuls les EI répondant à la définition de « grave » doivent être déclarés.

Dans le but de mieux apprécier la nature, la gravité et les conséquences des **EIGD locaux** rapportés, un bilan des données de la base nationale d'hémovigilance e-Fit a été effectué à partir des déclarations faites entre 2011 et 2013.

Le nombre et la répartition des EIGD locaux sont restés stables au cours de ces 3 années ; ils représentent environ 15 % de l'ensemble des EIGD (1 865 EIGD locaux pour 12 984 EIGD).

Parmi ceux-ci, 18 % sont sévères (grade 3), 96 % sont imputables au don (imputabilité 2 ou 3). Plus de 50 % des dons ont été interrompus lors de la survenue de l'EI.

Les **hématomes** et les **ponctions artérielles** sont les EI locaux les plus **fréquents**. Ils représentent respectivement 67% et 20% des EIGD locaux. D'autres EI, tels que blessure nerveuse directe par l'aiguille, douleur locale, infection locale, blessure nerveuse indirecte par l'hématome, thrombophlébite superficielle, blessure tendineuse ou fistule artérioveineuse, ont également été identifiés.

L'analyse a également porté sur certaines caractéristiques des donneurs. Les EIGD locaux sont survenus chez des donneurs connus dans 83 % des cas. L'indice de masse corporelle était compris entre 31 et 40 kg/m<sup>2</sup> (obésité) ou inférieur ou égal à 18 kg/m<sup>2</sup> (maigreur) pour 9 % des donneurs concernés.

Enfin, les hématomes sont plus souvent constatés lors des dons en aphérèse (48,5 *versus* 7,58/100 000 dons de sang total).

Ces résultats nécessitent d'être approfondis. Les EIGD sont une des thématiques de travail identifiées par le groupe de travail interne à l'ANSM dédié aux produits sanguins labiles et aux donneurs de sang.

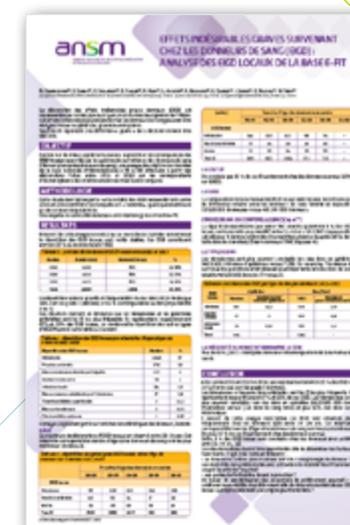
Les facteurs inhérents au donneur lui-même, aux modalités du don de sang avec utilisation de matériel insuffisamment adapté, ou encore aux gestes de l'infirmière durant la ponction, doivent être particulièrement étudiés afin de dégager d'éventuels facteurs favorisant la survenue d'EIGD locaux.

Emilie ALLIEZ,  
Nadra OUNNOUGHENE et Equipe Produits sanguins labiles

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

► Effets indésirables graves survenant chez les donneurs de sang (EIGD) – congrès SFVTT Nov 2014

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



## Etude NACORA-Switch (Nouveaux AntiCOagulants et Risques Associés-Switch)

Depuis le second semestre 2012, les anticoagulants oraux directs (AOD), dont le dabigatran et le rivaroxaban, présentent une alternative aux médicaments antivitamine K (AVK) dans la prise en charge des pathologies à risque thromboembolique artériel (accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique/embolie systémique) et veineux. Le risque lié au changement de traitement des patients sous AVK par un AOD était peu connu.

L'objectif était donc de comparer, chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV) ou une thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire (TVP/EP), les risques hémorragiques et thromboemboliques artériels entre ceux qui changent de traitement anticoagulant AVK vers AOD (groupe « switch ») et ceux qui restent sous AVK (groupe « non-switch »), dans les conditions réelles d'utilisation de ces médicaments.

Cette étude longitudinale rétrospective appariée de type « exposé/non exposé » a été réalisée à partir des données médico-administratives du SNIIR-AM chaînées aux données d'hospitalisations du PMSI. Les individus du groupe « switch » ont été appariés aux individus « non-switch » (ratio 1:2) sur 8 critères : sexe, âge, antécédent d'AVC ischémique/ embolie systémique, antécédent de cardiopathie ischémique, indication de traitement par AVK, type d'AVK, durée de traitement avant la date de « switch » et nombre d'INR (International Normalized Ratio) réalisé.

Au total, 24 820 individus ont été inclus (9 520 « switch » et 15 300 « non-switch »), répartis selon l'indication de traitement par AVK comme suit: FANV (70,2 %), TVP/EP (9,2 %), indéterminée (20,5 %).

Dans les 4 mois suivant le « switch », on n'observe pas d'augmentation du risque d'évènement hémorragique sévère chez les personnes qui passent d'un AVK à un AOD par rapport à celles qui restent sous AVK. Les résultats ne montrent pas non plus d'augmentation du risque d'AVC ischémique/ embolie systémique, d'infarctus du myocarde ou d'évènements composites

(hémorragie, AVC ischémique/ embolie systémique, infarctus du myocarde et décès). Il n'a pas non plus été observé de différence selon l'AOD utilisé.

Il est à noter que ces résultats sont basés sur un suivi court et ne reflètent que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD. De plus, la puissance de cette étude n'est pas assez suffisante pour détecter une faible augmentation de risque. L'utilisation des anticoagulants oraux et les risques qui leur sont associés continuent donc de faire l'objet d'une étroite surveillance à l'ANSM.

Kim BOUILLON  
Marion BERTRAND  
Mahmoud ZUREIK

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter :

► Les anticoagulants en France : [Etudes et surveillance](#)

## Dernières recommandations du PRAC<sup>1</sup>

- ▶ **Bromhexine et ambroxol (métabolite de la bromhexine)** : bénéfice/risque estimé favorable avec complément d'information sur les risques de réactions d'hypersensibilité immédiates et de réactions cutanées graves aux rubriques « Précautions d'emploi » et « Effets indésirables » des médicaments concernés. La France, de son côté, ne considère plus le rapport bénéfice/risque positif (Réunions de décembre 2014 et de janvier 2015).

Ces recommandations ont été transmises au Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) qui devrait adopter une position finale.

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

- ▶ **Daclatasvir (Daklinza®) et sofosbuvir (Harvoni®, Sovaldi®) associés ou non** : signal de sécurité sur un risque d'arythmie cardiaque chez des patients avec facteurs favorisants (médicaments bradycardisants, antécédent). Demande aux laboratoires d'une analyse détaillée de ce risque (Réunion de janvier 2015).

- ▶ **Ibuprofène voie orale à forte dose (2 400 mg par jour) et en traitement prolongé** : évaluation des données sur le risque cardiovasculaire. Questions adressées aux auteurs de la méta-analyse. Prochaine discussion lors de la réunion de mars 2015 (Réunion de décembre 2014).

### Des informations complémentaires sont disponibles sur les sites de :

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

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

## Pharmacovigilance – 3<sup>e</sup> trimestre 2014

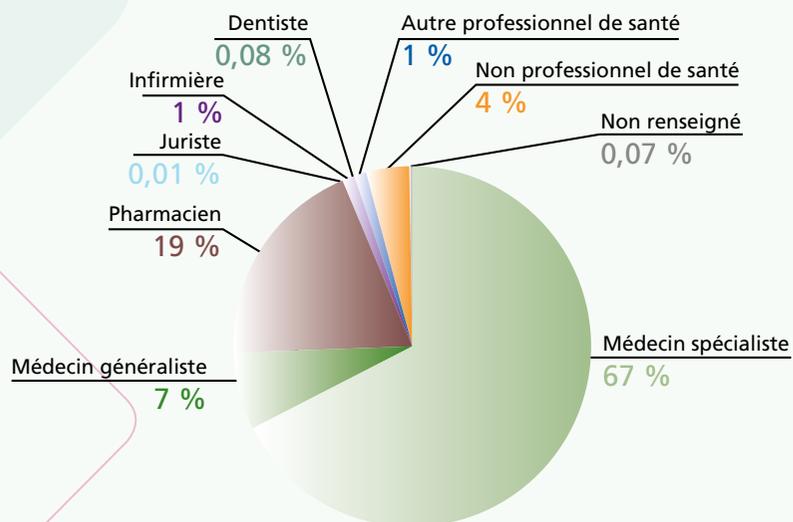
La pharmacovigilance est la surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM évalue les signalements issus des CRPV et des industriels. Les déclarations spontanées des effets indésirables par les professionnels de santé et les patients ou leurs représentants 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 de Pharmacovigilance européenne Eudravigilance.

Au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre 2014, **9 121 nouveaux signalements ont été rapportés aux CRPV** et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

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

(Bilan du 1<sup>er</sup> juillet – 30 septembre 2014)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de 74 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens de 19 %.
- ▶ Les signalements de patients représentent environ 4 % des déclarations.
- ▶ Approximativement 63 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

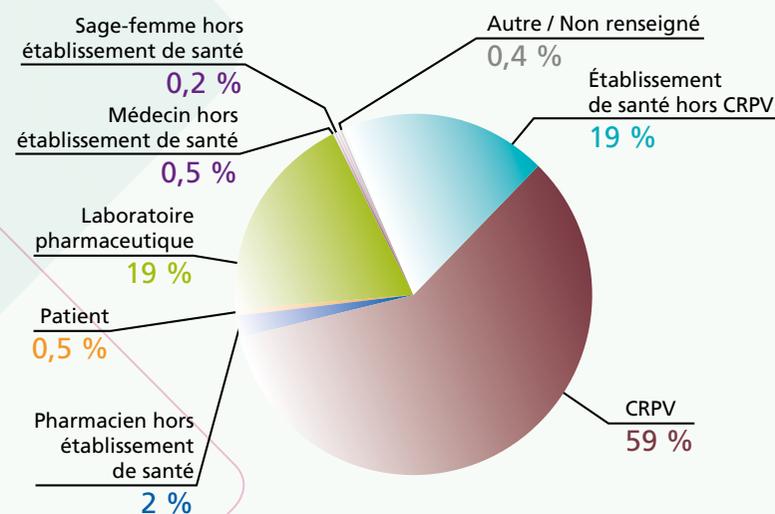
## Erreurs médicamenteuses

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>ème</sup> trimestre 2014, **562 signalements d'erreurs ou de risques d'erreurs** ont été saisis dans la base de données de l'ANSM.

### Qui déclare des erreurs médicamenteuses à l'ANSM ?

(Bilan du 1<sup>er</sup> juillet – 30 septembre 2014)



\* CRPV = centres régionaux de pharmacovigilance

- ▶ La majorité des signalements émane des établissements de santé, essentiellement des CRPV\*, le primo-déclarant n'est alors pas identifié et peut être un médecin, un pharmacien, un infirmier, un patient ou autre. Pour rappel, les erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable doivent faire l'objet d'une déclaration auprès du CRPV.
- ▶ Environ 78 % 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.

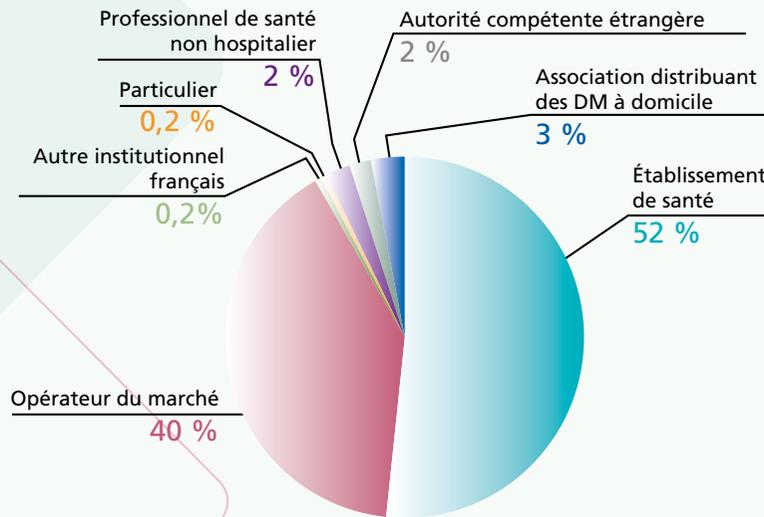
## Matéριοvigilance et réactovigilance

La matéριοvigilance 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>ème</sup> trimestre 2014, **3 635 signalements de matéριοvigilance** et **205 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

### Qui déclare en matéριοvigilance ?

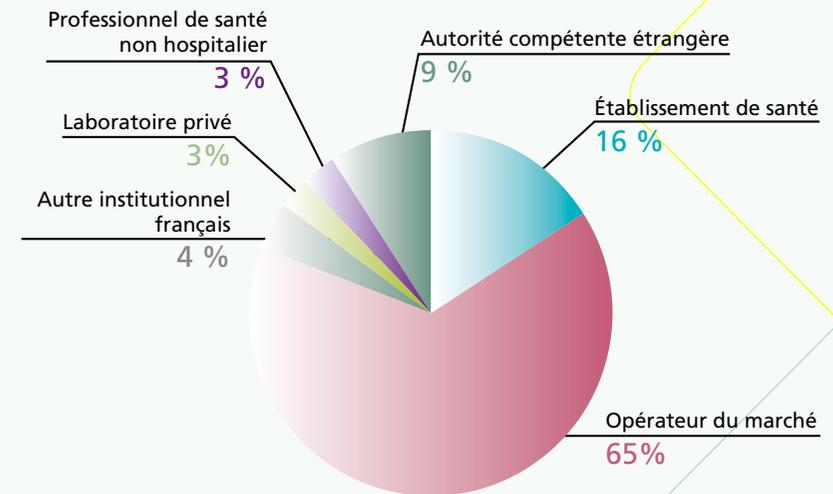
(Bilan du 1<sup>er</sup> juillet – 30 septembre 2014)



- ▶ Environ 50 % des signalements de matéριοvigilance proviennent d'établissements de santé, le déclarant est généralement le correspondant local de matéριοvigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur ...).
- ▶ Environ 8 % 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 – 30 septembre 2014)



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

## Hémovigilance

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

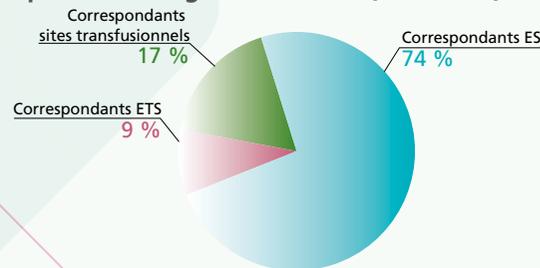
Conformément à l'article R1221-25 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art.5, l'ANSM assure la mise en œuvre de l'hémovigilance. Dans l'exercice de cette mission, elle est destinataire de toute information recueillie, lors des différentes étapes de la chaîne transfusionnelle, susceptible de compromettre la qualité et la sécurité des produits sanguins labiles.

Au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre 2014, **4 130 nouvelles déclarations ont été rapportées et saisies dans la base nationale d'hémovigilance « e-fit »\***.

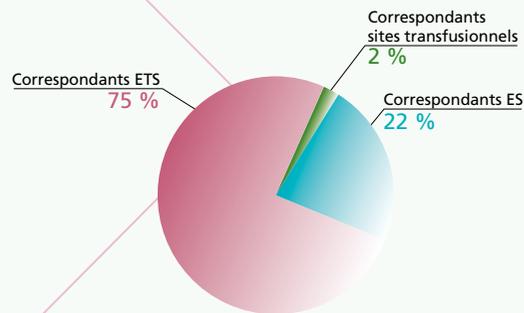
### Qui déclare en hémovigilance ?

(Bilan 1<sup>er</sup> juillet - 30 septembre 2014)

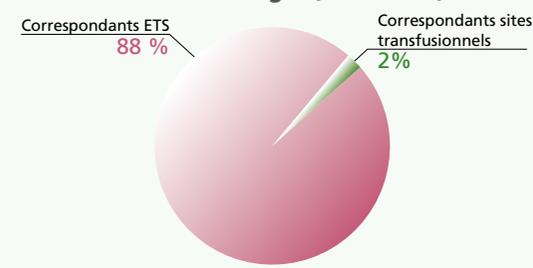
#### Qui déclare les effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles ? (n = 1 860)



#### Qui déclare les incidents graves ? (n = 614)

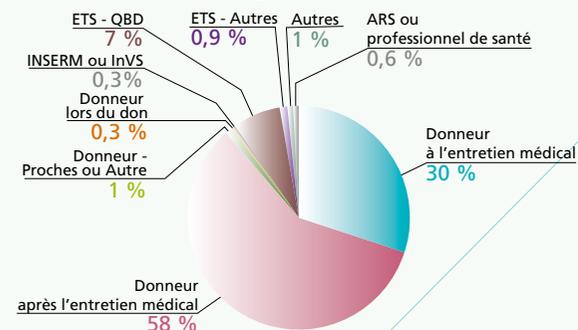


#### Qui déclare les effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang ? (n = 1 304)



#### Qui déclare les informations post-don ? (n = 352)

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



ES : établissement de santé ; ETS : Etablissement de transfusion (niveau régional) ; sites transfusionnels (niveau local des ETS) ; INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale. ; InVS : Institut de veille sanitaire ; QBD : Qualification biologique du don  
\*« e-fit » : application Internet mise en place depuis le 24 mai 2004 dont l'accès est réservé aux acteurs de l'hémovigilance (correspondants d'hémovigilance des ES, ETS, EFS, CTAS et Ansm)

Les signalements en chiffres