

sommaire

Dossier Spécial été 4

Pharmacovigilance

Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées 5

Erreurs médicamenteuses

Potassium par voie injectable : erreurs médicamenteuses évitables 7

Valaciclovir (Zelitrex® et génériques) : erreurs médicamenteuses liées au non respect de l'adaptation posologique à la fonction rénale 9

Médicaments et voyages à l'étranger : prévoir son traitement à l'avance 11

Réduction des risques médicamenteux

Voriconazole et mesures de réduction du risque concernant en particulier les carcinomes épidermoïdes cutanés 13

Matéiovigilance

Moniteurs d'oxymétrie cérébrale NIRS : Recommandations concernant l'utilisation 14

Hémovigilance

Allergie et déficit en IgA : analyse de la base d'hémovigilance française entre 2004 et 2014 15

Édito

Nouvelles dispositions relatives à la vigilance des essais cliniques interventionnels

Les nouvelles dispositions législatives et réglementaires¹ visent à renforcer la protection des personnes, notamment des volontaires sains, se prêtant à des recherches interventionnelles soumises à autorisation de l'ANSM portant sur un médicament ou un autre produit de santé² ou hors produit de santé.

◆ La définition de l'effet indésirable inattendu pour les recherches portant sur le médicament a été complétée

Elle prend maintenant en compte la notion de fréquence de l'effet³. Ainsi, une fréquence d'effet indésirable qui ne concorde pas avec les informations mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament ou la brochure pour l'investigateur conduit à une qualification d'effet inattendu.

◆ Les obligations de déclaration de l'investigateur au promoteur ont été précisées

L'investigateur déclare au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance :

- *recherches portant sur le médicament, les préparations de thérapie cellulaire, les dispositifs médicaux (DM), les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), les cosmétiques et tatouages et les recherches hors produit de santé (HPS)* : tous les événements indésirables graves ;
- *recherches portant sur les produits sanguins labiles* : tous les événements indésirables graves ainsi que tous les effets indésirables et tous les incidents graves ;

(1) Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et les décrets n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 et n° 2017-884 du 9 mai 2017 relatifs aux recherches impliquant la personne humaine. L'ensemble des dispositions s'applique à toutes les recherches interventionnelles soumises à autorisation de l'ANSM visées au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique en cours (déjà autorisées) à la date du 18 novembre 2016 ou autorisées depuis cette date, dès lors qu'elles se déroulent dans au moins un lieu de recherche en France

(2) Produits de santé listés à l'article L. 5311-1 du CSP, tels que notamment les dispositifs médicaux (DM), les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV), les préparations de thérapie cellulaire, les produits sanguins labiles, les autres produits biologiques, les cosmétiques et tatouages.

(3) Article R. 1123-46 (8°) du CSP : « Pour les recherches portant sur un médicament, effet indésirable inattendu : tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence, ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé ».

Épidémiologie et données d'utilisation des produits de santé

Exposition <i>in utero</i> à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France	16
Données d'utilisation du méthylphénidate	17

Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC	19
-----------------------------------	----

Les signalements des vigilances en chiffres

Pharmacovigilance	20
Les erreurs médicamenteuses	21
Matéiovigilance et réactovigilance	22
Hémovigilance	23

Édito (suite)

– *recherches portant sur les éléments et produits du corps humain et leurs dérivés ainsi que sur les dispositifs médicaux les incorporant*: tous les événements indésirables graves ainsi que tous les effets indésirables et tous les incidents.

◆ Les obligations de déclaration du promoteur à l'ANSM ont été renforcées

En sus des obligations de déclaration préexistantes, de nouvelles obligations ont été introduites. **Certains événements et effets indésirables graves ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger doivent désormais être déclarés « sans délai » à compter du jour ou le promoteur en a connaissance** (et non plus « sans délai et au plus tard dans les 7 jours »):

– *recherches portant sur le médicament*: les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (SUSARs); en outre, pour les recherches menées chez des volontaires sains, les événements indésirables graves, les effets indésirables graves attendus et les SUSARs (quels que soient les critères de gravité) survenus en France doivent être déclarés sans délai;

– *recherches portant sur les DM et DMDIU*: les effets indésirables graves inattendus et les événements indésirables graves pouvant être liés au geste de mise en œuvre du DM;

– *recherches HPS*: les suspicions d'effets indésirables graves inattendus. Les autres effets indésirables graves inattendus doivent être déclarés dans un délai de 15 jours à compter du jour ou le promoteur en a connaissance.

S'agissant des autres recherches portant sur des produits de santé, les délais de déclaration n'ont pas été modifiés.

◆ Les faits nouveaux ont été redéfinis et les obligations de déclaration ont été renforcées

Les faits nouveaux sont désormais définis comme « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires »⁽⁴⁾.

Pour les recherches portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé, chez des personnes qui ne présentent aucune affection (volontaires sains), **tout effet indésirable grave** est constitutif d'un fait nouveau (les recherches HPS ne sont pas concernées par cette disposition) et doit être déclarée en tant que tel en sus de la déclaration de l'effet indésirable grave.

La déclaration d'un fait nouveau à l'ANSM et au CPP doit être effectuée **sans délai**.

Dans le cas d'une recherche menée chez des volontaires sains, les agences régionales de santé (ARS) de tous les lieux de recherche

(4) Article R. 1123-46 (12°) du CSP

vigilances

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

Édito (suite)

concernés, doivent également être informées **sans délai**. Par ailleurs, lorsque la recherche porte sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé à un volontaire sain, le promoteur doit suspendre l'administration ou l'utilisation du produit de santé dans l'attente de l'adoption de mesures définitives et prendre les mesures de sécurité urgentes appropriées.

◆ **La déclaration des suspicions d'effets, événements ou incidents au CPP et la déclaration semestrielle ont été supprimées**

L'obligation du promoteur de déclarer au CPP concerné les suspicions d'effets, événements ou incidents survenus en France et de lui transmettre la déclaration semestrielle avec copie à l'ANSM a été supprimée.

Concernant le rapport annuel de sécurité (appelé également RAS ou DSUR) celui-ci doit toujours être adressé une fois par an, pendant toute la durée de la recherche en France, à l'ANSM et au CPP ou à tout moment sur demande de l'ANSM.

Carole FOSSET

Informez-vous

- ▶ [Document questions-réponses](#) sur ces nouvelles dispositions élaboré par le Ministère des Solidarités et de la Santé.
- ▶ Modalités pratiques de déclaration à l'ANSM (recherches portant sur le médicament) sont précisées dans un document intitulé « [Données de vigilance – Obligations de déclarations immédiates du promoteur](#) ».
- ▶ Mise en application du règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments: bilan à 18 mois de la phase pilote ([22/06/2017](#))

Directeur de la publication: Dominique Martin

Rédactrice en chef: Marie-Laure Veyries

Secrétariat de la rédaction: Isabelle Vernhes

Comité de relecture: Irène Bidault, Arnaud De Verdelhan, Françoise Goebel, Morgan Lavalley, Sara Miranda, Isabelle Vernhes

Ont collaboré à ce numéro: Laura Andreoli, Cindy Aubrière, Pascal Auriche, Karim Boudjedir, Mehdi Benkebil, Marie Cabagnols, Sonia Corosine, Dorothee Durand, Carole Fosset, Allison Gautier, Nathalie Grené-Lerouge, Michel Mertès, Charlotte Pion, Fanny Raguideau, Aurélie Vitores, Magalie Zebre

Dossier Spécial été

En période estivale, propice à la chaleur et aux voyages, des précautions doivent être prises avec certains produits de santé ou cosmétiques et chez certaines personnes. L'ANSM précise les bons réflexes à adopter.

Les médicaments

◆ Médicaments et vague de chaleur

L'exposition à une température extérieure élevée, pendant une période plus ou moins longue, sans possibilité de récupération, peut entraîner de graves complications dues à une réponse insuffisante ou inadaptée des mécanismes de thermorégulation. Elle peut aussi avoir une incidence sur l'utilisation et la conservation des produits de santé.

Bon usage

- ▶ Bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur - Mise au point ([01/06/2017](#))
- ▶ Médicaments susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur ([01/06/2017](#))
- ▶ Informations sur les traitements médicamenteux en cas de vague de chaleur - Questions/réponses ([01/06/2017](#))

Conservation et transport

- ▶ Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur ([01/06/2017](#))

◆ Médicaments et photosensibilisation

Certains médicaments peuvent entraîner des réactions anormalement exagérées de la peau en cas d'exposition au soleil. Il peut s'agir de médicaments pris par voie orale (par exemple certains antibiotiques, anti-inflammatoires, antihistaminiques, antidépresseurs, des médicaments contre les troubles du rythme cardiaque ou des sédatifs) ou de médicaments

appliqués sur la peau (par exemple les traitements contre l'acné, des antiseptiques locaux, des traitements antimycosiques ou des crèmes antiallergiques).

- ▶ [Exemple des gels de kétoprofène](#)

◆ Achat médicaments à l'étranger et risque d'erreur

- ▶ Voir article « Médicaments et voyages à l'étranger: prévoir son traitement à l'avance » [Page 11](#)

Les lecteurs de glycémie

L'exposition des bandelettes (ou électrodes), solutions de contrôle et lecteurs de glycémie directement au soleil, à des températures élevées pendant des périodes plus ou moins prolongées, à de fortes variations de températures ou à une atmosphère humide, peut avoir une incidence sur leur bon fonctionnement.

- ▶ Conservation et utilisation des lecteurs de glycémie et de leurs réactifs associés en cas de vague de chaleur - Mise au point ([01/06/2017](#))
- ▶ Informations sur le suivi glycémique (lecteur de glycémie) en cas de vague de chaleur - Questions/réponses ([01/06/2017](#))

Les produits solaires

Les bébés et les jeunes enfants ne doivent pas être exposés au soleil. Une exposition mesurée et l'utilisation d'un produit adapté au type de peau et aux conditions d'ensoleillement sont recommandées.

- ▶ [Dossier produits solaires](#)

Tatouages éphémères noirs à base de henné

- ▶ [Les tatouages éphémères noirs à base de henné peuvent être à l'origine de réactions allergiques croisées graves](#)

Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées

La kétamine (Kétamine Panpharma®, Kétamine Renaudin®) dispose d'une AMM en France depuis 1988 comme agent anesthésique, seule ou en association avec d'autres anesthésiques.

Dix cas d'atteintes hépatiques graves, survenus depuis 2014, dont quatre ayant conduit à une transplantation hépatique, ont été déclarés récemment par des professionnels de santé.

Il s'agit d'atteintes cholestatiques de type cholangite, susceptibles d'être liées à l'administration de kétamine de façon répétée et/ou prolongée (entre 1 mois et 5 mois de traitement continu) et à des posologies élevées, dans la prise en charge de douleurs rebelles (dépassant 100 mg/j en continu sur plusieurs jours) et lors de la réalisation de soins douloureux (200 à 400 mg/h en 3 à 6 heures) chez des grands brûlés.

L'usage de la kétamine dans la prise en charge des douleurs rebelles et lors de la réalisation de soins douloureux a fait l'objet, en 2010, de recommandations de bonne pratique publiées par l'Afssaps (devenue l'ANSM), en lien avec les professionnels de santé (accord professionnel).

L'ANSM souhaite rappeler :

- ▶ qu'il est indispensable de respecter les posologies préconisées ;
- ▶ de surveiller le bilan hépatique de façon rapprochée lors de telles utilisations.

Laura ANDREOLI, CRPV Paris-HEGP, CRPV Paris-Fernand Widal
pharmacovigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter :

- ▶ [Recommandations de bonnes pratiques](#) « Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte »
- ▶ [Point d'information](#) « Kétamine : risque d'atteintes hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées »
- ▶ [Bulletin des vigilance 73](#) « Préparations injectables à base de kétamine : inscription sur la liste des stupéfiants »

Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Docétaxel**: point d'étape sur les investigations en cours ([02/05/2017](#))
- ▶ **L'ANSM suspend, à titre de précaution, les AMM de 11 spécialités commercialisées en France** ([03/05/2017](#))
- ▶ **Mirena® dispositif intra-utérin**: point sur les déclaration d'effets indésirables ([12/05/2017](#))
Attention : du fait de la présence de lévonorgestrel Mirena® n'a pas le statut de dispositif médical. Les effets indésirables suspectés d'être liés à l'utilisation de Mirena® doivent être signalés dans la catégorie Médicaments.
- ▶ **Retigabine (Trobalt®)**: arrêt définitif de commercialisation en juin 2017 ([13/06/2017](#))
- ▶ **Sélexipag (Upravi®) comprimés pelliculés**: ajout d'une contre-indication en association avec les médicaments inhibiteurs puissants du CYP2C8 (tel que gemfibrozil) ([15/06/2017](#))
- ▶ **Fluindione (Préviscan®)** et risque immuno-allergique ([19/06/2017](#))
- ▶ **Solutés à base de glucose**: risque d'hyponatrémie ([21/06/2017](#))
- ▶ **Mitomycine C**: hypertension artérielle pulmonaire et maladie veino-occlusive pulmonaire ([23/05/2017](#))
- ▶ **Depocyte® 50 mg, suspension injectable et rupture de stock**: l'ANSM rappelle les précautions nécessaires lors de l'utilisation des alternatives thérapeutiques ([24/05/2017](#))
- ▶ **Cobimetinib (Cotellic®)**: mises en garde concernant les risques d'hémorragie et de rhabdomyolyse ([26/04/2017](#))
- ▶ **Enoxaparine sodique (Lovenox®)**: mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), et de l'embolie pulmonaire (EP) et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère ([27/06/2017](#))

Comment déclarer un effet indésirable ?

Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement.

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information : « [déclarer un effet indésirable](#) ».

Potassium par voie injectable : erreurs médicamenteuses évitables

Le chlorure de potassium (KCl) est indiqué dans le traitement des hypokaliémies, la correction des troubles hydro-électrolytiques et l'apport de potassium dans le cadre d'une nutrition parentérale. L'administration par voie intraveineuse du KCl nécessite des mesures particulières : la solution doit être notamment **diluée** et administrée par **perfusion lente**.

La vitesse de perfusion (IV lente) ne doit pas dépasser 1g/heure de KCl soit 13,4 mmol/heure de potassium chez l'adulte

Depuis 2005, des erreurs d'administration par voie intraveineuse directe sans dilution des ampoules concentrées de KCl ont été rapportées. Ces dernières ont entraîné des effets indésirables graves d'évolution parfois fatale, tels que hyperkaliémie, troubles électriques cardiaques (fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque), nécrose cutanée au site d'injection.

Suite à ces erreurs, des mesures de réduction des risques ont été mises en place entre 2009 et 2011 (modification de l'étiquetage, modification de l'information de l'AMM, communications). Malgré ces mesures, l'ANSM a encore régulièrement connaissance de cas d'erreurs médicamenteuses.

Aussi, l'ANSM met à disposition des établissements de santé une nouvelle affiche qui rappelle les règles de bon usage du KCl injectable, avec notamment les règles suivantes :

Aux médecins :

- ◆ Privilégier la voie orale ;
- ◆ **Toujours indiquer sur la prescription :**
 - **la posologie en quantité** : en g de KCl à perfuser pour les adultes et en mmol/kg/jour pour les enfants ;
 - le volume total de diluant (NaCl 0,9 % ou glucose 5 %) ;
 - la voie d'administration ;
 - **le débit de perfusion et la mention « Perfusion par voie IV lente ».**

Chlorure de Potassium injectable à diluer



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé



SOLUTION HYPERTONIQUE

Attention aux erreurs : risque de décès

PRESCRIPTION : DES RÈGLES À RESPECTER

- ◆ Privilégier la voie orale (hypoK légère à modérée)
- ◆ Voie IV uniquement pour les hypoK sévères (K⁺ < 3 mmol/L) et patients ne pouvant pas avaler
- ◆ Privilégier des poches pré-diluées
- ◆ Vérifier l'apport total en KCl et les médicaments hyperkaliémiants

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA PRESCRIPTION

- ◆ Posologie en quantité : adultes en gramme, enfants en mmol/kg/j
- ◆ Volume total de diluant : NaCl 0,9% ou glucose 5%
- ◆ Débit de perfusion : ne jamais dépasser 1 g/heure de KCl ou 13,4 mmol/h
- ◆ Perfusion par voie IV lente

PRÉPARATION : SOLUTIONS À DILUER

1. Lire **toutes les mentions de l'étiquetage**
2. Préparer sans interruption de tâche et si possible **double contrôle**
3. **Diluer** la solution ou utiliser une poche pré-diluée
4. **Étiqueter** la préparation : dose et volume total

ADMINISTRATION : PERFUSSION IV LENTE

- ◆ **Concentration max finale : 4 g/L de KCl ou 53,6 mmol/L de K⁺**
- ◆ Après dilution, à perfuser lentement : 1 g/h
- ◆ Surveiller régulièrement les paramètres cliniques et biologiques

STOCKAGE DÉDIÉ

Différencier le stock par des moyens adaptés :

- ◆ Étiquetage d'alerte
- ◆ Ranger à distance des autres électrolytes
- ◆ Restreindre les stocks selon les besoins des services

AIDE À LA PRÉPARATION ET À L'ADMINISTRATION

Quantité de KCl	Quantité de potassium (K ⁺)	Volume minimal après dilution dans NaCl 0,9% ou G5%	Durée minimale de perfusion
1 g	13,4 mmol	250 mL	1 h
2 g	26,8 mmol	500 mL	2 h
3 g	40,2 mmol	1 000 mL	3 h
4 g	53,6 mmol	1 000 mL	4 h

Attention : à adapter aux enfants, aux patients en réanimation, en restriction hydrique, en insuffisance rénale.

N°2017

- ◆ Être particulièrement attentif aux patients en restriction hydrique, à la population pédiatrique et aux patients en réanimation, pour lesquels ces recommandations doivent être adaptées

Aux personnels soignants :

- ◆ Lire toutes les mentions de l'étiquetage, et préparer la perfusion sans interruption de tâche ;
- ◆ **Toujours diluer les solutions hypertoniques** (concentration maximale de 4 g/L de KCl soit 53,6 mmol/L de potassium chez l'adulte) ou utiliser une poche pré-diluée ;
- ◆ Étiqueter la préparation avec la mention de la quantité de KCl et du volume total ;
- ◆ **Perfuser en IV** lente ;
- ◆ Surveiller les paramètres cliniques et biologiques lors de la perfusion ;
- ◆ Ne pas administrer en IV directe et ne jamais administrer par voie sous cutanée ou intramusculaire.

Aux pharmaciens :

- ◆ Privilégier la mise à disposition de solutions pré-diluées ;
- ◆ **Restreindre** les stocks d'ampoules de KCl selon les besoins des services ;
- ◆ Les ranger à distance des autres électrolytes et identifier le lieu de rangement par un **étiquetage d'alerte**.

Quantité de chlorure de potassium (KCl)	Quantité de potassium (K ⁺)	Volume minimal après dilution dans NaCl 0,9 % ou G5 %	Durée minimale de perfusion
1 g	13,4 mmol	250 mL	1 h
2 g	26,8 mmol	500 mL	2 h
3 g	40,2 mmol	1000 mL	3 h
4 g	53,6 mmol	1000 mL	4 h

Pour rappel, les erreurs lors de l'administration de KCl injectable font partie de la liste des 12 « événements qui devraient ne jamais arriver ou Never Events », et doivent s'inscrire dans les priorités de prévention des établissements de santé.

Marie CABAGNOLS, Nathalie GRENÉ-LEROUGE

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ Chlorure de potassium par voie intraveineuse et erreurs médicamenteuses : rappel des règles de bon usage - point d'information ([30/05/2017](#))
- ▶ Dossier « Sécurité du médicament à l'hôpital »

Valaciclovir (Zelitex® et génériques) : erreurs médicamenteuses liées au non respect de l'adaptation posologique à la fonction rénale

Le valaciclovir est un médicament antiviral indiqué dans les infections à Virus Varicelle-Zona (VZV), les infections à Virus Herpes simplex (HSV) et les infections à Cytomégalovirus (CMV).

L'ANSM a été informée de plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses avec la spécialité Zelitex® conduisant à des situations de surdosage en raison de l'absence d'adaptation posologique à la fonction rénale chez des patients insuffisants rénaux, notamment des patients âgés. Ce surdosage en valaciclovir a entraîné des insuffisances rénales aiguës et/ou des effets indésirables neurologiques à type de confusion, hallucinations, agitation et altération de la conscience. D'autres symptômes, tels que des nausées et des vomissements, peuvent également survenir en cas de surdosage. Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Aussi, les professionnels de santé sont invités à respecter scrupuleusement les recommandations posologiques et les mises en garde mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit :

- ◆ Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, la posologie doit être diminuée (voir tableau ci-après),
- ◆ Chez le sujet âgé, la possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence,
- ◆ Un apport hydrique suffisant doit être maintenu chez les patients et en particulier les patients âgés et les patients présentant une fonction rénale altérée,
- ◆ La clairance de la créatinine doit être fréquemment contrôlée,
- ◆ L'administration concomitante de valaciclovir et de médicaments néphrotoxiques doit faire l'objet d'une attention particulière.

Les adaptations posologiques de valaciclovir en fonction de l'indication et de la fonction rénale du patient sont rappelées dans le tableau ci-après. À noter que selon l'indication, la posologie de Zelitex® peut également varier en fonction du statut immunitaire du patient.

Par ailleurs, le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir. La nécessité d'adapter les doses en fonction de la clairance à la créatinine du patient et les recommandations d'hydratation s'appliquent également aux spécialités contenant de l'aciclovir. Veuillez vous référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit des spécialités contenant de l'aciclovir.

Aurélien VITORES, Nathalie GRENÉ-LEROUGE

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

► [RCP de Zelitex®](#)

Adaptation posologique du valaciclovir en fonction de l'indication et de la fonction rénale du patient

À noter, pour certaines indications, la posologie peut également varier en fonction du statut immunitaire du patient.

Indication thérapeutique	Clairance de la créatinine (mL/min)	Posologie de valaciclovir ¹	Posologie par jour
Infection à Virus Varicelle-Zona (VZV)			
<i>Traitement du zona chez l'adulte immunocompétent ou immunodéprimé</i>	≥ 50	1000 mg trois fois par jour	3000 mg
	30 à 49	1000 mg deux fois par jour	2000 mg
	10 à 29	1000 mg une fois par jour	1000 mg
	< 10	500 mg une fois par jour	500 mg
Infections à Virus Herpes Simplex (HSV)			
<i>Traitement des infections à HSV</i>			
Adulte et adolescent immunocompétents	≥ 30	500 mg deux fois par jour	1000 mg
	< 30	500 mg une fois par jour	500 mg
Adulte immunodéprimé	≥ 30	1000 mg deux fois par jour	2000 mg
	< 30	1000 mg une fois par jour	1000 mg
<i>Traitement de l'herpès labial (bouton de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (schéma posologique sur 1 jour)</i>	≥ 50	2000 mg deux fois sur une seule journée	4000 mg
	30 à 49	1000 mg deux fois sur une seule journée	2000 mg
	10 à 29	500 mg deux fois sur une seule journée	1000 mg
	< 10	500 mg en une seule prise	500 mg
<i>Prévention des infections à HSV</i>			
Adulte et adolescent immunocompétent	≥ 30	500 mg une fois par jour	500 mg
	< 30	250 mg une fois par jour	250 mg
Adulte immunodéprimé	≥ 30	500 mg deux fois par jour	1000 mg
	< 30	500 mg x 1 par jour	500 mg
Infections à Cytomégalovirus (CMV)			
<i>Prophylaxie des infections à CMV chez l'adulte et l'adolescent transplantés</i>	≥ 75	2000 mg quatre fois par jour	8000 mg
	50 à < 75	1500 mg quatre fois par jour	6000 mg
	25 à < 50	1500 mg trois fois par jour	4500 mg
	10 à < 25	1500 mg deux fois par jour	3000 mg
	< 10 ou sous dialyse	1500 mg une fois par jour	1500 mg

(1) Chez les patients sous hémodialyse intermittente, le traitement doit être pris les jours de dialyse après la séance.

Médicaments et voyages à l'étranger : prévoir son traitement à l'avance

En complément du respect des règles de bonne conservation des médicaments lors des transports (température adaptée afin de préserver leur stabilité et efficacité) et de la réglementation lors de déplacements à l'étranger (comme par exemple présenter les ordonnances aux douanes, voire des autorisations spéciales), il est recommandé, pour éviter toute confusion, de prévoir son traitement pour la durée du voyage.

En effet, malgré la même dénomination ou un nom proche, un médicament vendu à l'étranger peut contenir des substances actives différentes du médicament vendu en France, ou contenir la même substance active mais à une concentration différente ou avec un dispositif d'administration différent pouvant entraîner des sur- ou sous-dosages.

L'ANSM a été destinataire des 2 signalements ci-dessous :

- ◆ Un surdosage avec l'anxiolytique prazépam (Lysanxia® solution buvable en gouttes) consécutif à la prise d'un médicament de même nom, contenant la même substance active à la même concentration, délivré en Belgique avec une prescription française. Le dispositif d'administration, différent entre le médicament français et le médicament belge, a conduit à administrer le double du nombre de gouttes de la dose.
- ◆ Un accident vasculaire cérébral survenant après 10 jours de traitement avec un médicament acheté en Espagne chez un touriste français qui avait oublié d'emporter son traitement anticoagulant. L'officine espagnole avait délivré un médicament avec des propriétés vasodilatatrices et non anticoagulantes, après des recherches ayant permis d'identifier en Argentine une spécialité avec un nom similaire au médicament français mais contenant une substance active différente.

Aussi, il peut être conseillé aux patients de :

- ◆ pour une maladie chronique, prévoir d'emporter une quantité de médicaments suffisante pour couvrir à minima la durée du voyage,
- ◆ emporter toujours les médicaments dans leur boîte avec la notice,
- ◆ toujours se munir de l'ordonnance correspondante,
- ◆ préférer une ordonnance rédigée en DCI (dénomination commune internationale) afin de pouvoir la présenter à l'étranger en cas de besoin.

D'une manière générale, et pour éviter tout risque d'erreur, il est préférable de ne pas acheter de médicaments à l'étranger sans avis médical.

Dorothee DURAND

erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- Brochure « Voyager avec des médicaments » sur le site de l'ordre national des pharmaciens

Autres actualités sur les erreurs médicamenteuses

- ▶ **Haldol® 2 mg/mL, solution buvable (halopéridol)**: risque d'erreurs médicamenteuses notamment en cas de prescriptions hospitalières exprimées en milligrammes – information destinée aux officinaux ([22/06/2017](#))
- ▶ **Abelcet®, AmBisome® et Fungizone®**: risques d'erreurs médicamenteuses avec les différentes formulations d'amphotéricine B injectable ([22/05/2017](#))
- ▶ **Levetiracetam 100 mg/ml, solution buvable (Keppra® et génériques)**: erreurs médicamenteuses liées aux seringues doseuses, ayant entraîné un surdosage ([24/05/2017](#))

Comment déclarer une erreur médicamenteuse ?

Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur CRPV.

Une erreur médicamenteuse n'ayant pas entraîné d'effet indésirable, une erreur potentielle ou un risque d'erreur médicamenteuse est déclaré directement à l'ANSM.

Pour plus d'information : « [déclarer un effet indésirable](#) » ou « [Déclaration des erreurs médicamenteuses : mode d'emploi](#) », Bulletin n°65 ([23/04/2015](#)).

Voriconazole et mesures de réduction du risque concernant en particulier les carcinomes épidermoïdes cutanés

Le voriconazole, disponible sous forme orale ou injectable (Vfend® et génériques), est un antifongique triazolé à large spectre indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans (voir [Résumé des caractéristiques du produit](#) pour le détail des indications).

Il est associé à des risques de phototoxicité, cancers épidermoïdes cutanés (CEC) et d'hépatotoxicité.

L'évaluation de ces risques a conduit, en avril 2014, à mettre en place les mesures additionnelles de réduction suivantes :

◆ pour les patients :

- une carte remise par le prescripteur, pour les alerter et les informer sur les mesures appropriées afin de réduire ces risques ;

◆ pour les professionnels de santé (hématologues, infectiologues, centres de transplantation, centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM)) :

- une brochure de questions/réponses détaillant les recommandations pour la surveillance et la prise en charge de ces risques ;
- un document d'aide au suivi des patients traités par voriconazole.

Une enquête du laboratoire Pfizer, réalisée auprès d'environ 300 médecins dans 10 pays européens, dont la France, a montré que plus de la moitié des prescripteurs ayant répondu à cette enquête n'avaient pas connaissance du risque de CEC alors qu'environ plus de 90 % connaissaient les risques de phototoxicité et d'hépatotoxicité.

L'ANSM rappelle :

- ◆ Des cas de CEC ont été rapportés en particulier chez des patients avec des antécédents de réactions phototoxiques. Par conséquent :
 - en cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé ;
 - l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents doivent être envisagés et le patient doit être adressé à un dermatologue ;

- un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par voriconazole est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, Ceci afin de permettre un dépistage et une prise en charge précoces de lésions précancéreuses ou de CEC.

◆ Des cas de CEC ont été rapportés liés à un traitement par voriconazole au long cours. Par conséquent :

- le traitement doit être le plus court possible ; une exposition au long cours (traitement curatif ou prophylactique d'une durée de plus de 180 jours) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

◆ La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. Par conséquent :

- des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients ;
- chez les enfants présentant des lésions de photovieillessement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Tous les patients, y compris les enfants et leurs parents ou soignants, doivent être informés qu'ils doivent éviter de s'exposer au soleil pendant le traitement par voriconazole et prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements et l'utilisation d'un écran solaire avec un indice de protection (IP) élevé pour se protéger.

Les documents de réduction du risque des spécialités à base de voriconazole ont été validés par l'ANSM et sont disponibles auprès des firmes commercialisant ces produits.

Sonia COROSINE

Moniteurs d'oxymétrie cérébrale NIRS: recommandations concernant l'utilisation

En décembre 2016, l'ANSM a reçu une déclaration de matériovigilance mentionnant que les valeurs absolues mesurées avec un moniteur NIRS ne reflétaient pas l'état de souffrance cérébrale des patients et que des discordances de valeurs entre ce moniteur et un moniteur d'un autre fabricant avait été observées. Aucun signalement de ce type n'avait été rapporté précédemment à l'ANSM.

Dans le cadre de ses investigations, l'ANSM a réalisé en janvier 2017 une enquête auprès des CHU français à laquelle 22 établissements (31 services) ont répondu. Les données recueillies montrent que :

- ◆ 71 % des établissements interrogés utilisent ce type de monitoring;
- ◆ 43% l'utilisent seuls et 54 % avec d'autres techniques (Bis, EEG, Doppler...);
- ◆ 52% des services suivent la variation de la rSO₂ (saturation en oxygène dans les tissus), 36 % la valeur absolue et la variation de la rSO₂ et enfin 12 % uniquement la valeur absolue de la rSO₂.

Il apparaît, au regard des résultats de cette enquête, que l'utilisation de ce type de monitoring ne se fait pas pleinement conformément aux préconisations des fabricants.

En effet, les fabricants précisent dans leurs notices d'instructions que ces moniteurs ne s'utilisent pas seuls mais en complément d'autres techniques pour le diagnostic ou les décisions de traitement.

La rSO₂ dépend à la fois de la délivrance artérielle en oxygène (débit cardiaque systémique, concentration en hémoglobine, saturation artérielle) et de la consommation en oxygène par le cerveau (métabolisme cérébral, température du parenchyme). La NIRS s'intègre donc dans une stratégie de monitoring multimodal. Pour un même moniteur, les valeurs peuvent varier selon les conditions cliniques: anémie, hémodilution, position sur la table, capnie, FiO₂ (fraction inspirée en oxygène) de la ventilation, bilirubine.

Suite à ses investigations, l'ANSM a estimé qu'il était important de rappeler certaines préconisations d'utilisation.

Aussi, l'ANSM recommande de :

- ◆ suivre les préconisations d'utilisation des fabricants de moniteurs NIRS;
- ◆ utiliser d'autres dispositifs médicaux en complément des moniteurs NIRS pour le suivi et la prise de décisions de traitement approprié;
- ◆ suivre la variation de la rSO₂ au cours du monitoring en prenant une valeur de référence du patient en début d'intervention (avant pré-oxygénation);
- ◆ ne pas se limiter à la mesure de la valeur absolue.

Magalie ZEBRE

materiovigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter :

- ▶ Recommandations sur la bonne utilisation des moniteurs d'oxymétrie cérébrale NIRS ([juin 2017](#))

Autres actualités en matériovigilance

Essure® dispositif de stérilisation définitive :

- ▶ rapport du CSST sur le rapport bénéfice risque ([01/06/2017](#))
- ▶ rapport sur les risques associés en comparaison à la stérilisation coelioscopique ([01/06/2017](#))

Comment déclarer un incident ou risque d'incident ?

Tout incident ou tout risque d'incident grave avec un dispositif médical doit être déclaré dans le cadre de la matériovigilance à l'ANSM : « [déclarer un effet indésirable](#) ».

Allergie et déficit en IgA : analyse de la base d'hémovigilance française entre 2004 et 2014

La survenue d'une réaction allergique à la suite d'une transfusion de produits sanguins labiles (PSL) est un évènement fréquent en hémovigilance. Plusieurs mécanismes sont évoqués dans la genèse de cette réaction. Un des mécanismes décrit est la sensibilisation vis-à-vis des immunoglobulines de type A (IgA) chez les patients déficitaires en IgA.

L'objectif de ce travail a été d'identifier dans la base de données d'hémovigilance E-fit toutes les réactions de type allergiques survenues chez des patients déficitaires en IgA entre 2004 et 2014. L'imputabilité entre ce déficit et la survenue de la réaction allergique a été analysées sur les données de réexposition de ces patients à de nouveaux PSL.

Durant la période étudiée, plus de 32 millions de PSL ont été transfusés à près de 6 millions de patients et 9 074 effets indésirables receveurs (EIR) de type allergiques d'imputabilité probable ou certaine ont été déclarés dans la base d'hémovigilance. L'analyse de ces EIR a permis l'identification de 18 patients avec un déficit en IgA ou avec des anticorps anti-IgA.

Parmi ces 18 patients, 12 ont été transfusés de nouveau avec des PSL standards parmi lesquels un seul patient a développé une nouvelle réaction allergique, 5 ont été transfusés avec des produits déplasmatisés et le dernier n'a pas été réexposé.

En excluant les patients qui n'ont pas réagi après une nouvelle transfusion standard, la fréquence de l'EIR de type allergie lié à un déficit en IgA est sur la période étudiée d'**1 EIR pour 817 911 patients transfusés dans le scénario le plus défavorable**. L'incidence de cette complication en France est donc extrêmement faible. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque d'un dépistage large est discutable et les investigations devraient être réservées aux réactions graves et récidivantes.

Karim BOUDJEDIR, Pr Michel MERTÈS (CHU de Strasbourg)
isabelle.saint-marie@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter :

- Tacquard C, Boudjedir K, Carlier M, Muller JY, Gomis P, Mertes M
"Hypersensitivity transfusion reactions due to IgA deficiency are rare according to French hemovigilance data." *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr 13. pii: S0091-6749(17)30590-0. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.029

Exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France

L'ANSM et la CNAMTS ont rendu publics en avril les résultats du 2^e volet du programme d'études pharmaco-épidémiologiques initié conjointement en 2015 afin d'évaluer, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), l'ampleur et les conséquences de l'exposition des femmes enceintes à des spécialités à base d'acide valproïque en France.

Le premier volet de ce programme, dont les résultats ont été publiés en août 2016, avait mis en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France au cours de la dernière décennie, avec des situations contrastées selon le contexte pathologique de prescription.

Ce deuxième volet, qui porte sur presque 2 millions de grossesses en France entre 2011 et 2015, a pour objectif principal d'estimer le risque de MCM associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ou ses dérivés selon le contexte pathologique maternel de prescription, et d'en inférer une fourchette raisonnable du nombre d'enfants atteints de MCM entre 1967 et 2016. L'objectif secondaire est d'estimer le risque de MCM associé à l'exposition *in utero* aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France.

Il s'agit d'une étude de cohorte de type « exposés/non exposés ». Le risque de chaque MCM a été comparé entre les grossesses exposées à un traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires en monothérapie et les grossesses non exposées à un de ces médicaments.

Cette étude retrouve un profil de risque tératogène spécifique de l'acide valproïque conforme aux données de la littérature, avec la mise en évidence d'un risque majeur associé à l'exposition *in utero* pour de nombreuses malformations et un risque de malformation congénitale majeure globalement quadruplé par rapport à l'absence d'exposition ou à l'exposition à la lamotrigine. De plus, elle met en évidence une situation contrastée selon le contexte pathologique maternel de prescription de l'acide

valproïque qui résulte probablement d'un niveau d'exposition moindre parmi les femmes enceintes traitées dans l'indication troubles bipolaires que dans l'indication épilepsie. Sur la base de ces résultats et d'un certain nombre d'hypothèses sur les évolutions temporelles du nombre de grossesses exposées et de naissances vivantes, le nombre total d'enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque atteints d'au moins une MCM en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016) se situerait dans une fourchette entre 2 150 et 4 100.

Pour les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires, le risque de MCM apparaît beaucoup moins marqué, avec des différences en fonction des substances. Les nouvelles associations observées dans cette étude concernant les risques tératogènes de la lamotrigine, de la prégabaline, du clonazepam, de la rispéridone et de la quétiapine devront faire l'objet de recherches complémentaires.

Enfin, cette étude, qui est l'une des premières à utiliser les données de chaînage mère-enfant dans le SNIIRAM, montre la pertinence de ces données pour étudier les risques tératogènes médicamenteux.

Fanny RAGUIDEAU

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter :

► **Dossier Valproate et dérivés**

- La synthèse détaillée des résultats de l'étude sur l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France ([20/04/2017](#))
- Le rapport de l'étude pharmaco-épidémiologique ANSM-CNAMTS sur l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 ([24/08/2016](#))

Données d'utilisation du méthylphénidate

Le méthylphénidate est un psychostimulant commercialisé en France depuis 1996. Il est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du trouble du déficit de l'attention/ hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules s'avèrent insuffisantes. Ce médicament peut exposer à des effets indésirables graves dont le risque de survenue peut être limité par le respect des conditions d'utilisation. Les effets indésirables nécessitant une surveillance particulière sont principalement les risques neuropsychiatriques, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ainsi que le risque de retentissement sur la croissance staturo-pondérale chez l'enfant.

Les données issues des déclarations de ventes que reçoit l'ANSM mettent en évidence une augmentation continue de l'utilisation du méthylphénidate depuis sa commercialisation. En 2017, 5 spécialités composées de méthylphénidate sont disponibles en France (Ritaline®, Ritaline® LP, Concerta® LP, Quasym® LP, Medikinet®). En vingt ans, l'utilisation de cette substance active, mesurée en nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour, est passée de 0,012 en 1996 à 0,621 en 2016 (figure 1). Et, au cours de ces dix dernières années, le taux de progression moyen annuel a dépassé 11 %.

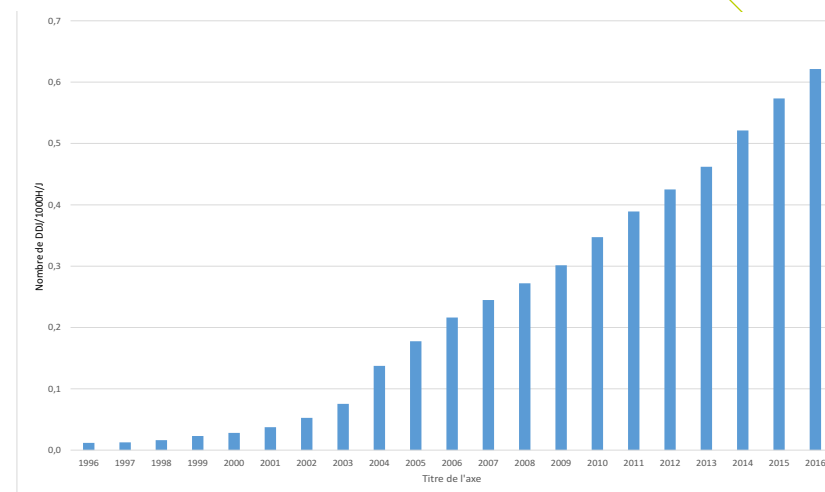
Malgré cette augmentation importante, l'utilisation du méthylphénidate demeure en France très modérée par rapport aux niveaux observés dans d'autres pays européens ou aux États-Unis. En Europe, ce sont les pays scandinaves qui utilisent le plus le méthylphénidate. Leur consommation y est plus de 10 fois supérieure à celle de la France (figure 2). Les dernières données disponibles (2016) concernant ces pays montrent toutefois un net ralentissement de la croissance de l'utilisation du méthylphénidate, voire l'amorce d'un léger recul, comme en Suède (dont la consommation a presque été multipliée par 7 entre 2006 et 2016).

D'une manière générale, l'utilisation croissante du méthylphénidate peut s'expliquer par une meilleure sensibilisation des prescripteurs à la prise en

charge du TDAH et aux conclusions d'une nouvelle évaluation réalisée par l'EMA en 2009 qui confirment que la balance bénéfice/risque du méthylphénidate est favorable dans son indication.

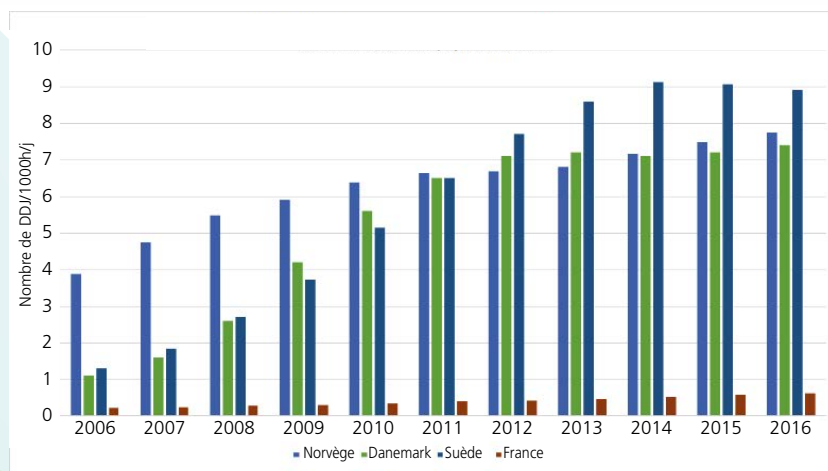
Cependant, lors des derniers bilans, une utilisation hors AMM était toujours constatée, notamment en initiation de traitement chez des adultes atteints de TDAH. Or l'utilisation hors AMM peut favoriser la survenue d'effets indésirables graves. Aussi, une brochure d'information à destination des patients et de leur entourage afin de rappeler les risques liés à l'utilisation du méthylphénidate, les modalités de surveillance du traitement ainsi que les règles de bonne utilisation a été conçue en lien avec les laboratoires et l'association de patients HyperSupers - TDAH France. Un guide de prescription pour les médecins¹ est également disponible.

Figure 1. Évolution des ventes de méthylphénidate en France entre 1996 et 2016 (DDJ/1 000 h/j)



(1) La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes hospitaliers et/ou aux services hospitaliers spécialisés en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie.

Figure 2. Évolution des ventes de méthylphénidate en France, en Norvège, au Danemark et en Suède entre 2006 et 2016 (DDJ/1 000 h/j)



Philippe CAVALIÉ

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter :

- ▶ [Rapport 2017 « Methylphénidate : Données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France »](#)
- ▶ [Brochure d'information patients : « Vous et le traitement du trouble déficit de l'attention / hyperactivité par méthylphénidate » \(11/05/2017\)](#)
- ▶ [Guide de prescription pour les médecins \(Site européen PGR Methylphenidate\)](#)

Autres actualités sur l'épidémiologie et données d'utilisation des produits de santé

- ▶ **Essure® dispositif de stérilisation définitive :**
 - rapport du CSST sur le rapport bénéfice risque ([01/06/2017](#))
 - rapport sur les risques associés en comparaison à la stérilisation coelioscopique ([01/06/2017](#))
- ▶ **Étude d'impact des mesures de réduction du risque tératogène de l'acitrétine (Soriatane®) :** persistance de grossesses en cours de traitement ou dans les mois suivant son arrêt ([22/06/2017](#))
- ▶ **L'ANSM a financé 75 projets de recherche depuis 2012 dans le cadre de son appel à projets annuel :** publication d'un premier rapport de synthèse ([26/06/2017](#))

Dernières recommandations du PRAC¹

▶ **Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques)** au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer: procédure d'arbitrage (article 31, Pays rapporteurs Pays-Bas et Belgique) à l'initiative de la France sur la nécessité:

- de contre-indiquer ces spécialités au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace dans le traitement des accès maniaques des troubles bipolaires;
- de mesures complémentaires de réduction du risque pour toutes les indications. Nouvelle liste de questions adressée aux laboratoires. Consultation en cours de professionnels de santé, notamment experts en neurologie et en psychiatrie. Programmation d'une audition publique en septembre 2017 afin d'apprécier la perception du public sur les risques liés au valproate et dérivés et sur les mesures éventuelles à mettre en place pour limiter l'utilisation pendant la grossesse. (Réunion de juin 2017)

Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA

▶ **Facteurs VIII recombinants (Advate®, Helixate®, Kogenate®, Refacto®):** réexamen des recommandations du PRAC à la demande du laboratoire LFB (Etat rapporteur France). Suite à la finalisation de l'arbitrage sur le risque de développement d'anticorps inhibiteurs chez les patients hémophiles A naïfs comparé aux facteurs VIII dérivés du sang (article 31, États rapporteurs Royaume-Uni et Allemagne), le PRAC avait conclu à un rapport bénéfice-risque favorable et recommandé de mettre à jour les estimations des fréquences de développement d'anticorps inhibiteurs dans chaque RCP et notice patient. Un nouvel examen est prévu en septembre 2017. (Réunions de juin et mai 2017)

Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA

▶ **Docétaxel (Taxotere® et génériques)** et risque d'entérocôlites neutropéniques (Signal lancé par la France): absence de modification de la fréquence des notifications de colites neutropéniques sous docétaxel dans l'ensemble des États membres, pas de lien démontré sur la base des données disponibles entre la modification de fréquence observée en France et la nouvelle formulation. Les titulaires des AMMs doivent continuer à suivre ce risque en pharmacovigilance de routine. (Réunion de juin 2017)

Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA

▶ **Dispositifs intra-utérins contenant du levonorgestrel (Mirena®, Jaydess® et autres noms de marque)** et risque de signes d'anxiété, d'attaques de panique, de changements d'humeur, de troubles du sommeil et d'agitation (signal déclenché par l'Allemagne suite à une pétition lancée par une association de patients): nouvelles analyses exploratoires en cours, une liste de questions a été envoyée aux titulaires des AMM pour réponse avant le 23 août. (Réunion de juin 2017)

▶ **Inhibiteurs de mTOR (everolimus, sirolimus et temsirolimus):** nouveau signal concernant la survenue de neuropathies optiques et d'œdèmes papillaires déclenché par la France en mai 2017 (États rapporteurs: Allemagne et Suède). (Réunion de juin 2017)

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

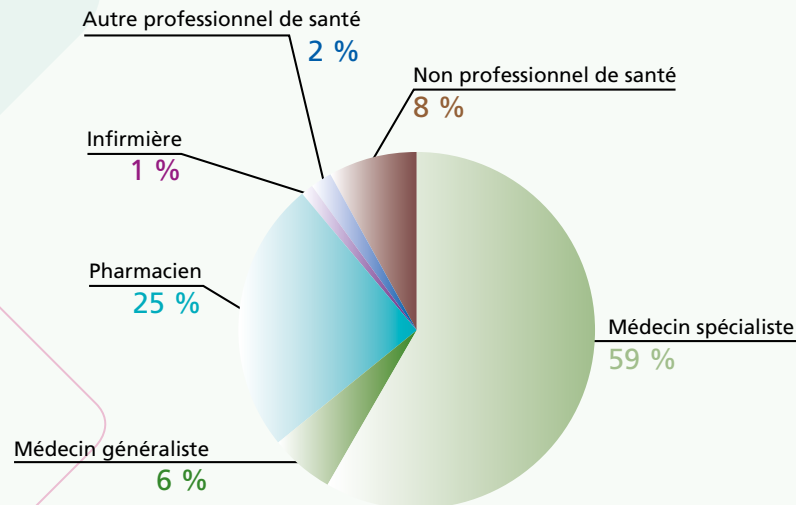
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

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

Au cours du 1^{er} trimestre 2017, **15 500 signalements (nouveaux et suivis) ont été rapportés aux CRPV** et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

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

(1^{er} janvier – 31 mars 2017)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de 65 % des signalements aux CRPV. Les pharmaciens sont à l'origine de 25 % des signalements aux CRPV.
- ▶ Le pourcentage de signalements de patients est en augmentation, ils représentent environ 8 % des déclarations.
- ▶ Approximativement 65 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

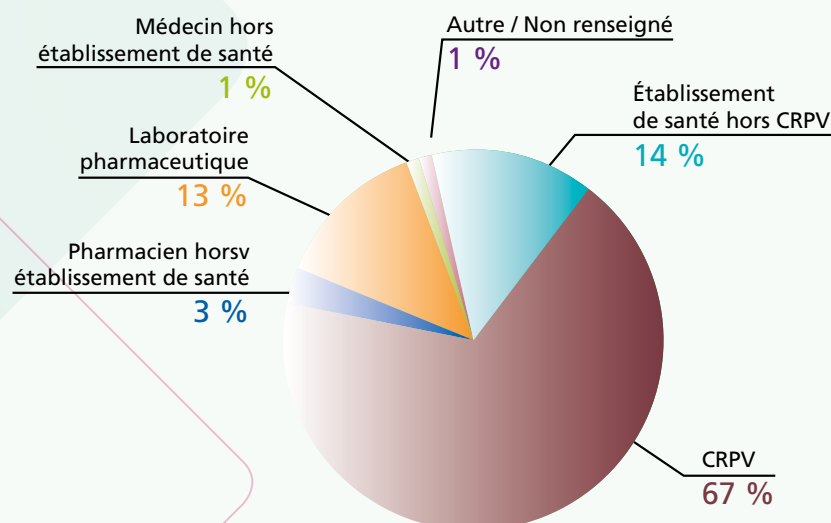
Les erreurs médicamenteuses

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 1^{er} trimestre 2017, **651 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 ?

(1^{er} janvier – 31 mars 2017)



- La majorité des signalements émanent des établissements de santé, essentiellement des CRPV¹, le primo-déclarant n'est alors pas identifié et peut être un médecin, un pharmacien, un infirmier, un patient ou autre. Pour rappel, les signalements d'erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable doivent faire l'objet d'une déclaration auprès du CRPV.
- Environ 80 % des signalements concernent des erreurs avérées. Une erreur est dite avérée lorsqu'elle a résulté 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.

(1) CRPV = centres régionaux de pharmacovigilance.

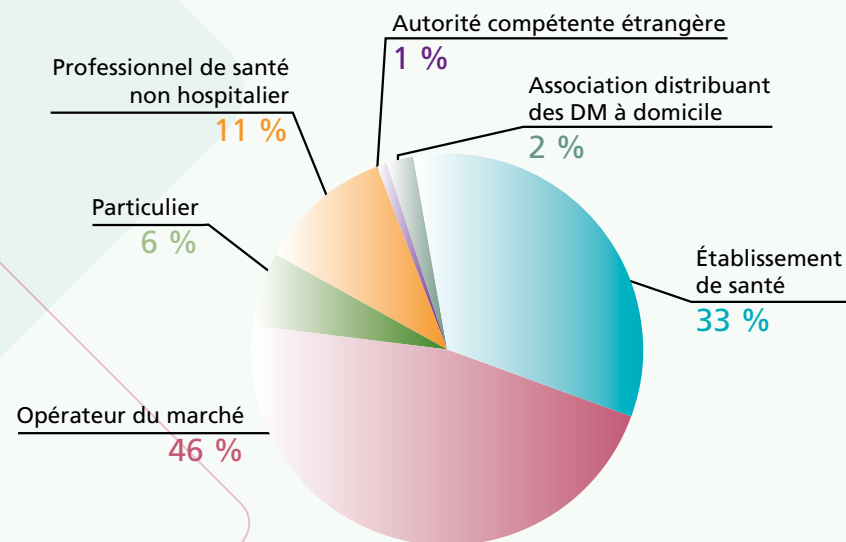
Matériorvigilance et réactovigilance

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 1^{er} trimestre 2017, **4 631 signalements de matériorvigilance** et **352 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

Qui déclare en matériorvigilance ?

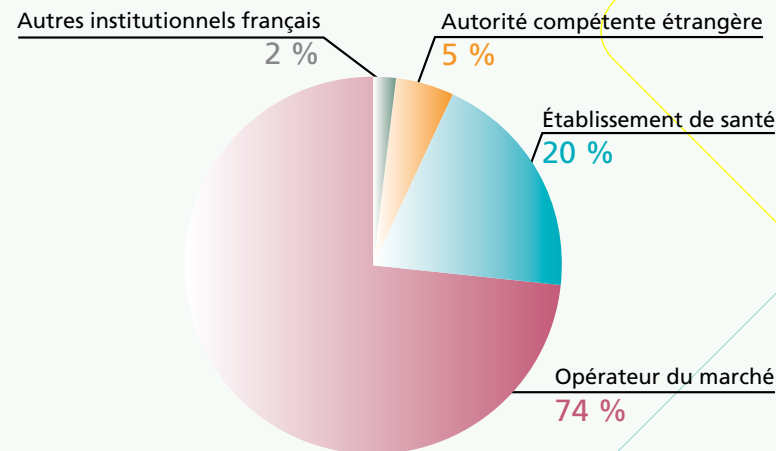
(1^{er} janvier – 31 mars 2017)



- ▶ Environ 30 % des signalements de matériorvigilance proviennent d'établissements de santé, le déclarant est généralement le correspondant local de matériorvigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur...)
- ▶ Le pourcentage de déclarations de particuliers a fortement augmenté (de moins de 1 % à 6 %). Cette augmentation est concomitante de la mise en service du portail des signalements et d'une recrudescence de signalements concernant le dispositif Essure®

Qui déclare en réactovigilance ?

(1^{er} janvier – 31 mars 2017)



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

Les signalements des vigilances en chiffres

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).

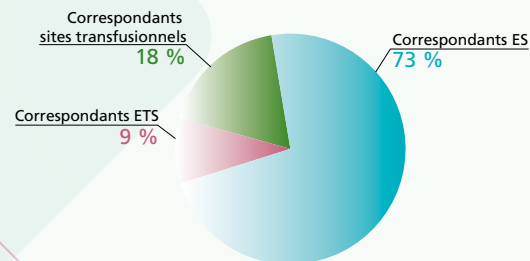
Conformément à l'article R1221-25 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art.5, l'ANSM assure la mise en œuvre de l'hémovigilance. Dans l'exercice de cette mission, elle est destinataire de toute information recueillie lors des différentes étapes de la chaîne transfusionnelle, susceptible de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

Au cours du 1^{er} trimestre 2017, **5 035 nouvelles déclarations ont été rapportées et saisies dans la base nationale d'hémovigilance « e-fit »***.

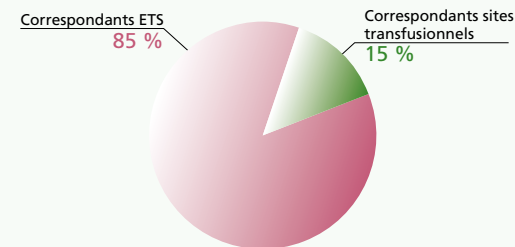
Qui déclare en hémovigilance ?

(1^{er} janvier – 31 mars 2017)

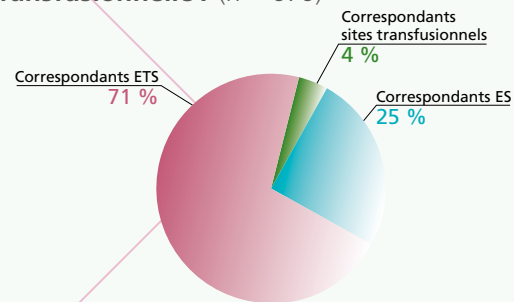
Qui déclare les effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles ? (n = 2 236)



Qui déclare les effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang ? (n = 1 591)

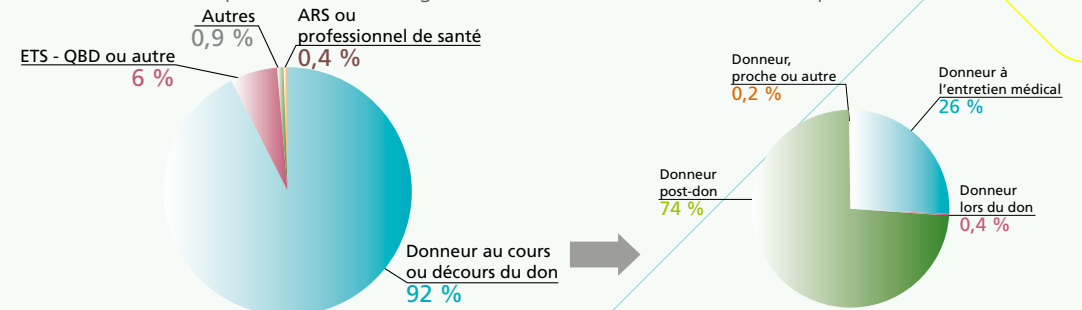


Qui déclare les incidents graves de la chaîne transfusionnelle ? (n = 676)



Qui déclare les informations post-don⁽¹⁾ ? (n = 532)

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



(1) Le décret du 12 septembre 2014 relatif au sang humain définit l'information post-don à l'article R. 1221-23 du Code de la Santé Publique comme « information concernant le donneur ou le don, découverte après un don et susceptible de compromettre la qualité ou la sécurité des produits sanguins issus de ce don ou de dons antérieurs. » et rend obligatoire la télé-déclaration des IPD sur e-FIT, commencée dès octobre 2012.

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, CTSA et ANSM).

Les signalements des vigilances en chiffres