

## sommaire

### Pharmacovigilance

- Natalizumab (Tysabri®): mise à jour des mesures de réduction du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) 3
- Survenue d'évènements indésirables graves à Rennes dans le cadre d'un essai clinique de phase 1 4

### Erreurs médicamenteuses

Previscan® (fluindione) et Permixon® (serenoa repens): attention aux erreurs de délivrance par confusion de noms 6

### Réduction des risques médicamenteux

Mycophénolate sodique (Myfortic®) et mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques) 7

### Addictovigilance

Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes 8

### Matéiovigilance

Résultats de l'enquête relative aux erreurs d'administration de médicaments impliquant l'utilisation d'une pompe à perfusion ou d'un pousse seringue 9

### Réactovigilance

Interférence de médicaments avec des dosages biologiques: 2 exemples ayant conduit à une évaluation globale du marché 10

### Hémovigilance

Virus Zika aux Antilles: état des lieux des mesures en place au 22 mars 2016 11

## Édito

### Les signalements de vigilances de l'ANSM en 2015

L'efficacité des vigilances, la prévention et la gestion des risques d'effets indésirables ou d'incidents résultant de l'utilisation de produits de santé reposent sur tous les acteurs du système de santé. Ainsi, les signalements des professionnels et des patients ou de leur entourage sont essentiels.

Comme l'année dernière, le numéro d'avril du bulletin des vigilances est l'occasion de vous présenter un bilan des signalements pour 5 vigilances gérées par l'ANSM.

#### La surveillance des médicaments et substances psychoactives

La pharmacovigilance repose en particulier sur les déclarations d'effets indésirables aux 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui travaillent en réseau et rapportent à un échelon national piloté par l'ANSM. Au niveau européen, les effets indésirables graves sont rassemblés dans une base commune: Eudravigilance. Les cas enregistrés par les CRPV sont transmis à Eudravigilance par l'ANSM, ceux recueillis par les laboratoires sont transmis directement par ces derniers depuis 2012.

Le nombre de cas initiaux et suivis déclarés aux CRPV en 2015 est légèrement supérieur à 2014 (47 089 versus 46 497). Les déclarations réalisées par des **patients** ou leur entourage représentent environ 5 % de l'ensemble des déclarations (2 338 en 2015 versus 1 983 en 2014, soit

environ +18 %). Ce pourcentage est proche de ce qui est observé en Europe, soit environ 4 %. Au niveau international, la France contribuait en 2015 à hauteur de 4,2 % des déclarations enregistrées par plus de 100 pays dans la base de données VigiBase® de l'OMS.

Les signalements d'**erreurs médicamenteuses**, d'erreurs potentielles et de risques d'erreur médicamenteuse recueillis en 2015 s'élèvent à **2 741**, dont 2 169 erreurs avérées (54 % ayant entraîné un effet indésirable), contre 2 525 signalements en 2014 (soit environ +9 %).

Enfin, dans le cadre du système d'**addictovigilance**, qui repose sur le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), 13 enquêtes de pharmacodépendance sur des médicaments et 10 suivis nationaux étaient en cours en 2015, contre respectivement 14 et 9 en 2014. Au total, **39** dossiers ont fait l'objet d'une évaluation par l'ANSM en 2015.

#### La surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*

Les systèmes de matéiovigilance et de réactovigilance reposent actuellement sur un échelon national piloté par l'ANSM et un échelon local constitué de correspondants locaux situés dans les établissements de santé publics ou privés.

## Biovigilance

Transfert de la biovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à l'Agence de la biomédecine (ABM) 14

## Épidémiologie des produits de santé

Étude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France (entre mars 2012 et février 2015) 15

## Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC 16

## Les signalements en chiffres

Pharmacovigilance 17  
Erreurs médicamenteuses 20  
Matéiovigilance et réactovigilance 21  
Hémovigilance 22  
Biovigilance 23

## Édito (suite)

L'ANSM recueille et évalue les signalements provenant des correspondants locaux, situés dans les établissements de santé publics ou privés, des opérateurs du marché et des professionnels de santé tenus de signaler les incidents ou risques d'incident dont ils ont connaissance.

En 2015, **15773** signalements de matéiovigilance et **1355** de réactovigilance, provenant majoritairement d'établissements de santé et des fabricants, ont été enregistrés par l'agence (contre 15808 et 980 en 2014).

### La surveillance de la chaîne transfusionnelle

Le système national d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs ainsi que le suivi épidémiologique des donneurs.

Il repose sur trois échelons : un échelon national piloté par l'ANSM, secondée par l'établissement français du sang (EFS), le centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) et l'Institut de veille sanitaire (InVS) ; un échelon régional constitué de coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle (CRH) et de correspondants régionaux des établissements de transfusion sanguine ; et un échelon local composé de correspondants au sein des établissements de santé et sites transfusionnels.

Le nombre annuel de déclarations est passé entre 2014 et 2015 de 17 016 à **17466** (+2,6 %). L'augmentation est surtout prononcée pour les incidents graves de la chaîne transfusionnelle et à moindre degré pour les effets indésirables survenant chez les receveurs de produits sanguins labiles (PSL).

### La surveillance de la chaîne de prélèvement des organes, tissus, cellules, produits thérapeutiques annexes et du lait maternel

La biovigilance a pour objet la surveillance des incidents et des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs à n'importe quelle étape de la chaîne, du prélèvement des organes, tissus et cellules, lait maternel, jusqu'à l'administration ou la greffe.

Le nombre de déclarations reçues en 2015 s'élève à **527** contre 518 en 2014.

### La surveillance des produits cosmétiques

Le système de cosmétovigilance repose sur la déclaration des effets indésirables liés à l'utilisation d'un produit cosmétique par les professionnels de santé, les industriels ou les utilisateurs.

En 2015, l'ANSM a traité **227** signalements de cosmétovigilance (contre 193 en 2014), dont 86 graves.

La déclaration des effets indésirables liés à l'utilisation de produits de santé est une démarche essentielle pour faire progresser la sécurité des patients. La garantie de la sécurité sanitaire dépend ainsi de l'implication de chaque acteur y compris des usagers du système de santé.

Marie-Laure VEYRIES

#### Directeur de la publication :

Dominique Martin

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

**Secrétariat de la rédaction :** Isabelle Vernhes

**Comité de lecture :** Sophie Ardiot, Irène Bidault, Tiphaine Canarelli, Arnaud De Verdelhan, Claire Ferard, Isabelle Vernhes

**Ont collaboré à ce numéro :** Mouna Abane, Raphaël Adda, Laurent Aoustin, Cindy Aubrière, Pascal Auriche, Mehdi Benkebil, Ophélie Broca, Carine Condy, Myriam Dahani, Marianne Deschênes, Claire Ferard, Allison Gautier, Céline Le-Galludec, Nathalie Grené-Lerouge, Evelyne Lerond-Garrido, Pierre Nguyen, Sophie Nogaret, Charlotte Pion, Fany Raguideau, Anne-Charlotte Saily, Imad Sandid, Elodie Solé, Elise tournieux, Muriel Uzzan, Soizic Varet

## Natalizumab (Tysabri®): mise à jour des mesures de réduction du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Le natalizumab (Tysabri®) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée depuis 2006 pour le traitement de fond des formes très actives de la sclérose en plaques rémittente récurrente. Il est commercialisé en France depuis 2007.

Il est connu pour être associé à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une infection opportuniste rare du cerveau causée par le virus de John Cunningham (VJC) qui peut être fatale ou entraîner un handicap sévère.

Des mesures ont déjà été mises en place pour réduire ce risque, telles que des mises en garde dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM), un guide pour le prescripteur, des documents d'information pour le patient.

Les progrès récents des connaissances relatives au risque de LEMP ont conduit le Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) à réévaluer les règles de gestion de ce risque (pays rapporteurs Allemagne et Italie). Ses conclusions, rendues en février 2016, sont les suivantes:

- ◆ un diagnostic précoce de LEMP, y compris à un stade asymptomatique, peut améliorer le pronostic;
- ◆ les 3 facteurs de risque déjà identifiés (présence d'anticorps anti-VJC, durée du traitement par Tysabri® supérieure à 2 ans, antécédent de traitement immunosuppresseur) sont confirmés, l'association de ces facteurs augmente le risque de LEMP;
- ◆ le suivi de l'index reflétant la concentration d'anticorps anti-VJC des patients présentant des anticorps anti-VJC, traités depuis plus de 2 ans et n'ayant pas été préalablement traités par immunosuppresseur permet de mieux définir le risque de LEMP: il est faible pour les valeurs  $\leq 0,9$  et augmente de façon importante pour les valeurs  $> 1,5$ . (figure 1).

Les recommandations sur la fréquence des IRM (protocoles simplifiés type FLAIR en accord avec les recommandations locales) et la fréquence des dosages des anticorps anti VJC en fonction du profil de risque identifié pour les patients ont été mises à jour (figure 2).

Les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la sclérose en plaques ont reçu un courrier les informant de ces mises à jour. Les

documents d'information et d'aide à la prescription (AMM, guide de prescription, carte patient, formulaire de prescription) sont mis à jour en conséquence.

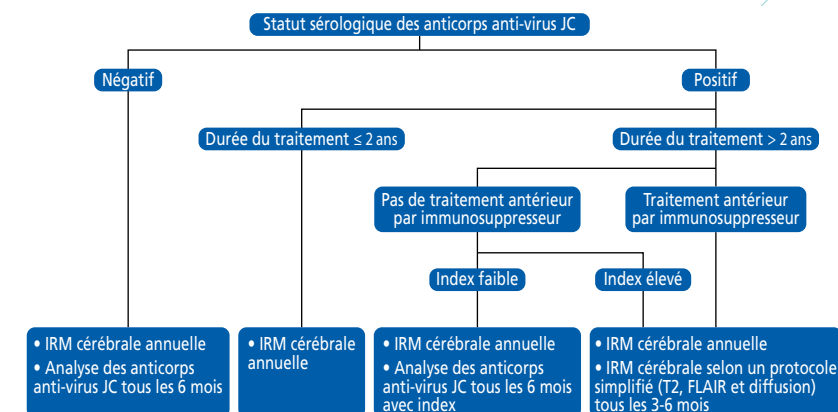
Carine CONDY  
pharmacovigilance@ansm.sante.fr

Figure 1. Estimation des incidences de LEMP en fonction des facteurs de risque

Durée d'exposition au natalizumab	Statut sérologique des anticorps anti-VJC				
	Positif				
	Estimation du risque de LEMP pour 1000 patients				Patients avec un traitement antérieur par IS*
Patients sans traitement antérieur par IS*		Patients avec un traitement antérieur par IS*			
	Absence de valeur d'index	Index $\leq 0,9$	0,9 > Index $\leq 1,5$	Index $> 1,5$	
1-12 mois	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mois	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mois	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mois	4	0,4	2	7	8
49-60 mois	5	0,5	2	8	8
61-72 mois	6	0,6	3	10	6

\* IS = immunosuppresseur

Figure 2. Recommandations pour le suivi du patient



## Survenue d'évènements indésirables graves à Rennes dans le cadre d'un essai clinique de phase I

Des évènements indésirables graves successifs sont survenus à compter du 10 janvier 2016 dans le cadre d'un essai clinique de phase I conduit par la société BIOTRIAL à Rennes pour le compte du laboratoire promoteur BIAL. La molécule étudiée est un inhibiteur de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase). Cinq volontaires inclus dans l'essai (cohorte 50 mg par jour) ont présenté des troubles neurologiques graves ayant conduit à leur hospitalisation au CHU de Rennes. L'un d'entre eux est décédé dans les jours qui ont suivi. Un sixième patient de cette cohorte resté asymptomatique a été hospitalisé pour surveillance. L'essai clinique a été interrompu.

Suite à ces évènements, l'ANSM a mis en place un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire sur les inhibiteurs de la FAAH qui s'est réuni les 15 février et 24 mars 2016. Le Comité a considéré, sur la base d'une analyse détaillée des données disponibles, que les résultats des études toxicologiques menées chez l'animal répondaient aux prérequis exigibles et autorisaient par conséquent un passage à l'essai chez l'homme. Par ailleurs, la qualité pharmaceutique du produit répondait également aux exigences attendues pour un essai clinique.

Il a été constaté chez les volontaires, ayant présenté des effets indésirables, une symptomatologie neurologique purement cérébrale, d'apparition très rapide, relativement homogène entre ces personnes, mais de sévérité et d'évolution très variables. Les anomalies constatées à l'imagerie radiologique (IRM) reflètent des micro-atteintes tissulaires cérébrales de sévérité variable, avec une topographie inhabituelle mais homogène entre les personnes. Aucun signal d'alerte n'a été identifié chez les autres volontaires de l'essai, que ce soit ceux ayant reçu des doses inférieures à 50 mg en administration quotidienne ou ceux ayant reçu des doses allant jusqu'à 100 mg en dose unique.

À l'issue de sa deuxième réunion, prenant en compte les expertises et informations complémentaires apportées notamment par le laboratoire BIAL, le CSST a confirmé que le mécanisme à l'origine de l'accident de Rennes dépassait la seule inhibition de la FAAH. Il implique très vraisemblablement la molécule étudiée elle-même, soit par une action directe, soit par l'intermédiaire d'un métabolite.

En parallèle, dans l'attente des résultats des travaux européens tels qu'annoncés par la Ministre des affaires sociales et de la santé, et en complément de la [circulaire DGS/PP1/2016/61](#) du 1<sup>er</sup> mars 2016 relative à la déclaration des faits nouveaux et des évènements indésirables graves survenant au cours des essais cliniques, l'ANSM a mis en place des mesures de précaution en vue de la réalisation des essais de première administration à l'Homme d'un médicament menés chez les volontaires sains.

Claire FERARD

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

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ [Dossier « Essai Clinique Bial/Biotrial »](#)
- ▶ [Mesures de sécurisation des essais cliniques de phase I sur les volontaires sains \(Point d'Information du 31 mars 2016\)](#)
- ▶ [CSST Inhibiteurs de la FAAH \(Fatty Acid Amide Hydrolase\)](#)
- ▶ [Discours de la Ministre de la santé du 15 février 2016](#)

## Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Idelalisib (Zydelig®)**: restrictions concernant son utilisation dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome folliculaire (LF) en rechute à la suite de nouveaux résultats d'essais cliniques ([24/03/16](#))
- ▶ **Aflibercept (Zaltrap®)**: informations relatives au risque d'ostéonécrose de la mâchoire ([17/03/2016](#))
- ▶ **Aripiprazole (Abilify® et génériques)**: mise en garde sur l'utilisation hors AMM et sur le risque de suicide ([12/02/2016](#))
- ▶ **Matrice pour collage tissulaire Tachosil®**: nouvelles recommandations d'utilisation visant à limiter le risque d'occlusion intestinale ([05/02/2016](#))
- ▶ **Rispéridone par voie orale (Risperdal® et génériques)**: rappel des indications approuvées et des conditions d'utilisation en pédiatrie ([28/01/2016](#))
- ▶ **Fingolimod (Gilenya®)**: risques liés aux effets sur le système immunitaire ([27/01/2016](#))
- ▶ **Erlotinib (Tarceva®)**: nouvelles restrictions d'indication ([15/01/2016](#))
- ▶ **Association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (Viekirax®) avec ou sans dasabuvir (Exviera®)**: traitement non recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) ([06/01/2016](#))
- ▶ **Codéine dans le traitement de la toux**: nouvelles restrictions d'utilisation ([21/12/2015](#))

## Previscan® (fluindione) et Permixon® (serenoa repens) : attention aux erreurs de délivrance par confusion de noms

**Ces erreurs peuvent induire des manifestations hémorragiques graves.**

Plusieurs signalements d'erreurs de délivrance entre Permixon® 160 mg (serenoa repens) et Previscan® 20 mg (fluindione), pouvant être d'évolution fatale, ont été rapportés au Guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM. Ces cas de délivrance de Previscan® au lieu de Permixon® sont survenus dans un contexte de délivrance sur la base d'ordonnances manuscrites.

Pour rappel, Permixon® est indiqué dans le traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte. Préviscan® (fluindione) est un anti-vitamine K indiqué dans le traitement et la prévention des événements thromboemboliques<sup>1</sup>.

### Recommandations

Afin de limiter le risque d'erreurs, notamment lors de la délivrance :

◆ **Les médecins prescripteurs** sont invités à être particulièrement vigilants lors de toute prescription de PREVISCAN® et/ou de PERMIXON® et à **mentionner distinctement sur l'ordonnance la DCI, le dosage, la forme pharmaceutique et le nom de marque en lettres CAPITALES.**

Exemple :

- Serenoa repens 160 mg gélule (PERMIXON®)
- Fluindione 20 mg comprimé quadrisécable (PREVISCAN®)

◆ **Les pharmaciens** sont invités à être particulièrement vigilants lors des délivrances de PREVISCAN® et/ou de PERMIXON® et à vérifier la prescription auprès du médecin en cas de doute.

Les professionnels de santé recevront très prochainement un courrier les alertant de ce risque et les informant des recommandations de l'ANSM.

### Comment déclarer une erreur médicamenteuse ?

Une erreur médicamenteuse ayant entraîné un effet indésirable est déclarée au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique.

Une erreur médicamenteuse sans effet indésirable, une erreur potentielle ou un risque d'erreur médicamenteuse est transmis directement à l'ANSM (voir « Déclaration des Erreurs médicamenteuses : mode d'emploi », [Bulletin n°65 \(23/04/2015\)](#) – Déclaration des Erreurs médicamenteuses : mode d'emploi).

Céline LE-GALLUDEC, Nathalie GRENÉ-LEROUGE,  
Mouna ABANE, Muriel UZZAN, Elise TOURNIEUX

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

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ Previscan® (fluindione) et Permixon® (Serenoa repens) : confusion pouvant être à l'origine de manifestations hémorragiques parfois graves ([lettre aux professionnels de santé](#) du 25 avril 2016)
- ▶ [RCP Permixon®](#)
- ▶ [RCP Préviscan®](#)

<sup>1</sup> Indications thérapeutiques de Previscan® :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.
- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récides, en relais de l'héparine.

## Mycophénolate sodique (Myfortic®) et mycophénolate mofétil (CellCept® et ses génériques): trois documents pour expliquer le risque important de tératogénicité et les nouvelles conditions de prescription et de délivrance

Le mycophénolate est indiqué en association à la ciclosporine et aux corticostéroïdes pour la prévention des rejets aigus d'organes chez des patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale (Myfortic®) ou d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique (CellCept® et génériques).

**Le mycophénolate est un tératogène majeur chez l'Homme.** Le risque accru d'avortements et de malformations congénitales en cas d'exposition au cours de la grossesse doit être pris en compte lors de la prescription chez les femmes susceptibles de procréer et chez les hommes sexuellement actifs (voir [Bulletin des vigilances 68 page 3](#) « Mycophénolate et tératogénicité »).

Afin de limiter ce risque et pour une meilleure prise en compte des nouvelles conditions de prescription et de délivrance, **trois documents sont mis à disposition**:

- ◆ Pour tous les patients traités par mycophénolate:
  - **un guide à l'attention des professionnels de santé**, soulignant les risques associés à l'exposition au mycophénolate pendant la grossesse et les mesures devant être prises pour réduire ces risques;
  - **un guide à remettre à tous les patients par le prescripteur**, les alertant sur les risques associés à un traitement par mycophénolate pour l'enfant à naître et expliquant comment réduire ces risques.
- ◆ Pour les femmes susceptibles de procréer:
  - **un formulaire d'accord de soins et de contraception** à signer par le médecin prescripteur et par la patiente lors de la prescription

hospitalière semestrielle, afin de garantir que la patiente est pleinement informée et comprend les risques d'avortements et de malformations congénitales en cas d'exposition au mycophénolate au cours de la grossesse. Il doit être signé:

- **dès à présent** pour toutes les initiations de traitement;
- **dès que possible et au plus tard le 30 septembre 2016** pour les patientes en cours de traitement.

**Le pharmacien ne pourra délivrer le traitement qu'après avoir vérifié que le formulaire d'accord de soins et de contraception** a été signé par le médecin prescripteur et la patiente.

Ces documents ont été envoyés aux professionnels de santé par les laboratoires concernés fin mars. Ils sont consultables sur le [site de l'ANSM](#), sur la [base de données publique des médicaments](#) et sur les sites du laboratoire Roche et des laboratoires génériques.

Soizic Varet

### Autres actualités sur les plans de minimisation des risques

- ▶ **Natalizumab (Tysabri®)**: mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP ([21/03/2016](#)) (voir rubrique Pharmacovigilance page 3)

## Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes

Une boisson, appelée « purple drank », composée généralement de sirops à base de codéine, de prométhazine et de soda fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détourné en France. Délivrés avec ou sans ordonnance, ces médicaments sont utilisés par des adolescents ou des jeunes adultes à des fins « récréatives » ou de « défonce ».

Son émergence date de la fin des années 1990 aux États-Unis, où elle constitue actuellement un problème de santé publique chez les jeunes.

La codéine est un opiacé indiqué chez l'enfant de plus de 12 ans et l'adulte dans le traitement symptomatique de la toux ou des douleurs d'intensité modérée à intense. La prométhazine est un antihistaminique H1 indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques et en cas d'insomnies occasionnelles. Ces deux médicaments se présentent sous différentes formes utilisées pour la fabrication du « purple drank » (comprimé, sirop, et solution buvable).

Des demandes de délivrance suspectes rapportées par des pharmaciens d'officine mais aussi des cas de dépendance ou d'abus ayant pu conduire à une hospitalisation ont été rapportés au réseau d'addictovigilance<sup>1</sup> de l'ANSM depuis 2013. Ces cas concernent des garçons comme des filles, majoritairement des adolescents (dès 12 ans), mais aussi de jeunes adultes.

Les symptômes décrits comprennent notamment des troubles de la vigilance (sommolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant) ainsi que des crises convulsives généralisées.

Compte-tenu de l'augmentation rapide et de la persistance des signalements d'usage détourné de ces médicaments par une population particulièrement vulnérable, l'ANSM a diffusé une mise en garde aux professionnels impliqués dans la détection et la prévention de ces dérives (pharmaciens, médecins généralistes, addictologues, urgentistes, pédiatres, médecins exerçant en planning familial et en PMI, services de médecine scolaire et universitaire ainsi qu'aux professionnels exerçant dans les associations de prévention d'usage de drogues et de prise en charge des jeunes).

<sup>1</sup> - Réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Elle les appelle à être particulièrement vigilants face à :

- ◆ toute demande de médicaments contenant un dérivé opiacé ou un antihistaminique qui leur semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou d'adolescents,
- ◆ toute constatation d'usage ou toute attitude qui pourrait faire suspecter une consommation abusive de ces médicaments.

Un point d'information a également été diffusé sur le site de l'ANSM. L'ANSM invite à déclarer tout cas d'abus et de pharmacodépendance à un centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable ».

Charlotte PION

marie-anne.courne@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ Compte-rendu du Comité technique des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance du 17 septembre 2015
- ▶ Compte-rendu de la Commission des stupéfiants et psychotropes du 17 décembre 2015
- ▶ Usage détourné de médicaments antitussifs à base de dextrométhorphanes chez les adolescents et les jeunes adultes (Point d'information du 10/03/16)

### Autres actualités en addictovigilance

- ▶ **Diméhydrinate (Mercalm®, Nausicalm®), diphénhydramine (Nautamine®)**: risque d'abus et d'usage détourné (21/03/2016)



## Résultats de l'enquête relative aux erreurs d'administration de médicaments impliquant l'utilisation d'une pompe à perfusion ou d'un pousse seringue

L'ANSM a été destinataire de signalements en lien avec des erreurs de préparation de médicaments administrés *via* des dispositifs de perfusion type pompe à perfusion ou pousse seringue, ou avec des erreurs d'utilisation ou de programmation de ces dispositifs. Afin de déterminer les causes de ces erreurs, l'ANSM a entrepris une enquête auprès des établissements de santé, réalisée de juin à novembre 2015 et explorant 3 axes : le dispositif de perfusion, le médicament et l'organisation des soins. Le questionnaire électronique a été adressé aux correspondants locaux de matériovigilance participant au CTMRV (Comité Technique de Matériorvigilance) et aux centres régionaux de pharmacovigilance, pour diffusion auprès de leurs établissements de santé respectifs.

Au total, **51 questionnaires** correspondant aux incidents reçus de 18 établissements. L'APHP<sup>1</sup> et le CHU<sup>2</sup> de Bordeaux comptabilisaient à eux seuls 49 % des réponses. Parmi ces incidents, 55 % concernaient un pousse seringue électrique et 45 % une pompe à perfusion. Un sur-débit de perfusion a été rapporté dans 67 % des incidents. Aucun décès n'a été rapporté. Des mesures correctives ont été prises en interne, au sein de l'établissement de santé, à la suite de la survenue de l'incident dans près de 80 % des cas.

Les résultats de l'enquête montrent que les erreurs en lien avec ces dispositifs de perfusion, sont multifactorielles. Les principales causes évoquées sont :

- ◆ les **erreurs de programmation** du dispositif (65 %), sans remise en cause toutefois de l'ergonomie du dispositif ;

- ◆ les **omissions de contrôles de sécurité** (59 %), favorisées par un contexte de conditions de travail défavorables (week-end, jour férié, sous-effectif...), mais survenant également en dehors de ce contexte ;
- ◆ le **manque de formation à l'utilisation et à la préparation du traitement** à administrer (40 %), 1 cas sur 6 est dû à une erreur de préparation du médicament ;
- ◆ par ailleurs, des erreurs de calcul de dose ou de débit sont rapportées dans 27 % des cas.

Il est à noter que même si les professionnels de santé sont habitués à utiliser ces dispositifs, 27 % d'entre eux n'ont pas suivi de formation spécifique à l'utilisation du dispositif.

En l'absence de mise en évidence d'une déficience de ces dispositifs de perfusion, aucune mesure corrective n'est envisagée sur ces derniers. L'ANSM analyse les suites à donner à cette enquête.

Myriam DAHANI

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

### Autres actualités en matériovigilance

- ▶ **Bilan d'une enquête de matériovigilance concernant le risque de réactions allergiques liés aux dialyseurs.**

1 - APHP: Assistance publique des hôpitaux de Paris

2 - CHU: Centre hospitalo-universitaire

## Interférence de médicaments avec des dosages biologiques : 2 exemples ayant conduit à une évaluation globale du marché

Les examens biologiques réalisés en laboratoire peuvent être influencés par la présence d'une substance telle qu'un médicament dans le sérum du patient. Il s'agit d'une limite connue et inhérente à chaque technique, mentionnée dans la notice du réactif et qui fait l'objet d'une mise à jour à chaque nouvelle interaction identifiée.

### Interférence avec les réactifs basés sur la réaction de Trinder

En 2015, la société Roche a montré que les dosages de l'**acide urique**, du **cholestérol total**, **HDL et LDL**, de la **créatinine**, du **glucose**, du **lactate** et des **triglycérides** à l'aide de certains de ses réactifs basés sur la réaction de Trinder peuvent être perturbés par des médicaments comme la N-acétylcystéine, le NAPQI<sup>1</sup> (métabolite du paracétamol) et le métamizole (qui n'a plus d'autorisation de mise sur le marché en France), entraînant une sous-estimation des résultats.

Face à ce constat, la société Roche a diffusé un courrier d'information à l'ensemble des utilisateurs en mai 2015 et, en accord avec l'ANSM, a mis à jour l'ensemble des notices techniques des réactifs concernés.

Suite à cette diffusion, d'autres sociétés ont été amenées à revoir les conditions d'utilisation de leurs réactifs et à diffuser une note d'information similaire aux utilisateurs : les sociétés Diasys et Dialab en juillet 2015, Elitech en Août 2015, Thermofisher en Septembre 2015 et Horiba en Décembre 2015.

1 - N-acétyl-para-benzoquinone imine

### Interférence du fulvestrant (Faslodex 250 mg<sup>®</sup>) avec le dosage de l'estradiol

Le fulvestrant est utilisé dans la prise en charge de cancers du sein chez la femme ménopausée. Début 2016, la société Siemens a identifié une interférence significative du fulvestrant avec ses réactifs de dosage de l'estradiol, entraînant des résultats d'estradiol faussement surestimés susceptibles de conduire à une décision thérapeutique inadaptée.

Face à ce constat, la société Siemens a diffusé une information de sécurité à l'ensemble des utilisateurs afin qu'ils cessent d'utiliser ces réactifs pour des patientes sous fulvestrant.

Cette interférence a fait l'objet d'une discussion au niveau européen dans le cadre des réunions mensuelles de vigilance. Dans la mesure où d'autres fabricants pourraient également être concernés par cette interférence, il a été décidé de mettre en place une enquête, afin que chaque autorité compétente vérifie auprès des fabricants sur son territoire s'ils sont concernés par cette limitation d'utilisation. L'enquête est actuellement en cours.

Pour sa part, la France a sollicité la société Biomérieux afin que des investigations soient menées en ce sens et qu'un plan d'action soit mis en œuvre le cas échéant. Les premiers éléments de l'enquête sont attendus prochainement.

Sophie NOGARET, Marianne DESCHÈNES  
matérovigilance@ansm.sante.fr

## Virus Zika aux Antilles : état des lieux des mesures en place au 22 mars 2016

L'infection à virus Zika est une arbovirose transmise par des moustiques de la famille des *Culicidae*, genre *Aedes*. Le virus peut aussi se transmettre de la mère à l'enfant si la mère est contaminée pendant sa grossesse. La transmission sexuelle a également été décrite lors de rapports sexuels avec un homme qui a été récemment infecté par le virus Zika. Les symptômes se manifestent dans seulement 20 à 30 % des cas, après une durée d'incubation encore mal connue, par une éruption cutanée avec ou sans fièvre, une fatigue, des douleurs musculaires et articulaires, une conjonctivite, des maux de tête et des douleurs rétro-orbitaires.

Des complications neurologiques de type syndrome de Guillain-Barré, ont été décrites au Brésil et en Polynésie française. Des microcéphalies et des anomalies du développement cérébral intra-utérin ont également été observées chez des fœtus et des nouveaux nés de mères enceintes pendant la période épidémique. Des travaux de recherche sont actuellement conduits dans ces pays pour mieux décrire et comprendre ces complications.

La Polynésie Française a été touchée fin 2013, d'autres archipels du Pacifique en 2014, le Brésil à partir de mai 2015 et la Colombie fin octobre 2015. Ces épidémies n'ont pas fait l'objet de recommandations spécifiques supplémentaires car les mesures déjà mises en place, pour ces pays, vis-à-vis d'autres pathogènes (paludisme, chagas, dengue, chikungunya) ont été jugées suffisantes pour prévenir le risque transfusionnel lié aux infections à virus Zika.

À partir de novembre 2015, la circulation virale a connu une expansion géographique vers des territoires d'Amérique centrale, des Caraïbes et le Cap-Vert sans mesures préexistantes vis-à-vis d'autres agents pathogènes, avec en parallèle une augmentation de la fréquence de microcéphalies chez les fœtus et nouveau-nés, et des syndromes de Guillain-Barré.

Aussi, il a été recommandé par précaution :

- ◆ d'exclure temporairement (28 jours) les donneurs de sang revenant du Cap-Vert depuis moins de 28 jours ;
- ◆ suite aux premiers cas autochtones rapportés en Martinique et en Guyane le 15 décembre 2015 :
  - d'exclure, pour la France métropolitaine, les donneurs à risque

d'exposition au virus Zika du fait d'un séjour dans une zone en alerte, pendant 28 jours à compter de la date du retour,

- de mettre en quarantaine 72 heures les Concentrés de Globules Rouge (CGR) prélevés en zone d'alerte, en attente d'éventuelles Informations Post Don (cependant peu des infections sont asymptomatiques),
- de traiter les Concentrés de Plaquettes prélevés en zone d'alerte pour inactiver les éventuels agents pathogènes (Procédé Intercept),
- d'importer des CGR en provenance de métropole à hauteur de 30 à 50 % des besoins,
- d'importer des plasmas sécurisés en provenance de métropole pour couvrir 100 % des besoins.

Lorsque la Martinique est passée en phase épidémique le 20 janvier 2016, des mesures supplémentaires ont été mises en place sur le principe de celles instaurées lors des épidémies de Chikungunya aux Antilles en 2013/2014. Elles s'appuient sur l'analyse de risque du Centre Européen pour la prévention et le Contrôle des Maladies (ECDC) et les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- ◆ le dépistage génomique viral (DGV) systématique du virus Zika sur tous les dons prélevés en Martinique et en Guadeloupe à partir du 15 février 2016 ;
- ◆ la transfusion de CGR provenant de métropole pour les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse, dans la limite de la faisabilité en cas d'urgence ou de phénotype rare (le rapport bénéfices/risques doit alors être examiné au cas par cas) ;
- ◆ l'exclusion des candidats au don présentant un antécédent d'infection à virus Zika, pendant les 28 jours suivant la disparition des signes cliniques.

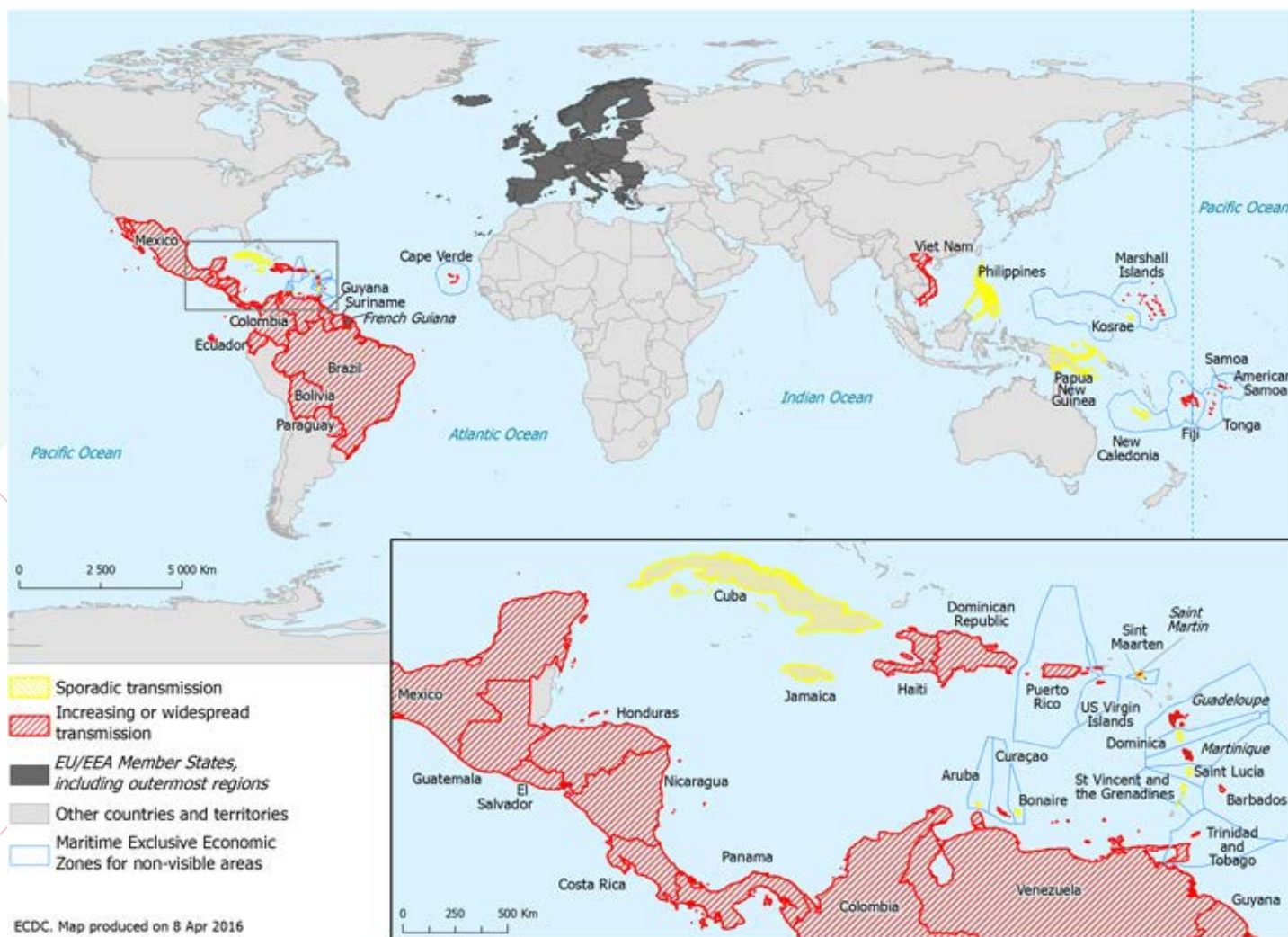
À la date du 17 mars 2016, 12 600 cas évocateurs ont été recensés en Martinique, 805 en Guadeloupe, et 2 265 en Guyane. De plus, 7 cas confirmés biologiquement ont été rapportés et 144 à Saint-Martin. Aucun cas n'a été rapporté à Saint-Barthélemy.

Laurent AUSTIN

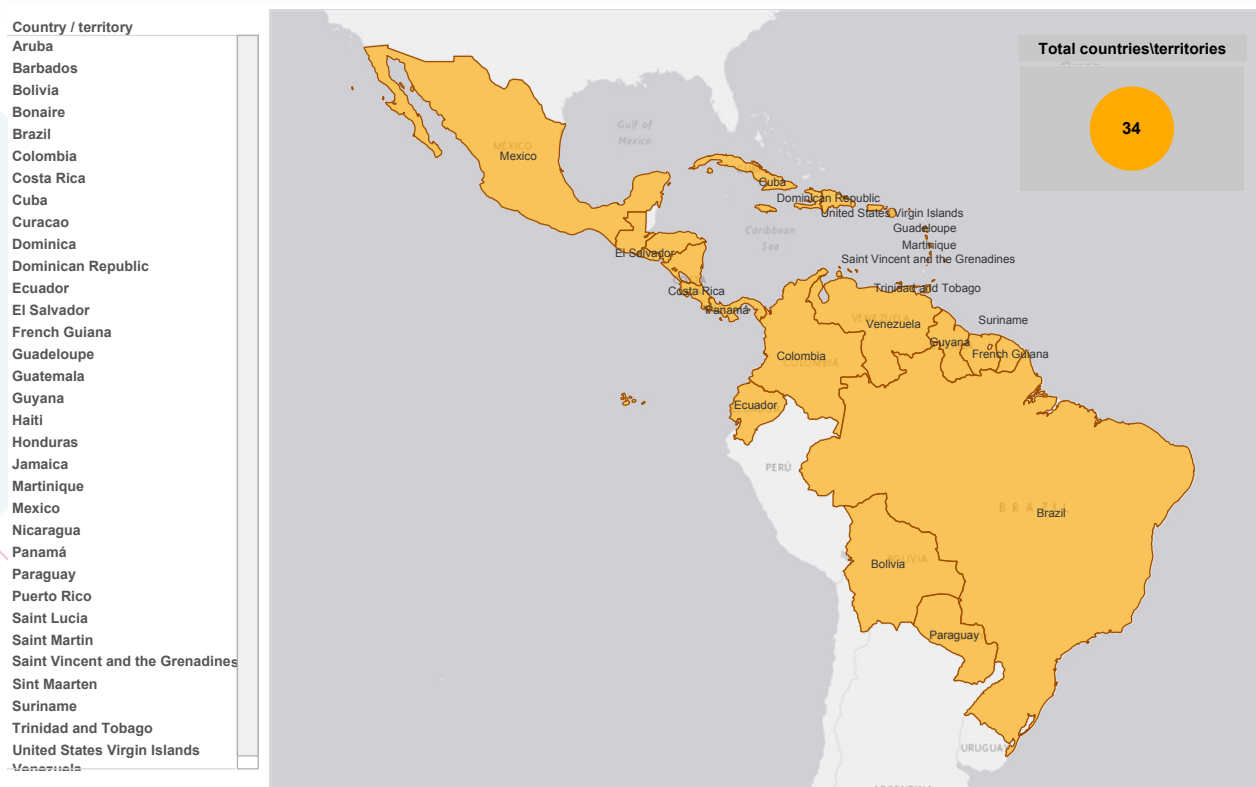
Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

- ▶ [Dossier du site Internet du Ministère de la santé](#)

Pays et territoires dans lesquels des cas autochtones d'infections par le virus Zika ont été rapportés au cours des 2 derniers mois (ECDC, 21 mars 2016)



## Distribution géographique des cas autochtones d'infections par le virus Zika confirmés en Amérique en 2015-2016 (Organisation panaméricaine de la santé, 7 avril 2016)



Source: Cases reported by the IHR National Focal Points to the WHO IHR Regional Contact Point for the Americas and through the Ministry of Health websites, 2016.

Note: Further information regarding subnational geographic distribution of Zika virus cases is available on the Ministry of Health websites

Map Production: PAHO/WHO AD CHA IR ARO

Suggested citation: Pan American Health Organization / World Health Organization. Geographic distribution of confirmed cases of Zika virus (locally acquired) in countries and territories of the Americas,

2015-2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016. Updated as of 7 April 2016.

Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016  
Pan American Health Organization •  
www.paho.org • © PAHO/WHO, 2016

## Autres actualités en hémovigilance

Posters scientifiques présentés par l'ANSM au congrès IHS (international Haemovigilance seminar):

- ▶ **How to improve the quality of the transfusion chain : factsheets and "guidelines" available and used by the french haemovigilance network** - Scientific Poster (25/03/2016) 📄 (191 ko)
- ▶ **French IT system for reporting adverse reactions and events in haemovigilance** - Scientific Poster (25/03/2016) 📄 (334 ko)
- ▶ **How to react quickly in front of epidemiological alerts : application to Zika alert by the french advisory group** - Scientific Poster (25/03/2016) 📄 (114 ko)

## Transfert de la biovigilance de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à l'Agence de la biomédecine (ABM)

La nouvelle loi de Santé n°2016-41 du 26 janvier 2016, publiée au Journal officiel le 27 janvier dernier, prévoit, dans son article 173, le transfert du dispositif de biovigilance de l'ANSM à l'ABM. Ce transfert s'inscrit dans le regroupement et l'harmonisation des dispositions législatives relatives à la veille, aux vigilances et aux alertes sanitaires.

L'ANSM et l'ABM échangent régulièrement sur le fonctionnement de la biovigilance, domaine dans lequel elles ont des responsabilités partagées et complémentaires dans la gestion au quotidien des événements et des actions qui en découlent.

L'ABM alerte, 24h/24 et 7j/7, les principaux acteurs du réseau lors de la connaissance d'un risque pour autrui dans le cadre des activités de prélèvements et de greffes allogéniques. Ces alertes descendantes et ascendantes entre l'ABM, *via* notamment les services régionaux de régulation et d'appui (SRA) ou le Réseau France Greffe de Moelle (RFGM), ainsi que les services de prélèvements et de greffes ont pour vocation de mettre en œuvre le plus rapidement possible les mesures conservatoires jugées utiles.

L'ANSM exerce quant à elle des missions réglementaires de recueil des incidents et des effets indésirables, d'investigation et d'étude en lien avec les correspondants locaux de biovigilance (CLB); elle est également en charge de la rédaction du rapport annuel de biovigilance. L'ANSM peut être amenée à mettre en place des mesures conservatoires et, le cas échéant, toutes les autres mesures appropriées, y compris de police sanitaire, destinées à assurer la sécurité des produits entrant dans le champ de compétence de la biovigilance.

La répartition des rôles entre l'ANSM et l'ABM a permis, notamment, de séparer la promotion du don de la surveillance des risques liés à la greffe.

Les 10 années d'existence du dispositif de biovigilance ont permis de mettre en place et de consolider le système basé sur le réseau des CLB, et de développer des outils méthodologiques tels que la fiche de déclaration et le guide de biovigilance.

Si désormais la loi confie la responsabilité de la biovigilance portant sur les organes, les tissus, les cellules, le lait maternel et les préparations de thérapie cellulaire à l'ABM, il n'en demeure pas moins, que l'ANSM reste compétente pour assurer la sécurité sanitaire de ces éléments et produits du corps humain et notamment pour prendre, le cas échéant, les mesures de sécurité sanitaire nécessaires après les inspections qu'elle peut mettre en œuvre.

À ce titre, le futur transfert, qui devrait être effectif à l'été 2016, s'inscrit dans la perspective d'une évolution du dispositif national afin de l'optimiser et de mutualiser les compétences.

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

## Étude d'utilisation de la nitrofurantoïne en France (entre mars 2012 et février 2015)

### Contexte

Étant donné son profil de risque, incluant des effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires et d'atteintes hépatiques, la nitrofurantoïne est réservée depuis mars 2012 au traitement curatif des cystites chez la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte sous réserve d'une documentation bactériologique et l'absence d'alternative thérapeutique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque. Une utilisation sur le mode probabiliste peut être envisagée en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou d'antécédents connus de cystites récurrentes dues à des bactéries multi-résistantes.

### Objectif

L'objectif principal était d'évaluer le respect des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et des recommandations en étudiant notamment la prévalence de la réalisation d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).

### Méthode

Une cohorte de 7 660 sujets initiateurs de nitrofurantoïne entre le 1<sup>er</sup> mars 2012 et le 28 février 2015 a été identifiée à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie. Un ECBU était considéré comme étant réalisé dans un contexte d'infection documentée si sa réalisation intervenait 7 à 2 jours avant la délivrance de la nitrofurantoïne ou dans un contexte de traitement probabiliste s'il était réalisé dans les 2 jours précédant la date de délivrance de la nitrofurantoïne ou s'il était prescrit en même temps que la nitrofurantoïne et réalisé dans le jour suivant la date de délivrance de la nitrofurantoïne.

### Résultats

Une utilisation non conforme à l'indication de l'AMM était retrouvée dans 60 % des cures, avec une délivrance chez les hommes dans 15 % des cures et, chez les femmes, une délivrance sans réalisation d'un ECBU dans 45 % des cures. Un ECBU dans un contexte d'infection documentée était effectué dans 26 % des cures et un ECBU dans un contexte de traitement probabiliste dans 14 % des cures. Une utilisation non conforme à l'AMM était retrouvée significativement moins fréquemment à l'initiation de nitrofurantoïne qu'au cours des cures ultérieures (55,9 % vs 69,4 %,  $p < 0,0001$ ). Malgré une légère baisse du nombre de délivrances à partir de mars 2014, il n'a pas été mis en évidence de modifications notables de la réalisation d'un ECBU au cours de la période d'étude.

### Conclusion

Malgré les informations successives adressées à l'ensemble des professionnels de santé en 2012 et 2014, cette étude met en évidence le mauvais respect des indications de l'AMM et des recommandations de bonne pratique de la nitrofurantoïne.

L'ANSM met d'ores-et-déjà en œuvre une modification des AMM des spécialités concernées.

Fanny RAGUIDEAU, Pierre NGUYEN

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

- ▶ **Corticoïdes inhalés dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)**: finalisation de l'évaluation de l'impact du risque de pneumonie: recommandation de mise à jour des informations de l'AMM (Réunion de mars 2016).

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a confirmé l'avis du PRAC qui a été adressé à la Commission européenne qui prendra la décision finale.

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

- ▶ **Idélalisib (Zydelig®)**: démarrage de la réévaluation du rapport bénéfice/risque (article 20, États rapporteurs Royaume-Uni et Suède) et recommandations de prise en charge et de suivi des patients dans l'attente des conclusions (Réunion de mars 2016).

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

- ▶ **Produits de contraste contenant du gadolinium**: démarrage de la revue des données disponibles sur l'accumulation dans les tissus et les conséquences cliniques, afin de déterminer l'éventuel effet sur le rapport bénéfice/risque (article 31). Premières discussions prévues en juin (Réunion de mars 2016).

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

- ▶ **Antiviraux d'action directe de l'hépatite C [daclatasvir (Daklinza®), dasabuvir (Exviera®), sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®), simeprevir (Olysio®), sofosbuvir (Sovaldi®), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®)]**: démarrage d'une procédure d'évaluation visant à signaler dans les informations de l'AMM le risque pour certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B d'une réactivation de ce dernier (Réunion de mars 2016).

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

- ▶ **Natalizumab (Tysabri®)**: mise à jour des mesures de réduction du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (article 20, États rapporteurs Allemagne et Italie): cf. rubrique [Pharmacovigilance page 3](#). (Réunions de janvier et février 2016).

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a confirmé l'avis du

PRAC qui a été adressé à la Commission européenne qui prendra la décision finale.

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

- ▶ **Fusafungine** (les antibiotiques locaux administrés par voie nasale, sinusale et oro-pharyngée n'ont plus d'AMM en France depuis 2005): finalisation de la réévaluation du rapport bénéfice/risque le PRAC: recommandation de révocation de l'AMM des médicaments à base de fusafungine (Réunion de février 2016).

La recommandation du PRAC sera discutée par le CMDh (groupe de Coordination des procédures de Reconnaissance Mutuelle et Décentralisée pour les médicaments à usage humain).

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

- ▶ **Glifozine (canaglifozine, dapaglifozine et ampaglifozine)** et risque d'acidocétose diabétique: finalisation de la réévaluation du rapport bénéfice/risque dans le cadre d'un arbitrage (article 20 du règlement 726/2004/EC – voir [Bulletin des vigilances n°66 page 15](#)): renforcement des mises en garde et précautions d'emploi (Réunion de février 2016).

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a confirmé l'avis du PRAC qui a été adressé à la Commission européenne qui prendra la décision finale.

[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 »](#)

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



## Pharmacovigilance

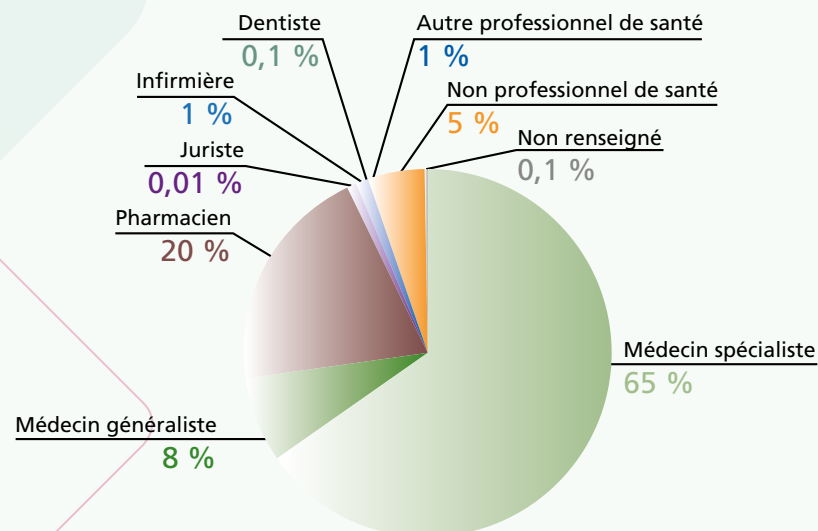
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

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 de l'année 2015, **47 089 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<sup>er</sup> janvier – 31 décembre 2015)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de 73 % des signalements aux CRPV. Les pharmaciens sont à l'origine de 20 % des signalements aux CRPV.
- ▶ Les signalements de patients représentent environ 5 % des déclarations.
- ▶ Approximativement 65 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

## Notifications spontanées enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 31 décembre 2014

- ▶ Nombre de déclarations d'effets indésirables enregistrées au cours des 13 années : **329 105**
- ▶ Nombre en **croissance régulière** : 18 605 en 2002 et 36 111 en 2014 (figure 1)
- ▶ Gravité en augmentation : 42 % en 2002 et 63 % en 2014 (figure 1)
- ▶ Répartition des déclarants :
  - environ **¾ des déclarations issues de médecins spécialistes**
  - déclarations des pharmaciens en augmentation régulière
  - déclarations des patients stabilisés depuis 2011 (figure 2)
- ▶ Nombre moyen d'effets indésirables notifiés par déclaration :
  - 1,8 pour les professionnels de santé
  - 2,6 pour les patients
- ▶ Nombre de substances actives consommées : 2,6 en moyenne (toutes imputabilités confondues)
- ▶ Age médian des patients concernés :
  - 58 ans pour les déclarations de professionnels de santé
  - 42 ans pour celles de patients ou leur entourage (figure 3)
- ▶ Médicaments le plus fréquemment concernés : ceux agissant sur le système nerveux, le système cardiovasculaire et les anti-infectieux (figure 4).
- ▶ Principaux organes touchés : peau et tissu sous-cutané (18 %), système nerveux (10 %), système gastro-intestinal (9 %), sang et système lymphatique (7 %). Les troubles généraux et anomalies au site d'administration représentent environ 11 % des effets indésirables.

Figure 1. Évolution du nombre de déclarations spontanées

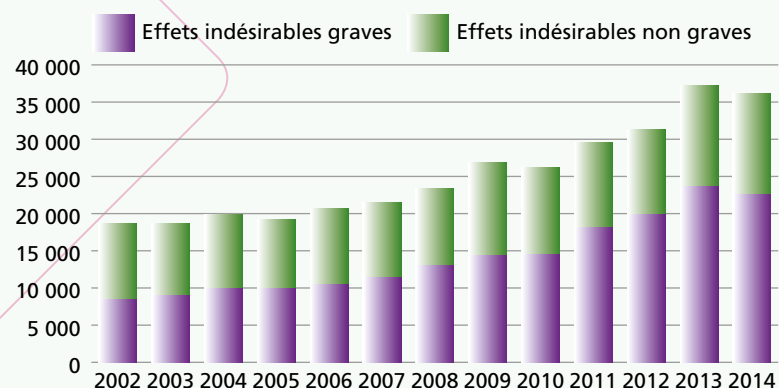


Figure 2. Évolution de la contribution des déclarants

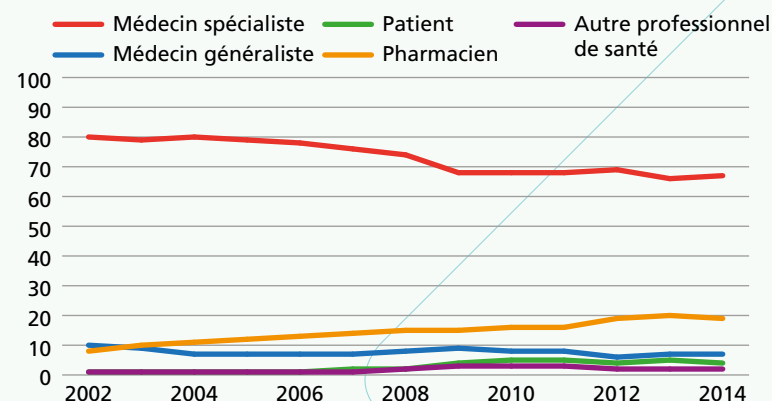


Figure 3. Taux d'EI rapportés en fonction de l'âge et du sexe du patient entre 2009 et 2014 (BNPV/Recensement 2012)

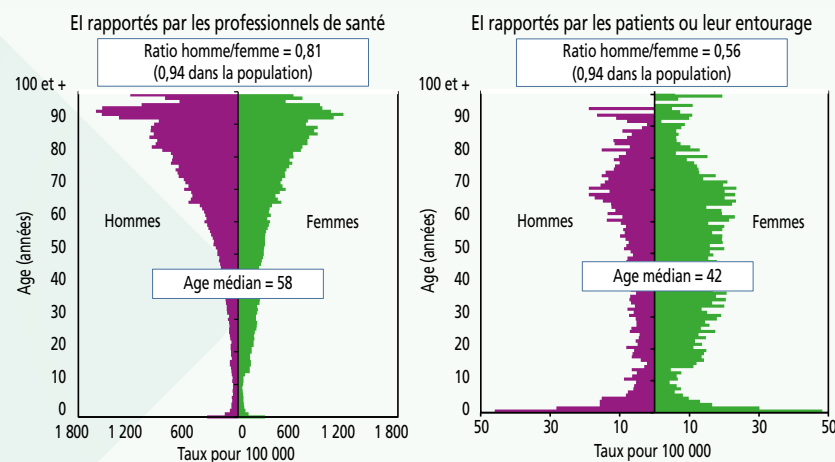
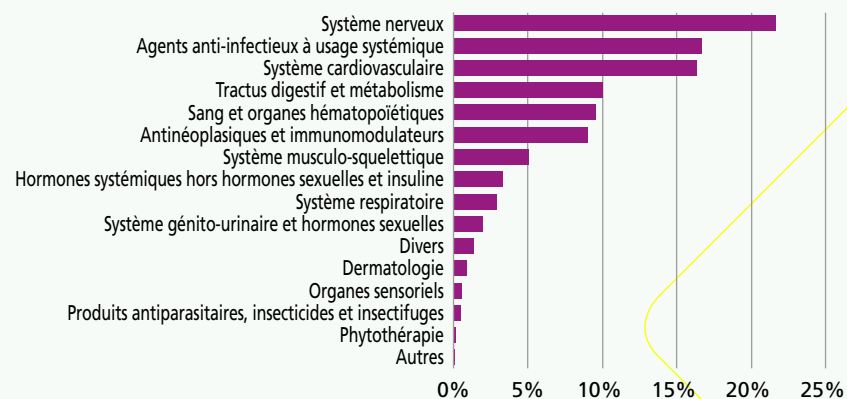


Figure 4. Répartition/distribution des effets indésirables déclarés en fonction de la classe thérapeutique



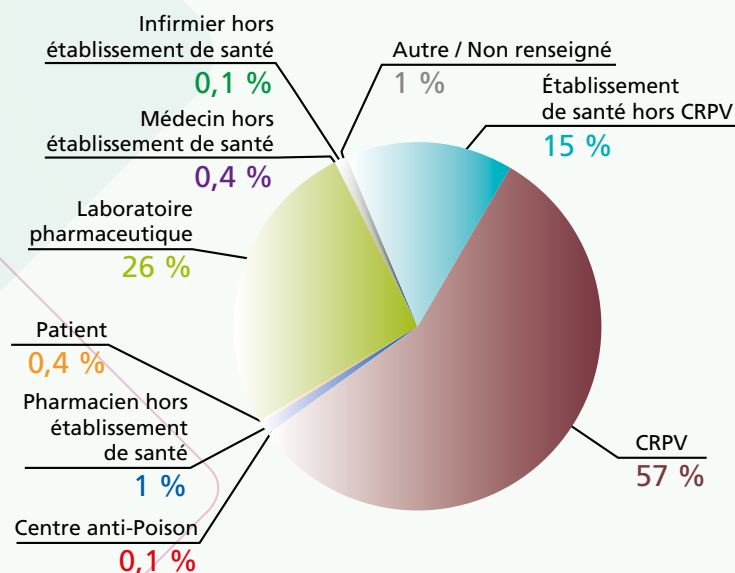
## Les erreurs médicamenteuses

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 de l'année 2015, **2 741 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<sup>er</sup> janvier – 31 décembre 2015)



\* CRPV = centres régionaux de pharmacovigilance

- La majorité des signalements émanent des établissements de santé, essentiellement des CRPV\*, le primo-déclarant n'est alors pas identifié et peut être un médecin, un pharmacien, un infirmier, un patient ou autre. Pour rappel, les 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.

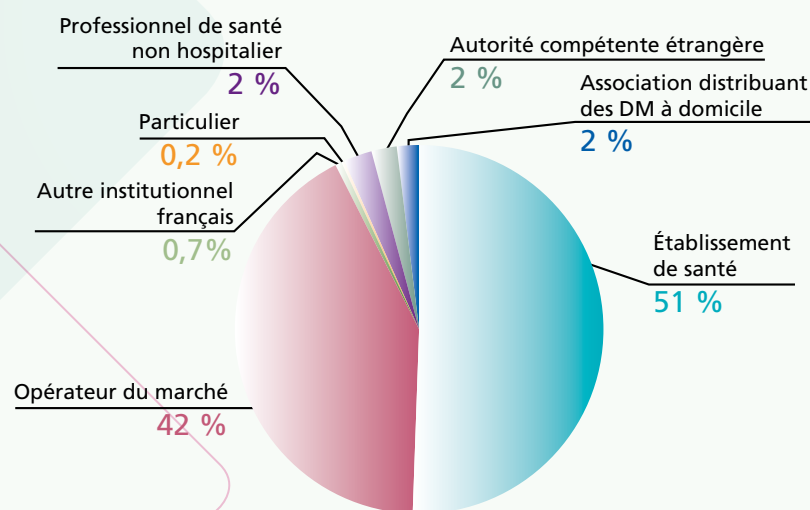
## Matériorvigilance et réactovigilance

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 de l'année 2015, **15 773 signalements de matériorvigilance** et **1 355 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

### Qui déclare en matériorvigilance ?

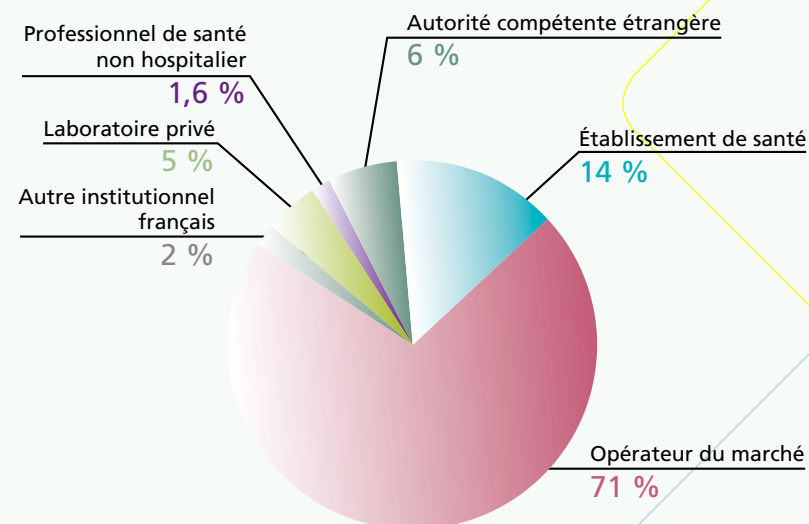
(1<sup>er</sup> janvier – 31 décembre 2015)



- ▶ Environ 51 % des signalements de matériorvigilance proviennent d'établissements de santé, le déclarant est généralement le correspondant local de matériorvigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur...).

### Qui déclare en réactovigilance ?

(1<sup>er</sup> janvier – 31 décembre 2015)



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

## Hémovigilance

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

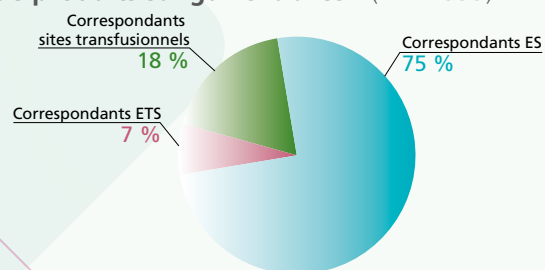
Conformément à l'article R1221-25 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art.5, l'ANSM assure la mise en œuvre de l'hémovigilance. Dans l'exercice de cette mission, elle est destinataire de toute information recueillie lors des différentes étapes de la chaîne transfusionnelle, susceptible de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

Au cours de l'année 2015, **17 466 nouvelles déclarations ont été rapportées et saisies dans la base nationale d'hémovigilance « e-fit »\***.

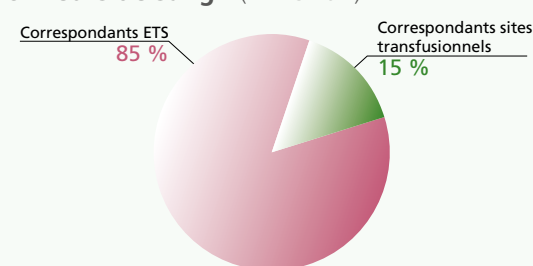
### Qui déclare en hémovigilance ?

(1<sup>er</sup> janvier – 31 décembre 2015)

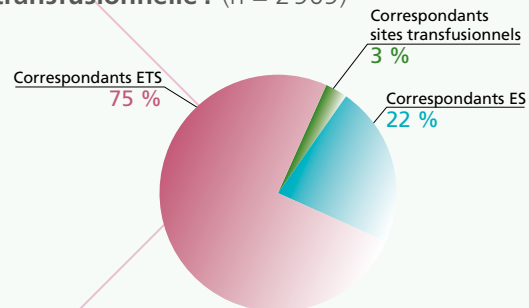
#### Qui déclare les effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles? (n = 7 535)



#### Qui déclare les effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang? (n = 5 292)

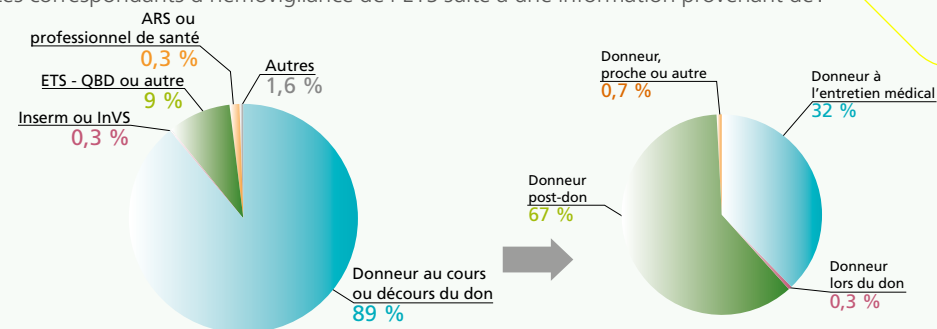


#### Qui déclare les incidents graves de la chaîne transfusionnelle? (n = 2 909)



#### Qui déclare les informations post-don? (n = 1 730)

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 en chiffres

## Biovigilance

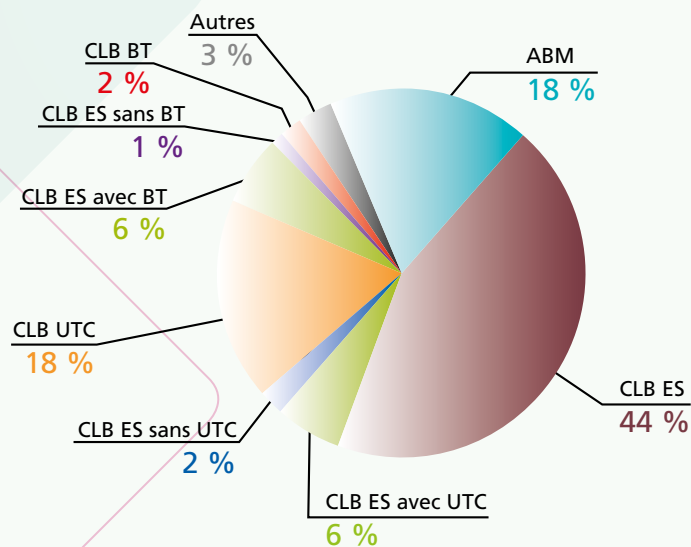
La **biovigilance** consiste à :

- ◆ surveiller et prévenir les risques liés à l'utilisation à des fins thérapeutiques d'éléments et produits issus du corps humain tels les organes, les tissus, les cellules et le lait maternel (les gamètes et embryons relèvent de la vigilance de l'assistance médicale à la procréation);
- ◆ surveiller les non-conformités liées aux produits thérapeutiques annexes (PTA) entrant en contact avec les produits issus du corps humain (solution de conservation d'organe, milieux d'organoculture de cornées, etc.). (Décret n° 2003-1206 du 12/12/2003 modifié par le décret n°2007-1110 du 17/07/2007)

Au cours de l'année 2015, **527 nouvelles déclarations ont été reçues.**

### Qui déclare en biovigilance ?

(1<sup>er</sup> janvier – 31 décembre 2015)



ABM : Correspondant local de biovigilance de l'Agence de biomédecine (ABM)  
 CLB : Correspondants locaux de biovigilance des établissements de santé  
 CLB ES sans UTC : Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé non doté d'une unité de thérapie cellulaire  
 CLB ES avec UTC : Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé doté d'une unité de thérapie cellulaire  
 CLB UTC : Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'une unité de thérapie cellulaire hors établissement de santé  
 CLB ES sans BT : Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé non doté d'une banque de tissus  
 CLB ES avec BT : Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé doté d'une banque de tissus  
 CLB BT : Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'une banque de tissus hors établissement de santé  
 Autres : autres professionnels de santé