

sommaire

Pharmacovigilance

Bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation et accidents cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques 3

Dompéridone (Motilium®, Peridys® et génériques): nouvelles recommandations d'utilisation visant à minimiser les risques cardiaques 4

Olmésartan et entéropathie sévère 5

Erreurs médicamenteuses

Attention aux confusions de noms 7

Addictovigilance

Usage détourné des médicaments renfermant du dextrométhorphan chez les adolescents et jeunes adultes 10

Matéiovigilance

Défibrillateurs automatisés externes: recommandations de l'ANSM pour sécuriser leur utilisation 11

Réactovigilance

Lecteur de glycémie Accu-Chek Mobile de Roche: Rappel des bonnes pratiques pour une utilisation optimale 13

Édito



Dominique Martin
Directeur général de L'ANSM

Depuis mon arrivée à l'ANSM le 1er septembre dernier, j'ai découvert une maison « riche » en compétences avec un très haut niveau d'expérience et une forte implication de ses agents.

Je suis médecin, spécialisé en psychiatrie. Avec une expérience à la fois clinique de terrain lorsque je travaillais chez Médecins sans Frontière et administrative depuis que j'ai rejoint les autorités sanitaires françaises (Direction générale de la santé, Préfecture de Paris, cabinet de la secrétaire d'état de la ministre de la Santé, Dominique Gillot, ou encore l'ONIAM puis la CNAMTS), j'ai souhaité rejoindre l'ANSM, une institution qui n'a pas d'équivalent dans la sphère sanitaire.

L'ANSM a connu une réorganisation importante et indispensable. L'Agence a besoin d'ajustements mais pas de nouvelles transformations majeures. Je m'inscris donc dans la continuité du mouvement engagé par Dominique Maraninchi et l'équipe dirigeante et tiens à saluer le

courage et l'énergie qu'ils ont su déployer pour effectuer, en si peu de temps, les changements profonds dont l'institution avait besoin.

L'Agence entre désormais dans une phase de consolidation ; nous allons garder les mêmes axes stratégiques : favoriser un accès rapide à l'innovation pour les patients, garantir la sécurité des produits de santé, informer de façon transparente sur les décisions, renforcer la stratégie et l'engagement de l'Agence à l'échelle européenne et internationale et poursuivre et renforcer la modernisation de l'Agence.

Pour permettre cette stabilisation, je vais porter une attention particulière aux vigilances et à l'expertise scientifique indépendante.

La démarche de renforcement de la surveillance des produits de santé sera bien sûr poursuivie.

L'agence bénéficie aujourd'hui d'un système de vigilance pour chaque produit de santé entrant dans son champ de compétence. La démarche de consolidation de ces différentes vigilances sera en partie basée sur l'appui aux réseaux régionaux et de correspondants locaux. Elle va également s'appuyer, dans la

ENQUÊTE



**Répondez au questionnaire
sur le bulletin des vigilances**

**Nous avons besoin de votre avis
pour répondre à vos attentes.**

vigilances

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

Édito (suite)

Hémovigilance

Sur-prélèvement de sang total chez les donneurs :
Point sur les données nationales 2013 14

Protocole universel de plaquettes (UPP) et
dysfonctionnements au cours de procédures de
prélèvement de concentré plaquettaire d'aphérese
et de plasma 16

Biovigilance

Séroconversion au virus de l'hépatite E chez des
receveurs rénaux 17

Pharmaco-épidémiologie

L'ANSM finance deux plateformes de pharmaco-
épidémiologie. 18

Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC 19

Les signalements en chiffres

Pharmacovigilance 21

Erreurs médicamenteuses 22

Matérovigilance et réactovigilance 23

Hémovigilance 24

continuité de ce qui a déjà été initié, sur les efforts de sensibilisation des acteurs de santé à l'importance de la déclaration des événements indésirables et de facilitation des démarches de déclarations. L'ANSM participe ainsi aux travaux sur la mise en œuvre d'un portail commun de déclaration pour toutes les vigilances sanitaires, entamés dans le cadre de la Stratégie nationale de santé.

Ce dispositif de surveillance est complété, avec le pôle épidémiologie, par la réalisation d'études qui contribuent à renforcer la surveillance des produits de santé en vie réelle. Dans ce cadre, l'ANSM a renforcé ses liens avec l'Assurance maladie pour la réalisation conjointe des études à partir des données du Système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) auxquelles elle a accès depuis fin 2013.

En tant qu'acteur de santé, les associations de patients et les patients eux-mêmes jouent un rôle primordial dans la surveillance des produits de santé ; Au-delà de la possibilité, pour chacun d'entre eux, de déclarer les effets indésirables, l'Agence les implique de plus en plus dans ses actions et décisions.

Depuis mon arrivée à l'ANSM, j'avoue que le praticien des politiques publiques, que je suis, réalise à quel point le champ est immense et la cause passionnante et concrète puisqu'il s'agit, pour nous tous, d'améliorer et de sécuriser au quotidien, la santé de la population.

Directeur de la publication :

Dominique Martin

Rédactrice en chef : Marie-Laure Veyries

Secrétariat de la rédaction : Isabelle Vernhes
Comité de relecture : Sophie Ardiot, Emilie Alliez, Irène Bidault, Tiphaine Canarelli, Nathalie Dumarçet, Françoise Goebel, Sara Miranda, Céline Mounier, Nathalie Richard, Martin Tribout, Isabelle Vernhes

Ont collaboré à ce numéro : Assia Allalou, Cindy Aubrière, Pascal Auriche, Ophélie Broca, Marie-Anne Courné, François Cuenot, Marianne Deschênes, Dorothée Durand, Laurent Fleury, Evelyne Garrido, Allison Gautier, Najib Hamida, Françoise Haramburu, Sophie Nogaret, Charlotte Pion, Elodie Pouchol, Imad Sandid, Martin Tribout, Violaine Vermillard, Solène Villanova, Rym Youdarene

Bromocriptine utilisée dans l'inhibition de la lactation et accidents cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques

La bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg inhibition de la lactation et générique) est utilisée dans la prévention ou l'inhibition de la lactation pour raison médicale dans le post-partum immédiat et dans le post-partum tardif. Ce dérivé ergoté, agoniste dopaminergique inhibe la lactation en bloquant la synthèse de prolactine, hormone principale impliquée dans le processus de lactation.

En France, deux enquêtes successives de pharmacovigilance concernant l'utilisation de la bromocriptine dans cette indication ont été menées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Elles ont mis en évidence, en dépit du renforcement des informations concernant ces risques dans les autorisations de mise sur le marché (AMM), plusieurs cas graves voire fatals d'accidents cardio-vasculaires, neurologiques ou psychiatriques. Une utilisation non conforme à l'AMM était rapportée dans près de deux tiers de ces cas.

A l'issue d'un travail de réévaluation, initié par l'ANSM en 2012, et devant le risque d'effets indésirables graves encouru par des femmes en bonne santé utilisant de la bromocriptine pour arrêter un processus physiologique, l'ANSM a considéré qu'il était de l'intérêt de l'Union Européenne de réévaluer le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine dans l'inhibition de la lactation. Il est à noter que, suite à de nombreux effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques rapportés aux USA et au Canada, la bromocriptine a déjà été retirée du marché dans cette indication dans ces deux pays.

Au vu des éléments apportés par la France et des données fournies par cinq laboratoires commercialisant la bromocriptine en Europe, le Comité

européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC¹) a reconnu le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, neurovasculaires et psychiatriques, rares mais graves. Cependant, la période du post-partum étant elle-même une période à risque et le nombre de cas rapportés étant faible au vu de l'exposition, le PRAC a voté le maintien de l'AMM de la bromocriptine dans cette indication à la condition d'un renforcement et d'une harmonisation de l'ensemble des AMM européennes tendant à se rapprocher de l'information des AMM françaises. Ainsi, l'utilisation de la bromocriptine a été limitée aux situations dans le post-partum où la lactation doit être inhibée pour raisons médicales (interruption médicale de grossesse, enfant mort-né, infection VIH de la mère...). Par ailleurs, les contre-indications chez les personnes présentant des troubles cardiovasculaires ou psychiatriques ainsi que les précautions d'emploi sont renforcées pour sensibiliser les patientes et les médecins à la potentielle survenue de ces effets secondaires et inciter à leur surveillance.

Ces modifications prendront effet en France à la fin de l'année 2014.

Martin TRIBOUT

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ Point d'information et Questions/Réponses - Bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation ([25/07/2013](#))
- ▶ Retour d'information du PRAC de [juillet 2014](#)

1. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Dompéridone (Motilium[®], Peridys[®] et génériques): nouvelles recommandations d'utilisation visant à minimiser les risques cardiaques

La dompéridone est un antiémétique antagoniste dopaminergique autorisée en France depuis 1980. En février 2013, l'Agence européenne des médicaments a initié, à la demande de la Belgique, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de dompéridone en raison de son profil de sécurité cardiovasculaire. En effet des cas d'effets indésirables cardiaques en lien avec le risque d'allongement de l'intervalle QT lié à la dompéridone, ont continués à être rapportés malgré le renforcement de l'information des autorisations de mise sur le marché (AMM) concernant ce risque, suite notamment aux recommandations du groupe européen de pharmacovigilance en 2011. La France était rapporteur, c'est-à-dire qu'elle a réalisé l'évaluation de ce dossier au niveau européen, en collaboration avec la Belgique, état co-rapporteur. Des informations sur l'état d'avancement de cette évaluation ont été régulièrement mises en ligne sur le site de l'ANSM accompagnées de mises en garde et de recommandations aux prescripteurs.

Cette réévaluation, qui s'est achevée en juillet 2014, a confirmé le risque d'effets indésirables cardiaques graves associés à l'utilisation de dompéridone, notamment un allongement de l'intervalle QT, des torsades de pointes, une arythmie ventriculaire grave, voire une mort subite. Le risque est plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez ceux traités par une dose quotidienne de plus de 30 mg, ou en cas de prise concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4. Au vu des données disponibles, le rapport bénéfice/risque de la dompéridone reste positif sous réserve de restreindre l'indication, la dose et la durée de traitement:

- ◆ l'indication est limitée au « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements »

- ◆ les nouvelles posologies recommandées sont:

- pour les adultes et adolescents à partir de 12 ans et de 35 kg : 10 mg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 30 mg,
- pour les nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents de moins de 35 kg : 0,25 mg/kg jusqu'à 3 fois par jour, la dose quotidienne maximale étant de 0,75 mg/kg

- ◆ la durée du traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine.

De plus, les médicaments contenant de la dompéridone sont désormais contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, en cas d'affections qui allongent ou qui pourraient affecter la conduction cardiaque, en cas d'affections cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive, ainsi qu'en cas de prise concomitante de médicaments qui allongent l'intervalle QT ou d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4.

Violaine VERMILLARD

Pour plus d'information, vous pouvez consulter:

▶ [Dossier dompéridone](#)

Olmésartan et entéropathie sévère

L'olmésartan appartient à la classe des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) et est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. En France, il est commercialisé seul (Alteis® et Olmetec®) et en association avec l'hydrochlorothiazide (Alteisduo® et CoOlmetec®) ou l'amlodipine (Axeler® et Sevikar®).

Suite à la publication de 22 cas graves d'entéropathies rapportés chez des patients traités par l'olmésartan aux Etats-Unis, la Food & Drug Administration (FDA) a diffusé en juillet 2013 une information de sécurité sur ce risque et a modifié les autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités contenant de l'olmésartan.

En France, l'ANSM a diffusé un point d'information en juillet 2013 et procédé à une évaluation de ce risque. Des cas d'entéropathies sévères se traduisant par une diarrhée chronique avec perte de poids, ou encore des vomissements, une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, une hypokaliémie voire une acidose métabolique, et pouvant entraîner une hospitalisation prolongée, ont été notifiés. L'entéropathie peut survenir plusieurs mois ou plusieurs années après le début du traitement et une récurrence des symptômes peut être observée lors de la réintroduction de l'olmésartan. Une étude réalisée par la Caisse nationale d'assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a montré une association entre olmésartan et hospitalisation pour entéropathie. Une étude complémentaire sur l'ensemble des ARA II réalisée également par la CNAMTS à la demande de l'ANSM a permis de confirmer que le risque est supérieur avec l'olmésartan.

Afin d'informer les professionnels de santé sur ce risque, les conclusions du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)¹, publiées sur le site

internet de l'ANSM, ont été complétées par la diffusion de plusieurs points d'information. Une lettre a également été envoyée en juillet 2014 par les laboratoires titulaires des AMM aux professionnels de santé concernés en accord avec l'ANSM. Les AMM des spécialités contenant de l'olmésartan sont en cours de mise à jour afin de prendre en compte ce risque.

Il est recommandé, en cas de signes évocateurs d'entéropathie, de considérer l'arrêt du traitement par olmésartan, particulièrement en l'absence d'étiologie pouvant être à l'origine de ces symptômes, de le substituer par un autre antihypertenseur si besoin et de solliciter l'avis d'un gastro-entérologue particulièrement en cas de persistance des symptômes. L'arrêt du traitement par olmésartan permet habituellement une amélioration des signes cliniques.

Solène VILLANOVA

Françoise HARAMBURU (CRPV DE BORDEAUX)

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ Point d'information et lettre aux professionnels de santé - Spécialités à base d'olmésartan : rappel concernant le risque très rare de survenue d'entéropathies graves ([15/07/2014](#))
- ▶ Point d'information - Cas graves d'entéropathies associés avec l'olmésartan médoxomil ([12/07/2013](#))
- ▶ Compte rendu du CTPV du [10 septembre 2013](#)
- ▶ Compte-rendu du CTPV du [15 avril 2014](#)

pharmacovigilance@ansm.sante.fr

1. Réunions de septembre 2013 et avril 2014

Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Hormone de croissance synthétique (somatropine):** suivi de la tolérance à long terme de ces médicaments ([29/10/2014](#))
- ▶ **Hexafluorure de soufre (SonoVue®):** modification des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi chez les patients avec une pathologie cardiovasculaire instable ([17/10/2014](#))
- ▶ **Céfépime:** rappel des risques de réactions graves lors du non respect des posologies recommandées notamment en cas de d'insuffisance rénale ([01/10/2014](#))
- ▶ **Josamycine (Josacine®) granulés pour suspension buvable:** changements de présentations de la spécialité pour promouvoir le bon usage ([29/09/2014](#))
- ▶ **Meningitec®, suspension injectable en seringue préremplie:** retrait de lots à titre de précaution ([26/09/2014](#))
- ▶ **Interférons bêta dans le traitement de la sclérose en plaques:** risque de microangiopathie thrombotique et de syndrome néphrotique ([08/09/2014](#))
- ▶ **Denosumab (Prolia®, Xgeva®):** nouvelles informations pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie ([02/09/2014](#))
- ▶ **Dantrium® intraveineux, lyophilisat pour préparation injectable:** modification du conditionnement pour réduire le risque lors de l'administration ([27/08/2014](#))
- ▶ **Bouteilles de 2 litres d'oxygène médicinal Air Products 200 bar:** risque d'erreur médicamenteuse - attention à la sélection du débit d'oxygène délivré ([25/08/2014](#))
- ▶ **Kétoprofène gel (Kétum®, génériques):** rappel du risque et des mesures visant à réduire le risque de photosensibilité ([13/08/2014](#))
- ▶ **Caustinerf® Arsenical et Yranicid® Arsenical, pâtes pour usage dentaire (Lidocaïne/éphédrine/anhydride arsénieux):** retrait de l'autorisation de mise sur le marché en raison des risques liés à l'arsenic ([11/08/2014](#))
- ▶ **Ofatumumab (Arzerra®):** rappel sur le risque de survenue de réactions graves et d'évolution fatale liées à la perfusion ([30/07/2014](#))
- ▶ **Etifoxine (Stresam®):** modification de l'AMM: libellé d'indication, données de pharmacovigilance et de pharmacodynamie en raison de la survenue d'effets indésirables d'incidence très faible mais pouvant être graves ([28/07/2014](#))

Attention aux confusions de noms

Les confusions ou risque de confusion entre noms de médicaments ou entre noms de médicaments et compléments alimentaires ou dispositifs médicaux (voir tableau page suivante), font l'objet de signalements auprès de l'ANSM. Ces confusions peuvent s'accompagner d'effets indésirables, parfois graves.

L'ANSM souhaite notamment attirer l'attention sur les risques de confusions suivants :

◆ Tazocilline® (pipéracilline - tazobactam) et ses génériques

La spécialité Tazocilline® contient de la pipéracilline et du tazobactam. La similitude de nom entre le médicament princeps (Tazocilline®) et l'un de ses principes actifs, le tazobactam, a conduit à calculer par erreur la quantité à administrer à partir de la quantité du tazobactam (principe actif mineur) au lieu de la pipéracilline (principe actif majeur).

Exemple concernant Tazocilline® 4 g/0,5 g, poudre pour solution pour perfusion : Un médecin prescrit pour un enfant de 10 kg : Tazocilline® 800 mg toutes les 6 heures.

En se basant sur la quantité de tazobactam contenu dans la spécialité Tazocilline® (4 g de pipéracilline / 0,5 g de tazobactam), 800 mg de tazobactam et donc 6 400 mg de pipéracilline soit 8 fois la dose prescrite ont été administrés.

◆ Prostine VR® / Prostine E2®

La spécialité Prostine VR®, dont la substance active est l'alprostadil, est indiquée dans le maintien temporaire de la perméabilité du canal artériel alors que la spécialité Prostine E2®, dont la substance active est la dinoprostone, est indiquée dans le déclenchement de l'accouchement à terme.

◆ Confusions entre dénominations communes (DCI)

Des confusions entre des dénominations communes sont également rapportées. Il s'agit par exemple de confusion entre CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE et CLONAZEPAM, entre DOBUTAMINE et DOPAMINE, entre LEVOFLOXACINE et LEVETIRACETAM ou entre les dénominations des médicaments appartenant à la classe des céphalosporines (ex : CEFOTAXIME et CEFTAZIDIME).

Une attention particulière est donc nécessaire :

- ◆ lors de la prescription : une écriture claire et lisible permet au pharmacien et au patient d'éviter des erreurs de lecture ;
- ◆ lors de la dispensation : une vigilance accrue lors de l'analyse de l'ordonnance et de la sélection des médicaments permet d'éviter les erreurs ;
- ◆ lors du stockage des médicaments : lorsque cela est possible, prendre en compte le risque de confusion des médicaments ayant un nom de spécialité ou une DCI proches.

Rym YODARENE
Dorothee DURAND

erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

Autres actualités sur les erreurs médicamenteuses

- ▶ **Noradrénaline Renaudin** : recommandation relative au bon usage suite à la mise à disposition de spécialités injectables pré-diluées en flacons verres ([22/10/14](#))
- ▶ **Mise à disposition de Factane® 200 UI/mL (Facteur VIII de coagulation humain)** : risques liés à la nouvelle concentration ([7/10/14](#))
- ▶ **Bouteilles de 2 litres d'oxygène médicinal Air Products 200 bar** : risque d'erreur médicamenteuse - attention à la sélection du débit d'oxygène délivré ([25/08/2014](#))
- ▶ **Josamycine (Josacine®) granulés pour suspension buvable** : changements de présentations de la spécialité pour promouvoir le bon usage ([29/09/2014](#))
- ▶ **Erreurs médicamenteuses liées aux dispositifs transdermiques (patches)** : connaître les risques pour mieux les éviter et les minimiser - Poster scientifique ([01/10/2014](#))
- ▶ **Erreurs médicamenteuses liées aux conditionnements sous forme unidose** : attention, une unidose peut en cacher une autre - Poster scientifique ([01/10/2014](#))

Ensemble des confusions déclarées depuis mars 2005 (les confusions rapportées depuis 31 décembre 2012 sont surlignées)

- ▶ ABILIFY® et ALIBI®
- ▶ **ACTISKENAN® et SKENAN®**
- ▶ **ADANCOR® et ANDROCUR®**
- ▶ ADRENALINE® et NORADRENALINE®
(confusion entre DCI)
- ▶ ADVILTAB® et ADVILCAPS®
- ▶ AIROMIR® et INNOVAIR®
- ▶ **AMIODARONE® et AMLODIPINE**
- ▶ AMYCOR® et CLAMYCOR®
- ▶ **AMYCOR® et OMACOR®**
- ▶ ANGELIQ® et ARKOGELULES ANGELIQUE®
- ▶ ANSATIPINE® et ASASANTINE L.P®
- ▶ ARGANOVA® et ORGARAN®
- ▶ **ATARAX® et AGYRAX®**
- ▶ ATARAX® et AZANTAC®
- ▶ AVANDAMET® et AVODART®
- ▶ **AZILECT® et ARICEPT®**
- ▶ BRISTOPEN® et BRISTAMOX®
- ▶ CALTRATE et CALCIPRAT
- ▶ **CARTREX® et CARVEDILOL**
- ▶ **CELIPROLOL et ACEBUTOLOL**
(confusion entre DCI)
- ▶ CIFLOX® et CIBLOR®
- ▶ CITALOPRAM® et CIPRALAN®
- ▶ CLARADOL® et CLARADOL CAFEINE®
- ▶ **CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE et CLONAZEPAM**
(confusion entre DCI)
- ▶ CONTRAMAL® et COLTRAMYL®
- ▶ **COOLMETEC® et OLMETEC®**
- ▶ **COVERSYL® et CORTANCYL®**
- ▶ COVERSYL® et CORVASAL®
- ▶ COZAAR® et HYZAAR®
- ▶ DAFLON® et DAFALGAN®
- ▶ **DEPAKINE® et DEPAMIDE®**
- ▶ DEPAKINE CHRONO® et DEPAKOTE®
- ▶ DUPHASTON® et DUSPATALIN®
- ▶ **DOBUTAMINE et DOPAMINE**
(confusion entre DCI)
- ▶ EPITOMAX® et ZITHROMAX®
- ▶ ESPERAL® et HEPSERA®
- ▶ **EZETROL® et LETROZOLE**
- ▶ FEMIBION® (complément alimentaire)
et PERMIXON®
- ▶ **FERINJECT® et FER MYLAN®, VENOFR®,
FER ACTAVIS®, FER SANDOZ®**
- ▶ FLIXOTIDE® et SERETIDE®
- ▶ **FLUDROCORTISONE et HYDROCORTISONE**
(confusion entre DCI)
- ▶ FORTZAAR®, COZAAR® et HYZAAR®
- ▶ FUMAFER® et FEMARA®
- ▶ GENESERINE® et GENESERVICE® grossesse
(voir bulletin n° 27)
(complément alimentaire)
- ▶ GEVATRAN® et VERATRAN®
- ▶ GYDRELLE® et GYDRELLE PHYTO®
(complément alimentaire)
- ▶ HALDOL DECANOAS® et HALDOL®
5 mg/ml
- ▶ HYPERIUM® et HEPT A MYL®
- ▶ HYPERIUM® et HYPERICUM®
- ▶ **ISOPTO PILOCARPINE®
et ISOPTO-HOMATROPINE®**
- ▶ KIVEXA® et KALETRA®
- ▶ **KREDEX® et ESIDREX®**
- ▶ LAMICTAL® et LAMISIL®
- ▶ LAMICTAL® et LARGACTIL®
- ▶ **LAMOTRIGINE® et LAMISIL®**
- ▶ LAROXYL® et LORAMYC®
- ▶ LEVOFLOXACINE et LEVETIRACETAM
(confusion entre DCI)
- ▶ LEXOMIL® et LAMISIL®
- ▶ LEXOMIL® et TEXODIL®
- ▶ LOGIMAX® et LOGIFLOX®

- ▶ METHOTREXATE® et METEOXANE®
- ▶ METHOTREXATE® et METHYLPREDNISOLONE®
- ▶ MIFLASONE® et MIFLONIL®
- ▶ MIOREL® et MOVICOL®
- ▶ MOCLAMINE® et MODAMIDE®
- ▶ MODANE® et MODAMIDE®
- ▶ MONICOR® et MOVICOL®
- ▶ MONO TILDIEM® et MONOCRIXO®
- ▶ MYDRIATICUM® et HYDRACUR® (complément alimentaire)
- ▶ NEODEX® (médicament en ATU) et NODEX® adultes
- ▶ NIDREL® et NICORANDIL
- ▶ NIFEDIPINE et NITRENDIPINE (confusion entre DCI)
- ▶ NISISCO® et NISIS®
- ▶ NOVATREX® et NOLVADEX®
- ▶ OCTAFIX® et OCTANATE®
- ▶ OCTALBINE® et OCTAGAM®
- ▶ OCTAPLEX® et OCTAGAM®
- ▶ OFLOCET® et ORELOX®
- ▶ OLMETEC® et OMEXEL®
- ▶ OXYCONTIN® et MOSCONTIN®
- ▶ OXYCONTIN® et OXYNORM®
- ▶ PARALYOC® et PROXALYOC® PAROXETINE et FLUOXETINE (confusion entre DCI)

- ▶ POLARAMINE® et POLERY®
- ▶ POLYDEXA® et POLYFRA®
- ▶ PREDNISONNE et PREDNISOLONE (confusion entre DCI)
- ▶ PRETERAX® et REPEVAX®
- ▶ PREVISCAN® et PERMIXON® (2 cas publiés dans la littérature; pas de cas rapporté au Guichet)
- ▶ PREVISCAN® et PRESERVISION®
- ▶ PROSTINE VR® et PROSTINE E2®
- ▶ PROSTINE® et PROSTIGMINE®
- ▶ PRIMPERAN® et PRIMALAN
- ▶ PRITOR® et PRITORPLUS®
- ▶ REFRESH® et RepHesh® (dispositif médical)
- ▶ REMINYL® et AMAREL®
- ▶ RHINOFLUIMUCIL® et RHINOTROPHYL®
- ▶ RIFINAH® et RIFAMPICINE
- ▶ ROTARIX® et REVAXIS®
- ▶ RECTOGESIC® et DUROGESIC®
- ▶ SALBUMOL® et SALBUTAMOL
- ▶ SANDOSTATINE® et SOMATOSTATINE
- ▶ SEDACOLLYRE CETHEXONIUM® et SEDACOLLYRE, collyre®
- ▶ SERETIDE® et SEREVENT®
- ▶ SEROPLEX® et SEROPRAM®
- ▶ SIBELIUM® et SILETTUM®

- ▶ SILODYX® et STILNOX®
- ▶ SPASFON® et STABLON®
- ▶ SUFENTA® et FENTANYL
- ▶ TAHOR® et TAREG®
- ▶ TEMERIT® et TEMESTA®
- ▶ TERALITHE® et TEGRETOL®
- ▶ TOBEX® et TOBRADEX®
- ▶ TIORFAN® et TRIFLUCAN®
- ▶ TRACUTIL® et TRACRIUM®
- ▶ TRAMADOL® et TRANXENE®
- ▶ TRILEPTAL® et TIAPRIDAL®
- ▶ TRIVASTAL® et TRIATEC®
- ▶ TUSSIDANE® et TUSSISEDAL®
- ▶ VALIUM® et VALINOR®
- ▶ VIDEX® et VI-DE®
- ▶ VOGALENE® et VOLTARENE®
- ▶ WYTENS® et WYSTAMM®
- ▶ XATRAL LP® et XARELTO®
- ▶ XELODA® et XELEVIA®
- ▶ ZINNAT® et ZECLAR®
- ▶ ZOVIRAX® et ZITHROMAX®
- ▶ ZYLORIC® et ZYVOXID®
- ▶ Enfin nombreux risques de confusion entre les dénominations communes internationales des céphalosporines.

Usage détourné des médicaments renfermant du dextrométhorphan chez les adolescents et jeunes adultes

Le dextrométhorphan (DXM) est un dérivé morphinique antitussif d'action centrale indiqué chez l'enfant et l'adulte dans le traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation. C'est un antagoniste non compétitif du récepteur au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA).

Présent dans de nombreuses spécialités, il se présente sous différentes formes : sirop, comprimé, gélule, capsule, pastille et sachet-dose.

Délivrés avec ou sans ordonnance, ces médicaments peuvent être utilisés par des adolescents, jeunes adultes ou polytoxicomanes à des fins « récréatives » ou de « défonce ».

Le dernier bilan des cas déclarés réalisé par le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) portant sur la période 2009-2013 a montré que les utilisateurs âgés en moyenne de 21,4 ans et les effets psychoactifs (hallucinogènes, euphorie, etc.) du dextrométhorphan en font une substance potentielle d'initiation à la toxicomanie. En France, le nombre d'abus est en augmentation.

D'autre part, la marge thérapeutique de cette substance est étroite : les hallucinations surviennent à partir d'une dose de 2,5 mg/kg. Dans quelques cas, cependant assez rares, l'usage abusif du dextrométhorphan a conduit à une hospitalisation. Un décès peut survenir à l'occasion de troubles de la conscience, de dépression respiratoire ou d'un syndrome sérotoninergique.

En septembre 2014, les professionnels de santé ont été à nouveau sensibilisés par différentes actions de communication : un flyer (dépliant)¹ et différents courriers de « Mise en garde » diffusés aux médecins, pharmaciens, services de médecine scolaire (collèges et lycées), centres de PMI²/Planning familial et associations de prévention de l'usage de drogues chez les jeunes.

Charlotte PION
Marie-Anne COURNÉ

marie-anne.courne@ansm.sante.fr

Liste des spécialités commercialisées concernées par cette information :

ATUXANE[®], sirop
BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE[®], sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE[®], solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique
CLARIX TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE MEPYRAMINE ADULTES[®], sirop
DEXTROCIDINE[®] 0,3 %, sirop
DEXTROMETHORPHANE ELERTE[®] 1,5 mg/ml, sirop
DEXTUSSIL[®] 0,2 %, sirop
DEXTUSSIL[®] 30 mg/15 ml, sirop en récipient unidose
DRILL TOUX SÈCHE[®] 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE sirop édulcoré au maltitol liquide
DRILL TOUX SÈCHE[®] SANS SUCRE 5 mg/5 ml ENFANTS, sirop édulcoré au maltitol liquide
ERGIX 20 mg TOUX SÈCHE[®], gélule
ERGIX ADULTES TOUX SÈCHE[®], sirop
ERGIX ENFANTS TOUX SECHE[®], sirop
EUPHONYLL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml ADULTES SANS SUCRE[®], sirop édulcoré à la saccharine sodique et au sorbitol
FLUIMUCIL TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 2 mg/ml ADULTES SANS SUCRE[®], sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide
HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE SANS SUCRE[®] 15 mg/5 ml, solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique
HUMEX ADULTES TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE[®], sirop
HUMEX ENFANTS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE[®], sirop
NODEX[®] ADULTES, sirop en récipient unidose
PULMODEXANE[®] 30 mg, comprimé pelliculé
PULMODEXANE[®] 300 mg/100 ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
SURBRONC TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 15 mg/5 ml SANS SUCRE[®], solution buvable en sachet édulcorée à la saccharine sodique
TUSSIDANE[®] 1,5 mg/ml, sirop
TUSSIDANE 1,5 mg/ml SANS SUCRE[®], solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique
TUSSIDANE[®] 30 mg, comprimé pelliculé sécable
TUXIUM[®] 30 mg, capsule
VICKS 0,133 % ADULTES TOUX SECHE MIEL[®], sirop
VICKS TOUX SECHE DEXTROMETHORPHANE 7,33 mg ADULTES MIEL[®], pastille

1. Élaboré par l'Afipa (Association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable) et validé par l'ANSM

2. PMI : protection maternelle et infantile.

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ Point d'information - Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphanes chez les adolescents et jeunes adultes ([26/11/2014](#))

Autres actualités en addictovigilance

- ▶ **Oxycodone**: rappel sur les risques liés à l'utilisation de cet antalgique opioïde de palier III ([30/10/2014](#))
- ▶ **Modification de la durée maximale de prescription des spécialités Méthadone AP-HP, gélule** ([20/10/14](#))
- ▶ **Risques liés à l'utilisation des « poppers »** ([7/10/2014](#))

Défibrillateurs automatisés externes : recommandations de l'ANSM pour sécuriser leur utilisation

Les défibrillateurs automatisés externes (DAE) sont des dispositifs médicaux utilisés lors de situations d'urgence vitale pour réanimer des patients en arrêt cardiorespiratoire en délivrant, lorsque nécessaire, un choc électrique. Depuis le décret n°2007-705 du 4 mai 2007, toute personne est autorisée à utiliser un DAE. Ainsi, ces dernières années, ces dispositifs ont été largement diffusés auprès d'exploitants grand public (particuliers, mairies, établissements scolaires, structures sportives, entreprises).

Dans le cadre de la matérovigilance, il a été mis en évidence que les fabricants ont des difficultés à mettre en œuvre les actions correctives de sécurité en raison, d'une part, de l'absence de traçabilité de ces dispositifs et d'autre part, des lacunes concernant les connaissances des exploitants quant à leurs obligations. Des dispositifs potentiellement non fonctionnels risquent ainsi de rester sur le marché.

Une enquête téléphonique lancée par l'ANSM en avril 2014² auprès de responsables de la gestion des DAE dans certaines structures (mairies, lieux de passage) a confirmé ce constat et montré que l'entretien régulier de ces appareils (contrôle de la batterie, contrôle de la date de péremption des électrodes.) par les exploitants n'est pas toujours réalisé.

Compte tenu de la criticité de ces dispositifs, utilisés uniquement dans des situations d'urgence vitale, il est apparu nécessaire d'informer les exploitants grand public de la nécessité de prendre un certain nombre de précautions pour en assurer une utilisation en toute sécurité. Dans ce contexte, l'ANSM a publié en juillet 2014 des recommandations destinées aux exploitants grand public de DAE leur rappelant, notamment, les principales préconisations à suivre en termes de contrôle, maintenance et conditions de stockage des DAE.

L'ANSM a également pris contact avec les fabricants afin d'étudier les possibilités d'amélioration de la traçabilité de ces dispositifs.

Najib HAMIDA

matérovigilance@ansm.sante.fr

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ Point d'Information - Défibrillateurs automatisés externes « grand public » : Recommandations à suivre par leurs exploitants - ([10/07/2014](#))

Autres actualités en matérovigilance

- ▶ **Morcellement par cœlioscopie pour une ablation chirurgicale de fibromes utérins:** recommandations de l'ANSM ([21/05/2014](#))
- ▶ **Implants mammaires en silicone (hors PIP):** rapport d'évaluation de l'utilisation en France ([06/05/2014](#))
- ▶ **Bilan des contrôles de qualité des installations de mammographie numérique en 2013** ([09/04/2014](#))
- ▶ **L'ANSM publie les injonctions et sanctions financières prononcées à l'encontre des opérateurs** ([31/03/2014](#))

1. Actions proposées par les fabricants suite à l'identification d'un risque potentiel lié à l'utilisation de l'appareil
2. Enquête menée du 14/04/2014 au 16/05/2014 par un Institut d'études auprès de 101 mairies et 100 lieux de passage (gares SNCF, centres commerciaux, banques, ...).

Lecteur de glycémie Accu-Chek Mobile de Roche : rappel des bonnes pratiques pour une utilisation optimale

Le lecteur de glycémie est un dispositif d'autodiagnostic qui permet aux diabétiques d'évaluer pluri-quotidiennement leur taux de glucose dans le sang et d'adapter leur traitement en conséquence. L'obtention d'un résultat erroné peut avoir des conséquences graves pour le patient.

La qualité des résultats obtenus dépend de la fiabilité du matériel utilisé, de son entretien et des conditions de son utilisation, d'où l'importance de fournir aux utilisateurs des protocoles détaillés.

Dans le cadre de ses missions de vigilance, l'ANSM a observé, fin 2013, une augmentation des résultats fortement surestimés liés à l'utilisation des lecteurs de glycémie Accu-Chek Mobile de Roche. Les investigations demandées au fabricant n'ont pas mis en évidence de dysfonctionnement du dispositif mais ont montré que des résultats pouvaient être surestimés si les patients écrasaient la goutte de sang sur la bandelette lors de l'étape de dépôt du prélèvement. En accord avec l'ANSM, le fabricant a alors inséré une note d'information dans tous les kits mis sur le marché en France à partir de fin 2013. En parallèle, des fiches générales de bonnes pratiques ont été remises aux soignants, pharmaciens et patients et diffusées à l'occasion de différents congrès.

Ce sujet a également été porté au niveau européen. À la demande du groupe de travail traitant de la vigilance des dispositifs médicaux et assurant

une coordination entre les différents pays, le fabricant a étendu son action à l'ensemble des pays européens :

- ◆ un courrier d'information a été diffusé aux pharmaciens d'officine et aux professionnels de santé des unités d'éducation en mai 2014 ;
- ◆ des documents d'information ont été diffusés rappelant les notions indispensables telles que :
 - se laver les mains à l'eau tiède et au savon puis les rincer ; se sécher soigneusement les mains avant de se piquer le doigt,
 - obtenir une goutte de sang bien perlée et l'appliquer délicatement au centre de la zone réactive, immédiatement après l'avoir obtenue,
 - ne pas appuyer sur la zone réactive mais l'effleurer,
 - lorsque le bip sonore retentit ou que le message - mesure en cours - apparaît, le doigt doit déjà avoir été retiré de la zone réactive.

Depuis ces mesures, une normalisation du nombre de signalements est constatée. La surveillance des signalements est toutefois maintenue dans l'ensemble des pays européens.

Sophie NOGARET
Marianne DESCHÊNES

reactovigilance@ansm.sante.fr

Sur-prélèvement de sang total chez les donneurs : point sur les données nationales 2013

Les sur-prélèvements de sang total sont des incidents survenant lors du don de sang définis par un prélèvement supérieur à 500 mL ou supérieur à 13 % du volume sanguin total (VST). Ils peuvent exposer le donneur de sang à un effet indésirable donneur (EID) et sont le plus souvent déclarés *via* des fiches spécifiques des incidents graves (FIG) documentées par le correspondant de l'établissement dans lequel a eu lieu le don.

Une analyse descriptive des 364 FIG déclarées en 2013, réalisée à partir de la base nationale de télé-déclaration e-FIT, a mis en évidence une répartition de ces incidents en 4 catégories :

- ◆ **volumes compris entre 420 et 500 mL et supérieurs à 13 % du VST** (38 % des déclarations) : les donneurs sont presque exclusivement de sexe féminin et déclarent peser entre 50 et 55 kg ;
- ◆ **volumes compris entre 501 et 525 mL** (3 % des déclarations) : les donneurs sont en grande majorité de sexe féminin et déclarent peser entre 50 et 56 kg (à l'exception d'un donneur pesant 90 Kg) ;
- ◆ **volumes compris entre 526 et 550 mL** (3 % des déclarations) : les donneurs sont en majorité de sexe masculin et déclarent peser entre 55 et 94 kg ;
- ◆ **volumes supérieurs à 550 mL** (56 % des déclarations) : les donneurs sont le plus souvent de sexe masculin et déclarent peser entre 51 et 130 kg.

Au total, 14 EID, répartis dans ces 4 catégories, ont été associés aux 364 sur-prélèvements de sang total.

L'analyse des causes et/ou facteurs contributifs à la survenue de l'incident déterminés dans les déclarations a permis d'identifier :

- ◆ **pour les volumes inférieurs à 500 mL mais supérieurs à 13 % du VST :**
 - inadéquation du volume prescrit par le médecin ou programmé par l'Infirmière ou les 2,
 - absence de pesée des donneurs notamment des donneuses de 50-55 kg,
 - imprécision de la tare des poches,
 - variabilité d'interprétation du seuil de la norme 13 % du VST ;
- ◆ **pour les volumes supérieurs à 500 mL :**
 - chargement non maîtrisé des batteries des agitateurs de prélèvements,
 - inadaptation de l'emplacement des lits de prélèvement en collecte mobile entraînant des mouvements qui perturbent le fonctionnement de l'agitateur-limiteur de prélèvement,
 - défaut de montage des poches/tubulures sur l'agitateur.

Une analyse de risque sera nécessaire pour évaluer le rôle de ces différents facteurs contributifs, identifier les causes racines et mettre en place les mesures correctives adaptées.

Imad SANDID
Equipe PRODUITS SANGUINS LABILES

Pour plus d'information :

- ▶ Sur-prélèvement des donneurs en sang total - Congrès SFVTT - Nov 2014 ([poster](#))

Autres actualités en hémovigilance

- ▶ Cellule d'aide à la décision - Congrès SFVTT - Nov 2014 ([poster](#))
- ▶ Effets indésirables graves survenant chez les donneurs de sang - Congrès SFVTT - Nov 2014 ([poster](#))
- ▶ Application E-fit de déclaration en hémovigilance - Congrès SFVTT - Nov 2014 ([poster](#))
- ▶ Coordination hémovigilance-réactovigilance au niveau national - Congrès SFVTT - Nov 2014 ([poster](#))
- ▶ Coordination hémovigilance-matériorvigilance au niveau national - Congrès SFVTT - Nov 2014 ([poster](#))

Protocole universel de plaquettes (UPP) et dysfonctionnements au cours de procédures de prélèvement de concentré plaquettaire d'aphérèse et de plasma

Le protocole universel de plaquettes (UPP¹) permet la collecte de concentrés plaquettaires d'aphérèse (CPA) déleucocytés suspendus en solution additive ou dans du plasma anticoagulé. Ce nouveau protocole vise à améliorer à la fois la qualité du CPA et la tolérance des donneurs.

La particularité du protocole UPP réside dans l'existence d'une étape appelée « Super Surge » au niveau du dernier cycle. Durant chaque cycle les plaquettes sont recueillies dans la poche à air/plaquettes intermédiaires, excepté lors du dernier cycle où elles sont réacheminées vers le bol, permettant de créer une couche plaquettaire plus importante. Le système recueille ensuite cette couche dans un faible volume de plasma afin d'obtenir le concentré plaquettaire.

Plusieurs **déclarations d'hémovigilance et/ou matérovigilance** ont été reçues portant sur des dysfonctionnements au cours de prélèvements utilisant le protocole UPP sur la machine MCS+, avec des effets indésirables chez le donneur (léger malaise vagal, paresthésies péribuccales importantes...). Les premières investigations n'avaient pas mis en évidence de dysfonctionnement du séparateur et la cause humaine avait été retenue comme étant la plus probable. Des recommandations de bonne utilisation ont été diffusées aux sites de prélèvement ayant déployé ce protocole.

Les investigations complémentaires ont montré une possible perturbation du signal optique occasionnée par la présence de mousse produite au cours du réacheminement des plaquettes vers le bol, interprétée à tort par le logiciel comme étant la couche plaquettaire et entraînant un retour de l'ensemble du contenu du dispositif au donneur, hormis le produit plasmatique.

Le fabricant a proposé une première correction qui a consisté à modifier le réglage pilotant la réintroduction du plasma riche en plaquettes (PRP) dans le bol sans acheminement d'air. La survenue d'un nouvel incident a déclenché plusieurs réunions entre l'ANSM, le fabricant et les utilisateurs. Le fabricant a proposé un second paramétrage du logiciel permettant d'éviter le retour automatique du contenu du bol. L'ensemble des machines MCS + programmées avec ce protocole ont été re-paramétrées. Une solution à long terme consistant en la modification du logiciel est annoncée pour 2015.

Ce dysfonctionnement remonté *via* l'hémovigilance et la matérovigilance française n'a pas fait l'objet de déclarations de la part des autres pays recourant à ce protocole.

Assia ALLALOU
Elodie POUCHOL

elodie.pouchol@ansm.sante.fr

1. Universal Platelet Protocol

Séroconversion au virus de l'hépatite E chez des receveurs rénaux

L'ANSM a été destinataire de deux déclarations de biovigilance en 2014 relatives à une séroconversion pour le virus de l'hépatite E (VHE) chez des receveurs de reins.

Une déclaration concerne une infection diagnostiquée en mai 2014 chez un receveur transplanté en août 2013. L'enquête sur le mode de transmission a également inclus une enquête transfusionnelle, le patient ayant été transfusé de deux culots globulaires en post-greffe rénale. Les éléments suivants ont permis de considérer l'imputabilité de la transmission de l'hépatite E par les greffons rénaux comme certaine : la sérologie VHE positive chez le donneur, l'enquête transfusionnelle négative, la virémie détectable chez le receveur du greffon controlatéral et l'homologie de séquence entre la souche virale infectant les deux receveurs et celle détectée chez le donneur d'organes.

L'autre déclaration concerne une infection diagnostiquée en décembre 2013 suite à une altération de la fonction hépatique chez un receveur greffé en juin 2009. Les investigations consécutives chez le receveur du rein controlatéral qui présentait également une altération de la fonction hépatique ont mis en évidence une infection par VHE. Les échantillothèques disponibles n'ont pas permis de dater précisément les deux séroconversions. Les recherches effectuées chez le receveur du foie issu du même prélèvement multi-organes n'ont pas mis en évidence d'infection par le VHE (PCR sérique et sérologies IgG/IgM négatives). Il semble, à ce stade des investigations, que l'infection à VHE des deux receveurs de reins ne soit pas en lien avec le donneur dont les résultats sérologiques étaient négatifs. Néanmoins, des investigations complémentaires : comparaison génotypique des souches des deux receveurs et analyse complémentaire du sérum du donneur d'organes, sont en cours.

La littérature scientifique concernant le VHE et les transplantations d'organes et de tissus est peu abondante. Un cas publié¹ de receveur de foie ayant développé une infection VHE dont l'imputabilité de la transplantation a été confirmée, ajouté à ces cas explorés et documentés témoigne de la transmission possible par un organe.

Dans le cadre de la prise en charge des greffés, la perturbation des bilans hépatiques est le plus souvent reliée à la iatrogénie médicamenteuse. L'hypothèse d'une infection à VHE n'est pas toujours explorée et le diagnostic de cette infection est probablement sous-estimé.

Par ailleurs, la difficulté pour disposer d'une échantillothèque exploitable (donneur et receveur) rend délicates les investigations ultérieures. Une réflexion plus globale sur cette problématique pourrait être utile au vu de la séroprévalence dans la population générale (4,5 % des 6-49 ans²), afin de mettre en œuvre, le cas échéant, des traitements précoces³. Néanmoins, en cas de perturbation hépatique chronique, l'hypothèse d'une infection à VHE doit être recherchée.

Ophélie BROCA

biovigilance@ansm.sante.fr

À noter : un point de situation sur les cas de transmissions VHE par les produits issus du corps humains (produits sanguins labiles, médicaments dérivés du sang et organes) survenus en France a fait l'objet d'une présentation à Londres les 28 et 29 octobre derniers à l'EMA dans le cadre du *Workshop on Viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus*.

1. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, Berg T, Hofmann J. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):500-2.

2. Agnès Lepoutre (a.lepoutre@invs.sante.fr), Denise Antona, Laure Fonteneau, Fangqin Halftermeyer-Zhou, Claire Baudon, Frédérique Dorléans, Yann Le Strat, Daniel Lévy-Bruhl. Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010. *Bull Epidémiol Hebd*. 2013;(41-42):526-34. http://www.invs.sante.fr/beh/2013/41-42/2013_41-42_1.html

3. Kamar N1, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, Radenne S, Coilly A, Garrigue V, D'Alteroche L, Buchler M, Couzi L, Lebray P, Dharancy S, Minello A, Hourmant M, Roque-Afonso AM, Abravanel F, Pol S, Rostaing L, Mallet V. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1111-20.

L'ANSM finance deux plateformes de pharmaco-épidémiologie

Pour améliorer la vision globale du profil de sécurité des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) en vie réelle, l'ANSM a développé, en complément des systèmes traditionnels de vigilance et de recherche active de signaux, une approche de pharmaco-épidémiologie. Dans cette optique, l'ANSM qui a réglementairement accès aux données du SNIIRAM-PMSI¹, met en œuvre un partenariat avec la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) pour la réalisation conjointe d'études sur la sécurité des produits de santé.

Cependant, pour renforcer la réalisation d'études sur la sécurité d'emploi des produits de santé en France, le Conseil d'administration de l'ANSM a approuvé l'inscription de crédits pour le financement de projets, comme cela a été souligné par deux rapports remis à la Ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, afin d'établir des collaborations encore plus étroites avec des équipes de recherche académiques. Dans ce contexte, l'ANSM a organisé en 2014 un appel à candidatures pour sélectionner et financer des plateformes indépendantes de l'industrie, ayant les capacités scientifiques, techniques et cliniques de conduire des études pharmaco-épidémiologiques sur les bases de données françaises en santé et les très grandes cohortes nationales pour documenter l'usage des produits de santé en vie réelle et évaluer leur sécurité d'emploi.

A l'issue de l'audition des 7 candidats et sur proposition d'un jury, le Directeur général de l'ANSM a décidé de financer 2 plateformes coordonnées respectivement par le CHU de Rennes et l'Université de Bordeaux.

Le financement de ces plateformes permettra de poursuivre la dynamique initiée par l'ANSM et renforcer la réalisation d'études sur la sécurité des produits de santé en France. Les travaux des plateformes seront coordonnés par l'ANSM et les programmes d'études définis annuellement avec l'ANSM pour répondre à ses priorités en matière de sécurité d'emploi et d'évaluation des usages des produits de santé. Ces programmes d'étude pourront

inclure des volets de pharmaco-économie ; les plateformes contribueront également au renforcement de l'enseignement et de la formation en pharmaco-épidémiologie.

François CUENOT
Laurent FLEURY

appelprojets@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter :

- ▶ Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France (16/09/13)
- ▶ Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé (03/10/13)

Autres actualités en pharmaco-épidémiologie

- ▶ Impact de la modification récente des méthodes de contraception en France sur la survenue d'embolies pulmonaires chez les femmes de 15 à 49 ans (7/11/2014)
- ▶ Estimate of the number of venous thromboembolisms and related-deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France - International Society for Pharmaco Epidemiology - Octobre 2014 (poster)
- ▶ The use of oral isotretinoin in France: assesment of appropriate use as a second line treatment - International Society for Pharmaco Epidemiology - Octobre 2014 (poster)
- ▶ Compliance with pregnancy prevention recommendations in 7,663 french women of childbearing age exposed to acitretin- International Society for Pharmaco Epidemiology - Octobre 2014 (poster)

1. SNIIRAM: Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie - PMSI : Programme de médication du système d'information

Dernières recommandations du PRAC¹

- ▶ **Ivabradine (Procoralan® et Corlentor®)**: nouvelles contre-indications et nouvelles précautions d'emploi afin de réduire le risque cardiaque, notamment d'infarctus du myocarde et de bradycardie (Réunions du 3 au 6 novembre et du 7 au 10 juillet 2014).
Ces recommandations ont été transmises au Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) qui doit adopter une position finale lors de sa réunion de Novembre 2014.
[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)
- ▶ **Codéine utilisés chez l'enfant dans la toux**: réévaluation du rapport bénéfice/risque. Sollicitation du comité européen pédiatrique (PDCO) et de certaines organisations européennes de professionnels de santé, liste de questions complémentaires adressée aux laboratoires concernés. Nouvel examen en février 2015 (Réunion du 3 au 6 novembre 2014).
- ▶ **Hydroxyzine (Atatraz® et Hydroxyzine Renaudin®)**: réévaluation du rapport bénéfice/risque (France et Hongrie désignées rapporteur et co-rapporteur). Liste de questions complémentaires adressée aux laboratoires concernés. Nouvel examen en février 2015 (Réunion du 3 au 6 novembre 2014).
- ▶ **Dimethyl fumarate (Tecfidera®)**: information des professionnels de santé et des patients de la survenue d'un premier cas fatal de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez une patiente allemande traitée au long cours pour une sclérose en plaques. Evaluation plus approfondie en cours (Réunion du 3 au 6 novembre 2014).
[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)
- ▶ **Facteur VIII Kogenate® Bayer et Helixate® NexGen**: évaluation approfondie du risque de développer des anticorps (Réunion du 3 au 6 novembre 2014).
[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)
- ▶ **Mycophénolate mofétil (Cellcept® et génériques) et acide mycophénolique (Myfortic®)**: risque d'hypogammaglobulinémie et de bronchiectasie. Nouvelles mises en garde et précautions d'emploi (Réunion du 3 au 6 novembre 2014).
- ▶ **Leuproréline Eligard®**: erreurs lors de la reconstitution du produit. Mesures de minimisation du risque en cours d'examen (Réunion du 3 au 6 novembre 2014).
- ▶ **Ponatinib (Iclusig®)**: fin de la réévaluation du rapport bénéfice/risque jugé positif, recommandation de modification du RCP (résumé des caractéristiques du produit) afin d'informer les professionnels de santé sur la dose dépendance du risque thrombogène. Demande d'une étude de sécurité et d'efficacité afin de clarifier l'impact d'une diminution de la dose chez les patients atteints de LMC en phase chronique (Réunions du 6 au 9 octobre 2014 et du 7 au 10 juillet 2014).
Le CHMP a adopté ces recommandations ; elles seront adressées à la Commission européenne qui rendra une décision finale.
[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)
- ▶ **Testostérone** : fin de la réévaluation du rapport bénéfice/risque jugé positif dans ses indications (Réunions du 6 au 9 octobre 2014 et du 7 au 10 juillet 2014).
Cette recommandation sera examinée par le comité de coordination européen (CMD (h)).
[Plus d'information disponible dans les minutes sur le site de l'EMA](#)
- ▶ **Valproate et dérivés (Dépakine® et génériques, Dépakote® et Dépamide®) chez la fille, la femme en âge de procréer et la femme enceinte**: renforcement des restrictions d'utilisation et amélioration de l'information des professionnels de santé et des patientes sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse (voir Bulletin des vigilances n°62) (Réunions du 6 au 9 octobre 2014 et du 7 au 10 juillet 2014).
Ces recommandations seront examinées par le CMD(h).

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

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

- ▶ **Ambroxol (Surbronc® et génériques) et bromhexine (Bisolvon®)** : réévaluation du rapport bénéfice/risque. Listes de questions soumises au comité européen pédiatrique (PDCO) et aux titulaires d'AMM. Nouvel examen en décembre 2014 (Réunion du 8 au 11 septembre 2014).
- ▶ **Agomélatine (Valdoxan®)** : proposition de renforcement des mesures de minimisation de risque : contre-indication chez les patients âgés de 75 ans et plus, clarification des modalités de contrôle de la fonction hépatique, et recommandation de mise en place d'un livret destiné aux patients (Réunion du 8 au 11 septembre 2014).
Le CHMP a considéré qu'il n'était pas justifié de contre-indiquer l'agomélatine chez les patients de 75 ans et plus dans la mesure où il existe déjà une mise en garde. La Commission européenne rendra la décision finale.

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

- ▶ **Bromocriptine 2,5 mg dans l'inhibition de la lactation (Parlodel®, inhibition de la lactation et Bromocriptine Zentiva®, inhibition de la lactation)** : restriction d'indication uniquement dans les situations où l'allaitement doit être arrêté pour raison médicale et renforcement des contre-indications, mises en garde, précautions d'emploi et de l'information destinée aux patients (notice) en raison des effets indésirables cardiovasculaire, neurovasculaire ou psychiatrique rares mais parfois graves. (cf. [pharmacovigilance p3](#)). La France et l'Italie ont toutefois exprimé une opinion minoritaire divergente, considérant le rapport bénéfice/risque de la bromocriptine défavorable (Réunion du 7 au 10 juillet 2014).
Ces recommandations ont été adoptées par le CMD(h).

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

- ▶ **Médicaments contenant de la méthadone par voie orale et de la povidone en tant qu'excipient (Aucune spécialité en France)** : suspension des AMM des médicaments contenant de la povidone de haut poids moléculaire (K90), renforcement des AMM des médicaments contenant de la povidone de bas poids moléculaire sur les risques en cas de mésusage (Réunion du 7 au 10 juillet 2014).

Ces recommandations ont été adoptées par le CMD(h).

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

Des informations complémentaires sont disponibles sur les sites de :

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

Pharmacovigilance – 2^e trimestre 2014

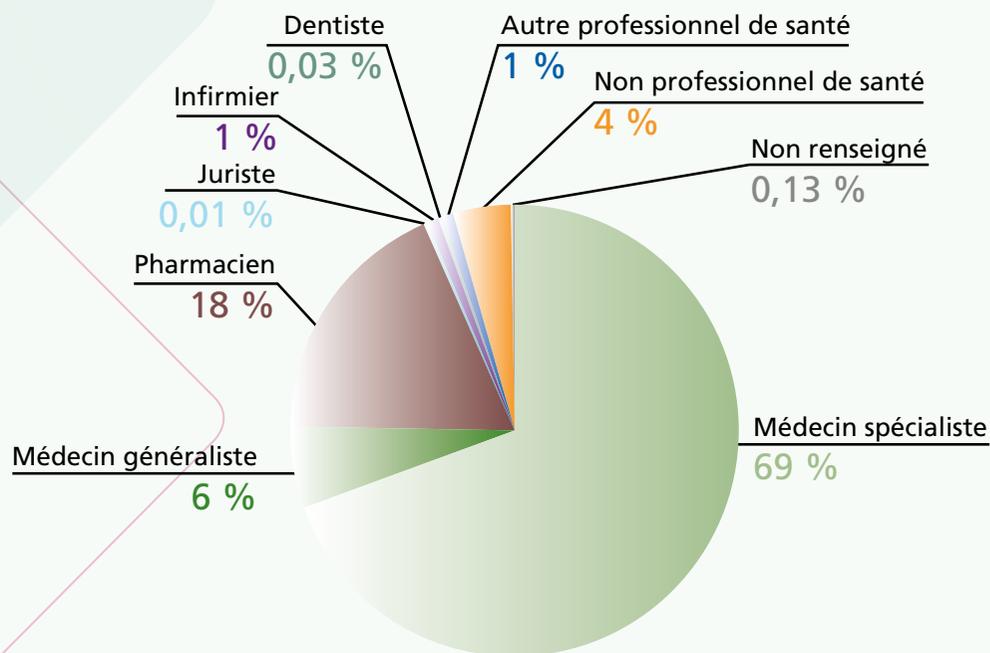
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM évalue les signalements issus des CRPV et des industriels. Les notifications spontanées des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations de patients sont recueillies dans la base nationale de pharmacovigilance via le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Les industriels déclarent les effets indésirables directement à la base de données européennes de Pharmacovigilance Eudravigilance.

Au cours du 2^e trimestre 2014, **9 389 nouveaux signalements ont été rapportés aux CRPV** et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

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

(Bilan du 1^{er} avril - 30 juin 2014)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de plus d'environ 75 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens d'environ 18 %.
- ▶ Les signalements de patients représentent environ 4 % des déclarations.
- ▶ Environ 63 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

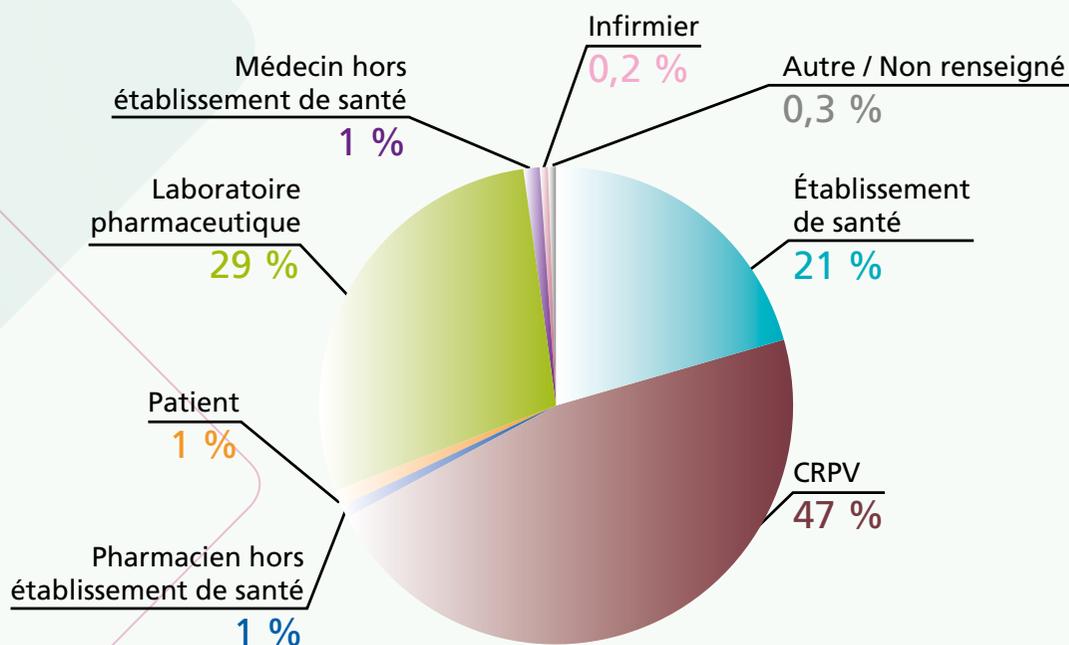
Erreurs médicamenteuses

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 2^e trimestre 2014, **594 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^{er} avril - 30 juin 2014)



* CRPV = centres régionaux de pharmacovigilance

► La majorité des signalements émanent des établissements de santé. La plupart de ces signalements proviennent des CRPV* (les signalements d'erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable doivent faire l'objet d'une déclaration auprès du CRPV), le primo-déclarant n'est alors pas identifié et peut être un médecin, un pharmacien, un infirmier, un patient ou autre.

► Environ 80 % des signalements concernent des erreurs avérées. Une erreur est dite avérée lorsqu'elle résulte en particulier en l'administration d'un médicament erroné, d'une dose incorrecte, ou en l'utilisation d'une mauvaise voie d'administration ou d'un mauvais schéma thérapeutique.

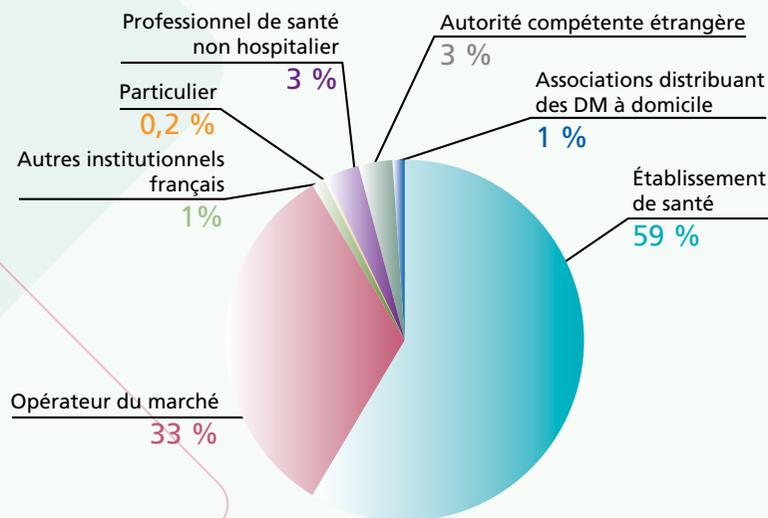
Matériorvigilance et réactovigilance

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

Au cours du 2^e trimestre 2014, **4066 signalements de matériorvigilance et 229 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

Qui déclare en matériorvigilance ?

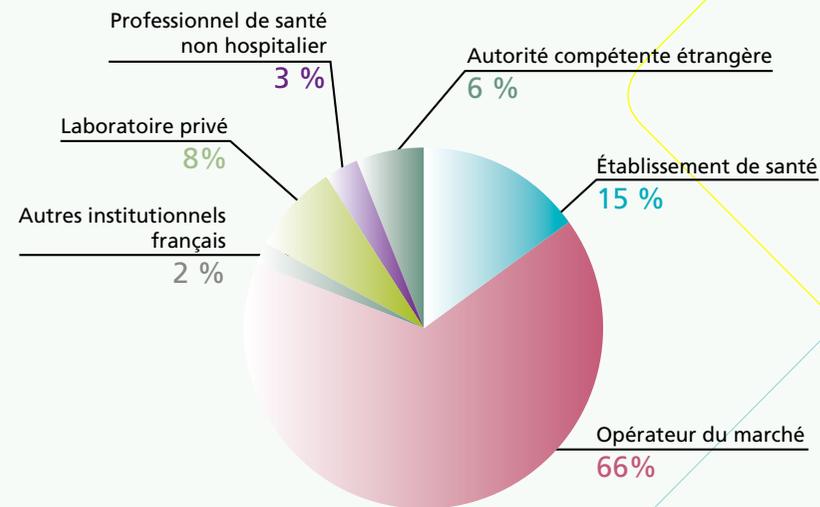
(Bilan du 1^{er} avril - 30 juin 2014)



- ▶ Environ 60 % des signalements de matériorvigilance proviennent d'établissements de santé ; le déclarant est généralement le correspondant local de matériorvigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur, ...).
- ▶ Environ 16 % sont des signalements relatifs aux prothèses mammaires PIP, sachant que les explantations préventives sont déclarées à l'Agence.

Qui déclare en réactovigilance ?

(Bilan du 1^{er} avril - 30 juin 2014)



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

Hémovigilance

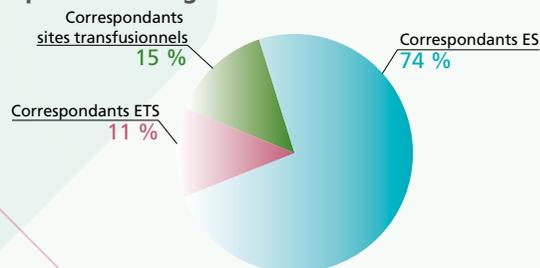
Née en France avec la loi du 4 janvier 1993, l'hémovigilance est un élément de la sécurité transfusionnelle. Elle a pour objet la surveillance, l'évaluation et la prévention des incidents et des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles (PSL).

L'ANSM assure la mise en œuvre de l'hémovigilance, conformément à l'article R1221-25 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art.5. 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.

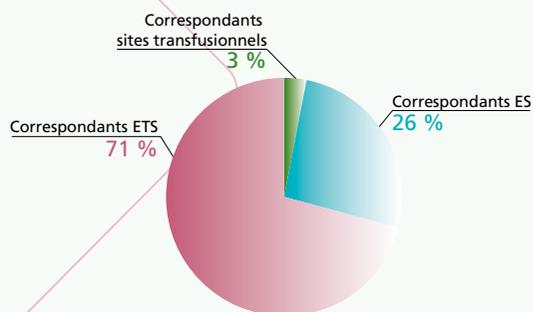
Au cours du 2^e trimestre 2014, **4 238 nouvelles déclarations ont été rapportées et saisies dans la base nationale d'hémovigilance « e-fit »¹.**

Qui déclare en hémovigilance ?

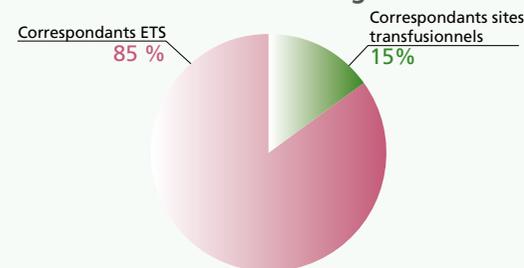
Qui déclare les effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles ?



Qui déclare les incidents graves ?

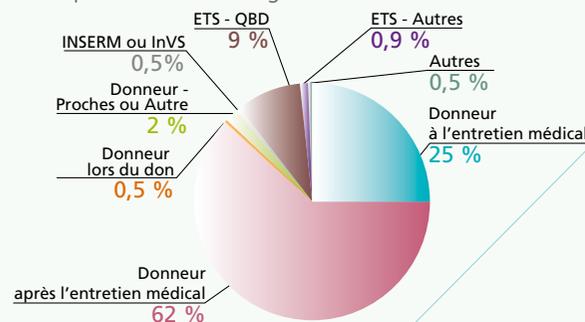


Qui déclare les effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang ?



Qui déclare les informations post-don ?

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



ES : établissement de santé ; ETS : Établissement de transfusion (niveau régional) ; sites transfusionnels (niveau local des ETS) ; INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale ; InVS : Institut de veille sanitaire ; QBD : Qualification biologique du don

1. « 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