

sommaire

Pharmacovigilance

Statines et myopathies nécosantes
à médiation immunitaire (IMNM)

4

Erreurs médicamenteuses

Déclaration des erreurs médicamenteuses:
mode d'emploi

5

Addictovigilance

Mise en garde sur les risques
des cannabinoïdes de synthèse

7

Matérovigilance

Risques liés à la technique de chirurgie
réfractive au laser Lasik

8

Réactovigilance

Dépistage du VIH: recommandations de l'ANSM
pour sécuriser l'utilisation d'un réactif

9

Cosmétovigilance

Bilan 2014 de la cosmétovigilance européenne

10

Hémovigilance

Le Virus Chikungunya aux Antilles
et aux Amériques: état des lieux,
plus d'un an après le début de l'épidémie

11

Édito

Les signalements des vigilances en 2014

À l'occasion de ce numéro, nous souhaitons vous présenter les principaux chiffres 2014 relatifs aux signalements des vigilances gérées par l'ANSM.

Avec un objectif permanent de surveillance, d'évaluation, de prévention et de gestion du risque d'effets indésirables ou d'incidents résultant de l'utilisation de produits de santé, cette activité de vigilance est efficace quand elle est partagée par tous, professionnels de santé et patients.

La surveillance des médicaments et substances psychoactives

Le système national de 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.

Le nombre de cas initiaux et suivis déclarés aux CRPV en 2014 est sensiblement le même qu'en 2013 (46 497 *versus* 46 843). Les déclarations réalisées par des patients représentent environ 4,3 % de l'ensemble des déclarations (1 983 en 2014 *versus* 2 151 en 2013). Ce pourcentage est proche de ce qui est observé au niveau européen,

puisque en 2014 environ 3,5 % parmi plus de 1,1 million de déclarations recueillies provenaient de patients.

Au niveau européen, les effets indésirables graves sont rassemblés dans une base commune, Eudravigilance. L'ANSM transmet les cas enregistrés par les CRPV. Ceux recueillis par les laboratoires sont rapportés directement par ces derniers à Eudravigilance depuis 2012.

Au niveau international, la France contribuait en 2014 à hauteur de 5 % des déclarations enregistrées par plus de 100 pays dans la base de données VigiBase® de l'OMS.

Les signalements d'erreurs médicamenteuses sans effet indésirable, d'erreurs potentielles et de risques d'erreur médicamenteuse sont recueillis directement et traités par l'ANSM. En 2014, 2 525 signalements ont été enregistrés dont 2 035 erreurs avérées (60 % ayant entraîné un effet indésirable), contre 2 248 en 2013.

Enfin, dans le cadre du système d'addictovigilance, qui repose sur le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), 14 enquêtes de pharmacodépendance sur des médicaments et 9 suivis nationaux étaient en cours en 2014, contre respectivement 14 et 6 en 2013. Au total, 40 dossiers ont fait l'objet d'une évaluation par l'ANSM en 2014.

Édito (suite)

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

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 2014, 13 817 signalements de matériovigilance (hors implants mammaires PIP) et 980 déclarations de réactovigilance, provenant majoritairement d'établissements de santé et des fabricants, ont été enregistrés par l'agence (contre 13 822 et 1 056 en 2013).

La surveillance de la chaîne transfusionnelle

Le système d'hémovigilance porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs de sang assuré par l'Institut de veille sanitaire. Le nombre de déclarations global, sans préjuger de l'imputabilité, a augmenté entre 2013 et 2014 puisqu'il est passé de 15 984 à 17 016. Les déclarations d'effets indésirables graves survenant chez les donneurs de sang et d'incidents graves de la chaîne transfusionnelle ont augmenté, alors que celles d'effets indésirables

survenant chez les receveurs de produits sanguins labiles (PSL) ont diminué et les informations post-don (informations relatives au donneur pouvant avoir un impact sur la sécurité des PSL et connue postérieurement au don) sont stables.

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. Le nombre de déclarations reçues en 2014 s'élève à 518 contre 445 en 2013 (rapport annuel de biovigilance).

Biovigilance

Rapport annuel 2013 -
Dix ans d'évolution de la biovigilance

13

Pharmaco-épidémiologie

Vaccination anti-HPV
et risque de maladies auto-immunes

14

Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC

15

Les signalements en chiffres

Pharmacovigilance

16

Erreurs médicamenteuses

17

Matériovigilance et réactovigilance

18

Hémovigilance

19

Directeur de la publication :

Dominique Martin

Rédactrice en chef : Marie-Laure Veyries

Secrétariat de la rédaction : Isabelle Vernhes

Comité de relecture : Emilie Alliez, Irène Bidault, Anne Boulestin, Tiphaine Canarelli, Myriam Dahani, Nathalie Dumarçet, Claire Ferard, Françoise Goebel, Sara Miranda, Isabelle Vernhes

Ont collaboré à ce numéro : Laurent Aoustin, Cindy Aubrière, Pascal Auriche, Mehdi Benkebil, Anne Boulestin, Ophélie Broca, Marie-Anne Courné, Myriam Dahani, Marianne Deschênes, Dorothee Durand, Evelyne Garrido, Allison Gautier, Françoise Goebel, Nathalie Grené-Lerouge, Sara Miranda, Charlotte Pion, Élodie Pouchol, Véronique Sétin-Prévotat, Élodie Solé

ENQUÊTE SUR LE BULLETIN DES VIGILANCES

Résultats de l'enquête menée en décembre 2014

Lors de la diffusion du Bulletin n°63, vous avez été sollicités sur vos attentes par rapport au bulletin des vigilances dans l'objectif d'envisager d'éventuelles évolutions de celui-ci

Vous êtes essentiellement des pharmaciens (37 %) et des médecins (34 %) à avoir répondu, mais aussi des correspondants de matériovigilance, des biologistes, des infirmiers, des sages-femmes et des patients.

Vous lisez le bulletin des vigilances majoritairement en ligne (91 %). Son format, prévu pour ce type de consultation, et son contenu correspondent généralement à vos attentes.

Cependant, quelques suggestions d'évolution ou d'amélioration ont été formulées, notamment :

- une nouvelle rubrique avec des publications scientifiques,
- plus de données chiffrées,
- des sujets plus en rapport avec des procédures en cours,
- plus d'information sur les nouveautés réglementaires,
- une diffusion plus large avec possibilité d'abonnement.

Nous remercions tous ceux qui ont pris le temps de répondre au questionnaire ; nous réfléchissons d'ores et déjà sur ces suggestions pour faire évoluer le bulletin et essayer de répondre au mieux à vos attentes.

Marie-Laure Veyries

Édito (suite)

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 2014, l'ANSM a traité 193 signalements de cosmétovigilance (contre 157 en 2013).

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.

Statines et myopathies nécrosantes à médiation immune (IMNM)

Les statines, médicaments hypolipémiants inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, diminuent le taux de cholestérol sanguin, en particulier le LDL-cholestérol qui, lorsqu'il est élevé, peut majorer le risque de survenue de maladie cardio-vasculaire.

Elles sont indiquées pour réduire le taux de cholestérol en prévention primaire chez des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires ou prévention secondaire chez des patients présentant des antécédents, notamment d'infarctus du myocarde, d'insuffisance coronaire ou d'accident vasculaire cérébral.

En 2012, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a recommandé d'ajouter le risque de myopathie nécrosante à médiation immune (IMNM) à l'information de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité Crestor® (rosuvastatine). Un effet de classe pour l'ensemble des statines n'avait pas été exclu. Dans le même temps, une revue de la littérature rapportait 63 cas décrivant une association entre un traitement par statine et la survenue d'IMNM.

La myopathie nécrosante immuno-induite se distingue des atteintes musculaires, habituellement décrites avec les statines, par une atteinte musculaire proximale, une élévation marquée du taux de CPK, une aggravation lente et progressive de la symptomatologie malgré l'arrêt du traitement par statine, la présence d'un taux significatif d'anticorps anti-HMGCoA réductase et une amélioration sous traitement immunosuppresseur après l'arrêt du traitement par statine.

Depuis 2012, plusieurs publications ont décrit des cas d'IMNM chez des patients traités par statine et ont confirmé l'existence de ce risque avec plusieurs statines.

Sur la base de ces nouvelles publications, la France a relancé ce signal en octobre 2014. Après réévaluation, le Comité européen pour l'évaluation

des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a conclu à l'existence d'un effet de classe et a recommandé de renforcer les précautions d'emploi et les informations sur les effets indésirables de l'ensemble des produits contenant une statine, afin de sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de survenue rare mais possible d'IMNM.

En France, ces modifications sont en cours d'implémentation dans les RCP et les notices des statines.

Françoise Goebel

pharmacovigilance@ansm.sante.fr

Autres actualités en pharmacovigilance

- ▶ **Ibuprofène à forte dose**: recommandation du PRAC concernant le risque cardiovasculaire ([13/04/2015](#))
- ▶ **Xofigo 1000 kBq/mL, solution injectable**: modification de l'étalon de référence (primaire) NIST ([02/04/2015](#))
- ▶ **Vaccins contre les rotavirus (RotaTeq® et Rotarix®)**: rappel sur la prise en charge de l'invagination intestinale aiguë du nourrisson ([31/03/2015](#))
- ▶ **Flunarizine (Sibelium® 10 mg)**: Réévaluation du rapport bénéfice-risque ([24/03/2015](#))
- ▶ **RTU baclofène dans l'alcool-dépendance**: Premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription ([20/03/2015](#))
- ▶ **Kétoconazole (Kétonconazole HRA®)**: informations sur le risque d'hépatotoxicité ([06/03/2015](#))
- ▶ **Halopéridol (Haldol® 5 mg/ml, solution injectable en ampoule)**: rappel sur la sécurité d'emploi et le bon usage ([04/03/2015](#))
- ▶ **Bromocriptine**: réévaluation du rapport bénéfice/risque dans l'inhibition de la lactation ([17/02/2015](#))
- ▶ **Plasma thérapeutique sécurisé par solvant-détergent**: changement de statut juridique ([27/01/2015](#))

Déclaration des erreurs médicamenteuses : mode d'emploi

L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte survenu 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.

L'erreur peut résulter d'une mauvaise conception du médicament et de l'information qui lui est relative (confusion de dénomination, conditionnement inadapté, problème d'étiquetage ou de notice d'information, etc.), ou de l'organisation systémique du processus de prise en charge thérapeutique du patient (organisation du circuit du médicament, facteurs humains, facteurs environnementaux, pratiques professionnelles, etc.).

L'analyse locale et pluridisciplinaire est une étape primordiale afin de déterminer les causes et circonstances de survenue de l'erreur médicamenteuse et ainsi faciliter sa prise en charge. Les actions prises par l'ANSM concerneront le médicament lui-même.

Pourquoi déclarer ?

L'ANSM peut mettre en place des mesures au niveau national ou européen. Elles peuvent concerner un produit donné, une classe de médicaments, une forme galénique ou une présentation particulière (risque de confusion entre dosettes). Il peut s'agir d'une modification de l'information de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou du conditionnement, d'une communication auprès des professionnels de santé ou du public, de la mise en place d'un plan de gestion des risques, ou de recommandations à destination des industriels (amélioration et harmonisation des étiquetages, dispositifs d'administration des solutions buvables, dispositifs transdermiques (patches))

Vos déclarations sont primordiales pour sécuriser l'utilisation des médicaments en vie réelle

Qui doit/peut signaler ?

Tout professionnel de santé, patient, laboratoire pharmaceutique ou usager du système de santé ayant connaissance ou ayant constaté un risque d'erreur ou une erreur médicamenteuse.

Le rôle joué par les soignants est essentiel, que ce soit dans la prévention, la détection ou dans l'analyse et la déclaration de l'erreur.

Comment déclarer une erreur médicamenteuse ? (cf. schéma de déclaration page suivante)

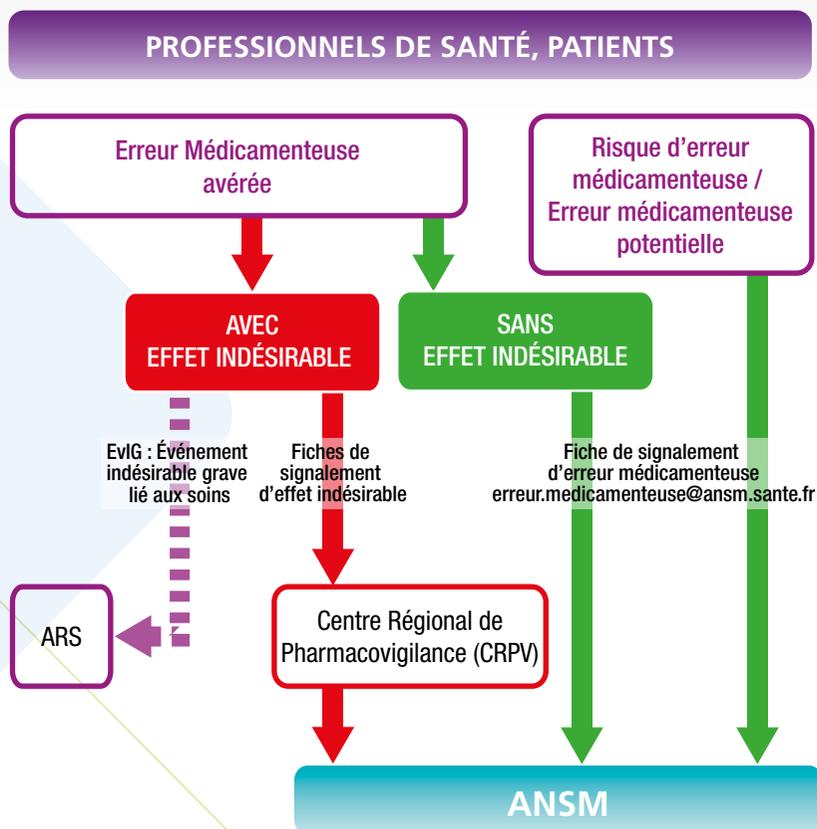
- ◆ **Une erreur médicamenteuse ayant entraîné un effet indésirable** est déclarée au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique.
- ◆ **Une erreur médicamenteuse sans effet indésirable, une erreur potentielle ou un risque d'erreur médicamenteuse** est transmis directement à l'ANSM.

Dorothee DURAND, Nathalie GRENÉ-LEROUGE
erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

Autres actualités sur les erreurs médicamenteuses

- ▶ **Fluindione (Préviscan®)**: changement de couleur des comprimés pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses (02/04/2015)
- ▶ **Tarka L.P. 180 mg /2 mg, boîte de 30 comprimés pelliculés à libération prolongée**: risque d'erreur de posologie lié à un défaut d'impression du blister (09/04/2015)

Circuit de signalement des erreurs médicamenteuses*



➔ Déclaration obligatoire par les médecins, pharmaciens, sages-femmes et chirurgiens-dentistes dans le cadre de la pharmacovigilance

* Ce schéma ne présente pas les modalités de déclaration par les laboratoires

Références réglementaires pour la déclaration

► Erreurs médicamenteuses ayant entraîné un effet indésirable : déclaration aux CRPV

Le dispositif de pharmacovigilance a évolué en 2012 : son champ est élargi aux effets indésirables faisant suite notamment à une erreur médicamenteuse. Cette évolution s'appuie sur :

- Directive et règlement européens relatifs à la pharmacovigilance publiés le 15 décembre 2010 et entrés en vigueur en juillet 2012.
- Au niveau national, loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé publiée le 29 décembre 2011 et décret d'application (n°2012-1244) du 9 novembre 2012.

► Événements indésirables graves liés aux soins : déclaration aux ARS (Article L.1413-14 CSP)

Certaines erreurs médicamenteuses peuvent également correspondre à un événement indésirable grave liés soins et nécessitent ainsi une double déclaration au CRPV et à l'ARS.

Mise en garde sur les risques des cannabinoïdes de synthèse

Diverses drogues de synthèse (appelées également Nouveaux Produits de Synthèse ou N.P.S.) circulent en France et en Europe. Ces produits ont des propriétés hallucinogènes, stimulantes ou dépressives selon la famille à laquelle ils appartiennent. Ils sont le plus souvent vendus sur Internet sous des noms commerciaux qui ne reflètent pas toujours l'utilisation pour laquelle ils pourraient être destinés (encens, sels de bain, « blend », etc.). Leur composition qualitative (substances) et quantitative (dosage) peut être variable d'un sachet à l'autre y compris pour un même produit acheté sur un même site d'achat. Les effets peuvent donc être différents pour un même produit mais aussi d'un consommateur à un autre.

Bien que ces drogues de synthèse soient parfois présentées comme « légales » car « non interdites », elles ne sont pas dénuées de risques.

Récemment, dans la région d'Annecy, la consommation de drogues de synthèse a entraîné plusieurs hospitalisations d'adolescents ou de jeunes adultes, consécutives à différents types de malaises. Une saisie réalisée chez un revendeur a permis d'effectuer une analyse qui a révélé la présence de 2 substances, AB-FUBINACA¹ et MDMB-CHMICA², dans des sachets contenant des végétaux broyés. Ces 2 substances appartiennent à la famille des cannabinoïdes de synthèse. D'autres analyses sur d'autres échantillons de produits consommés par certains de ces adolescents sont en cours.

Les cannabinoïdes de synthèse présentent des effets similaires au cannabis mais sont nettement plus puissants et donc plus toxiques : quelques milligrammes suffisent pour induire des effets hallucinogènes importants et toxiques. Par conséquent, la toxicité peut se manifester pour des doses très faibles.

Les effets toxiques sont variables suivant les cannabinoïdes de synthèse mais les principaux symptômes sont les suivants :

- ◆ nausées, vomissements,
- ◆ chute de la tension artérielle, troubles du rythme cardiaque, infarctus du myocarde,
- ◆ troubles respiratoires,
- ◆ perte de conscience qui peut durer plusieurs heures.

Des épisodes psychotiques et de paranoïa ont également été observés chez certains usagers. La survenue d'un « bad trip » (« mauvais voyage ») avec des troubles du comportement (auto-agressivité) est possible au cours du délire.

Le MDMB-CHMICA est à l'origine de plusieurs intoxications en Autriche et de 4 décès en Suède.

L'ANSM attire l'attention des professionnels de santé sur les risques souvent méconnus des cannabinoïdes de synthèse et les invite à déclarer tout cas d'abus ou de pharmacodépendance dont ils ont connaissance au CEIP (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) dont ils dépendent. Les coordonnées des centres sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

Charlotte PION, Martin GARRET
marie-anne.courne@ansm.sante.fr

1 - AB-FUBINACA = N-(1-amino-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide
2 - MDMB-CHMICA = Methyl 2-[[1-(cyclohexylmethyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-diméthylbutanoate

Risques liés à la technique de chirurgie réfractive au laser Lasik

L'ANSM a été alertée par une association de patients au sujet des risques liés à la chirurgie réfractive au laser permettant de sculpter le tissu cornéen pour traiter les défauts de l'œil (myopie, hypermétropie, astigmatisme, presbytie). Cette alerte concernait principalement la technique dite « Lasik », la plus utilisée à ce jour.

La technique chirurgicale dite Lasik est efficace dans une grande majorité de cas. Cependant, comme toute chirurgie, elle peut exposer à certains effets indésirables et complications transitoires ou persistants, comme la sécheresse oculaire (complication la plus fréquente), complication généralement transitoire affectant le volet cornéen, infection et inflammation, invasion épithéliale (passage des cellules de la surface dans l'interface cornéen), perception de halos lumineux et altération de la vision nocturne régressant généralement 1 à 3 mois après cicatrisation, vision dédoublée (diplopie), sur- ou sous-corrrection, ectasie secondaire (déformation de la cornée opérée) ou encore réduction de l'acuité visuelle.

Pour limiter ces risques, cette intervention chirurgicale doit être effectuée uniquement lorsque le patient est éligible à la chirurgie et bien informé sur les risques liés à cette chirurgie, par un chirurgien formé à cette technique chirurgicale et dans les bonnes conditions matérielles et de bloc opératoire. Les risques associés à cette chirurgie étant méconnus du grand public, il a été jugé opportun d'effectuer une communication sur ce sujet à destination du grand public.

Un document d'information élaboré après audition des parties prenantes et plus d'un an de travaux de synthèse et d'évaluation des données existantes, a été soumis à la Commission de Prévention des Risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé de l'ANSM.

Ce [dossier d'information](#) intitulé « Chirurgie réfractive - Complications et effets Indésirables de la chirurgie dite Lasik », est en ligne sur le site Internet de l'ANSM depuis le 19 Mars 2015. Il est destiné aux personnes qui

souhaitent se renseigner sur les effets indésirables et complications susceptibles de survenir pendant et/ou après une intervention utilisant la technique chirurgicale dite « Lasik ». Il aborde les points suivants :

- ◆ Les différentes techniques de chirurgie réfractive.
- ◆ Dans quels cas la technique chirurgicale Lasik peut-elle être réalisée ?
- ◆ Effets indésirables et complications liés à la technique chirurgicale Lasik.
- ◆ Information au patient.

Myriam DAHANI

materiovigilance@ansm.sante.fr

Autres actualités en matériorvigilance

- ▶ **Morcellement par coelioscopie et ablation chirurgicale de fibromes utérins:** avertissement aux États-Unis et rappel des recommandations de l'ANSM ([30/03/2015](#))
- ▶ **Implants mammaires et lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC):** réunion d'un groupe d'experts à l'ANSM ([27/03/2015](#))

Dépistage du VIH : recommandations de l'ANSM pour sécuriser l'utilisation d'un réactif

Entre septembre 2013 et février 2014, l'ANSM a été informée de plusieurs cas de dérive du signal de calibration du réactif « Elecsys, cobas e HIV Combi PT » fabriqué par la société Roche Diagnostics pour le dépistage sérologique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La calibration permet de « régler » l'automate en vérifiant qu'il donne le résultat attendu pour des échantillons de valeurs connues et ainsi assurer l'exactitude des futures mesures sur les échantillons de patients. La dérive du signal constatée pour ce réactif pouvait potentiellement entraîner une baisse de sensibilité du réactif et donc l'obtention de résultats faussement négatifs. Les cas sont survenus dans plusieurs laboratoires, de façon répétée mais aléatoire, sur l'ensemble des lots du réactif en cours de vie entre septembre 2013 et février 2014.

Compte-tenu du risque induit par un éventuel résultat faussement négatif, l'ANSM a diffusé le 29 novembre 2013, conjointement au courrier adressé aux utilisateurs par la société Roche, une information de sécurité demandant aux établissements de santé et aux laboratoires de biologie médicale d'être particulièrement attentifs lors de l'utilisation de ce réactif, notamment au signal de calibration, et aux échantillons de patients produisant un résultat compris entre 0,5 et 1.

L'ANSM a également indiqué aux utilisateurs que l'utilisation d'une autre technique pouvait être envisagée, systématiquement, ou pour vérifier le résultat de certains échantillons.

Les investigations menées ont permis de mettre en évidence la cause de la dérive du signal du calibrateur : il s'agissait d'une interférence entre un composant du réactif « Elecsys, cobas e HIV Combi PT » et un composant d'un autre réactif, pouvant être utilisé sur le même automate. Le fabricant a mis en place des mesures correctives au niveau du procédé de fabrication permettant d'éviter que l'anomalie ne se reproduise. Le premier lot fabriqué après la mise en place de ces mesures a été libéré en mars 2014.

Depuis cette date, aucun incident similaire n'a été porté à la connaissance de l'ANSM.

Anne BOULESTIN, Marianne DESCHÊNES
reactovigilance@ansm.sante.fr

Bilan 2014 de la cosmétovigilance européenne

Les industriels (personnes responsables et distributeurs) ont l'obligation de notifier sans délai aux autorités nationales compétentes (l'ANSM en France) les effets indésirables graves dont ils ont connaissance depuis le 11 juillet 2013, date d'entrée en vigueur du règlement européen n°1223/2009/CE sur les produits cosmétiques (voir [bulletin n°60](#))

Un effet indésirable grave (EIG) est défini comme « un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès ».

Une base de données commune européenne permet à chaque autorité nationale d'informer les autres autorités européennes des effets indésirables graves qu'elle recueille, qu'ils soient déclarés par un industriel, un utilisateur final (consommateur ou professionnel qui utilise le produit cosmétique) ou un professionnel de santé. Elle transmet aussi les conclusions de son évaluation, notamment de l'analyse d'imputabilité, c'est-à-dire de l'appréciation pour chaque cas de la relation de cause à effet entre le produit cosmétique et la survenue de l'effet indésirable.

Depuis le 11 juillet 2013, environ 400 effets indésirables graves ont été enregistrés dans la base européenne.

Données de 2014

La base de données européenne a réuni 266 EIG, enregistrés essentiellement en Allemagne, en France et au Royaume Uni qui, à eux trois, représentent 64 % des déclarations.

Le plus souvent, le déclarant initial est un consommateur qui informe le fabricant de l'incident qui le notifie à son tour à l'Autorité compétente. Le consommateur est à 90 % une consommatrice dans le cadre d'un usage personnel.

Les principaux produits concernés sont ceux destinés à la coloration capillaire et au soin de la peau. Les effets rapportés sont principalement des manifestations cutanées de type dermatite de contact ou dermatite allergique. Le critère de gravité qui classe l'effet indésirable en effet indésirable grave est l'incapacité dans 68 % des cas. L'imputabilité estimée par l'autorité compétente est similaire à celle de l'industriel dans 86 % des cas.

Véronique SÉTIN-PRÉVOTAT
cosmetovigilance@ansm.sante.fr

Le Virus Chikungunya aux Antilles et aux Amériques : état des lieux, plus d'un an après le début de l'épidémie

Le chikungunya est une arbovirose transmise par des moustiques du genre *Aedes*. Les symptômes se manifestent après 4 à 7 jours d'incubation par une fièvre, des maux de tête, des courbatures ou des douleurs articulaires.

Les Antilles ont été touchées dès la fin 2013, puis l'Amérique centrale en juin 2014, les USA (Floride) en juillet 2014 et l'Amérique du Sud en septembre 2014.

En France, la cellule d'aide à la décision spécifique aux éléments et produits du corps humain constituée au niveau national (cf. [bulletin n°62](#)) avait recommandé le dépistage génomique viral (DGV) systématique du chikungunya dans tous les dons prélevés en Martinique et en Guadeloupe à partir du 24 février 2014.

Le dépistage a été suspendu le 31 janvier 2015 suite à la fin de l'épidémie confirmée depuis le 8 janvier 2015 en Martinique et le 11 janvier 2015 en Guadeloupe¹. Certaines mesures spécifiques persistent cependant pour les :

- ◆ collectes aux Antilles :
 - quarantaine de 72 heures des concentrés de globules rouges et sensibilisation des donneurs à l'information post-don (IPD) en cas de survenue de signes cliniques après le don ;
 - exclusion des candidats au don présentant un antécédent de chikungunya pendant les 28 jours suivant la disparition des signes cliniques ;
- ◆ collectes hors Antilles :
 - exclusion des donneurs à risque d'exposition au virus chikungunya du fait d'un séjour dans une zone en alerte (Antilles hors Martinique et Guadeloupe) pendant 28 jours à compter de la date du retour.

Le bilan du dépistage a posteriori des dons servant à la préparation de concentrés plaquettaire est peu différent de celui de fin juin 2014 : 13 IPD ont été déclarées entre avril et septembre 2014 : 8 à la Martinique, 4 en Guadeloupe et 1 en Midi-Pyrénées (il s'agit d'un donneur résidant en Guadeloupe, qui a donné son sang lors de ses vacances en métropole).

Aucun cas de transmission transfusionnelle du virus chikungunya n'a été déclaré durant cette épidémie. Les données d'hémovigilance remontées au travers des IPD montrent qu'il est possible, en période d'épidémie, de prélever un donneur infecté alors qu'il est asymptomatique au moment du don.

Le retour d'expérience est en cours à l'Établissement français du sang (EFS) et les constats découlant de la mise en œuvre de ce dispositif en 2014 permettront de déterminer le dispositif de prévention le plus adapté en fonction des caractéristiques (taille, localisation, intensité...) des foyers épidémiques à venir.

Laurent Aoustin et Équipe Produits sanguins labiles
elodie.pouchol@ansm.sante.fr

Pour plus d'informations vous pouvez consulter :

► [InVS, dossier Chikungunya](#)

¹ - InVS Situation épidémiologique du chikungunya dans les Antilles. [Point au 6 mars 2015](#)

Pays ou territoire aux Amériques avec transmission autochtone ou cas importés de Chikungunya

(Organisation Mondiale de la Santé - Organisation Panaméricaine de la Santé)



Carte PAHO au 13/03/2015

Rapport annuel 2013 : retour sur dix ans d'évolution de la biovigilance

Le rapport de biovigilance 2013 est accessible sur le site internet de l'ANSM. Les principaux objectifs sont de fournir des données nationales sur les déclarations d'effets indésirables et d'incidents survenus au cours de l'année passée, d'analyser globalement l'évolution temporelle de la fréquence des événements et d'identifier les actions qui doivent être menées.

Il repose sur l'analyse :

- ♦ des rapports annuels de synthèses de biovigilance (RAS) des correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'établissements dotés d'une banque de tissus, d'une unité de thérapie cellulaire ou d'un lactarium, ou chez un fabricant de produit thérapeutique annexe ;
- ♦ des données relatives aux incidents et aux effets indésirables survenus dans le cadre des activités de prélèvement, de préparation et d'administration concernant les organes, les tissus et les préparations de thérapie cellulaire ;
- ♦ du rapport annuel de synthèse de l'Agence de la Biomédecine (ABM) relatif aux activités relevant de sa compétence

Au cours de l'année 2013, 445 déclarations ont été reçues à l'ANSM. Bien qu'il persiste un certain degré d'hétérogénéité nationale et régionale, associée à une faible fréquence des déclarations rapportées aux nombres d'organes, tissus et produits de thérapie cellulaire délivrés, le nombre de déclarations poursuit son augmentation (+20 % par rapport à 2012). Ceci traduit une mobilisation plus forte des professionnels de santé et permet l'amélioration des pratiques et de la sécurité des patients traités.

De façon à présenter une vision la plus large possible auprès des acteurs du réseau, les données concernant les essais cliniques sur les organes et les tissus ont été présentées isolément. Pour rappel, les recherches biomédicales

sur les préparations de thérapie cellulaire ne rentrent pas dans le champ de la biovigilance (art. R. 1123-47 du CSP) mais dans celui de la pharmacovigilance.

Au-delà de l'analyse des déclarations reçues, le rapport annuel de 2013 revient sur 10 ans d'évolution de la biovigilance, une vigilance complexe dans l'évaluation des déclarations en raison de la diversité et de l'hétérogénéité des produits (organes, tissus, cellules, lait et PTA) et des activités (depuis le prélèvement jusqu'à l'utilisation incluant le transport, la préparation et la conservation).

Ophélie BROCA

biovigilance@ansm.sante.fr

Vaccination anti-HPV et risque de maladies auto-immunes

L'infection à papillomavirus (HPV) est une infection sexuellement transmissible très fréquente dans la population générale. Parmi la centaine de papillomavirus (HPV) connus, 40 sont à tropisme génital préférentiel dont une quinzaine sont associés à des cancers. Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV oncogènes.

Deux vaccins anti-HPV sont disponibles : Gardasil®, vaccin quadrivalent (types 6, 11, 16 et 18) commercialisé en France depuis 2006 et Cervarix®, vaccin bivalent (types 16 et 18) depuis 2008. Le profil de sécurité de ces vaccins fait l'objet d'une surveillance particulière depuis leur mise sur le marché, notamment le risque potentiel de maladies auto-immunes (MAI). En effet, plusieurs mécanismes d'induction ou stimulation de l'auto-immunité ont été suggérés.

Aucun signal n'a pour le moment émergé des grandes études pharmacoépidémiologiques¹, qui n'ont pas mis en évidence une fréquence plus élevée de MAIs chez les filles vaccinées avec le Gardasil® que chez celles qui ne l'ont pas été. Toutefois, pour consolider ces données, une étude française a été mise en place courant 2014 par l'ANSM en collaboration avec la CNAMTS et sous la supervision d'un comité scientifique pluridisciplinaire.

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte exposé/non exposé réalisée à partir des données du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie), incluant plus de 2 millions de jeunes filles, âgées de 13 à 16 ans entre janvier 2008 et décembre 2012. Les

événements d'intérêt de l'étude incluent des pathologies neurologiques, rhumatologiques, hématologiques et endocriniennes. Un modèle de régression de Cox, considérant l'exposition à la vaccination anti-HPV en tant que variable dépendante du temps et prenant l'âge en tant qu'échelle de temps, sera utilisé dans les analyses principales.

Les résultats finaux de l'étude sont attendus prochainement.

Sara MIRANDA, Cédric COLLIN

Autres actualités en pharmaco-épidémiologie

Publications récentes :

- ▶ Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Mar 9. doi: 10.1002/pds.3763
- ▶ Kim Bouillon, Marion Bertrand, Géric Maura, Pierre-Olivier Blotière, Philippe Ricordeau, Mahmoud Zureik. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *The Lancet Haematology*, Vol. 2, No. 4, e150–e159. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00027-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00027-7)

1 - Arnheim-Dahlström L., Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden cohort study. *BMJ*: 347: f5906

Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C et al. Autoimmune disorders and quadrivalent papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2013, doi/10.1111/joim.12155

Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012; 271: 193-203

Scheller NM et al. Quadrivalent HPV Vaccination and Risk of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases of the Central Nervous System, *JAMA*. 2015;313(1):54-61.

Dernières recommandations du PRAC¹

- ▶ **Codéine dans la toux chez l'enfant:** nouvelles contre-indications chez l'enfant de moins de 12 ans, au cours de l'allaitement et chez les sujets connus pour être « métaboliseurs ultra-rapides CYP2D6 », et non recommandation chez les enfants et adolescents entre 12 et 18 ans présentant des troubles respiratoires (Réunions de février et mars 2015). Ces recommandations ont été transmises au Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) qui devrait adopter une position finale.

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

- ▶ **Biphosphonates intra-veineux (acides zoledronique, pamidronique ou ibandronique) et denosumab (Prolia® et Xgeva®):** mise à jour du RCP et mise en place d'une carte patient pour sensibiliser sur le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (Réunion de mars 2015).

Ces recommandations ont été transmises au Comité des médicaments à usage humain (CHMP). L'avis du CHMP sera ensuite envoyé à la Commission européenne pour décision finale.

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

- ▶ **Fingolimod (Gilenya®):** information des professionnels de santé de la survenue d'un premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez un patient traité pour une sclérose en plaques et non précédemment traité par natalizumab (Tysabri®) (Réunion de mars 2015).

- ▶ **Hydroxyzine (Atarax® et Hydroxyzine Renaudin®):** nouvelles contre-indications, recommandations de posologie et précautions d'emploi en raison du risque d'allongement du QT à des doses plus faibles qu'initialement connu (certaines informations figurent déjà dans le RCP des spécialités autorisées en France) (Réunion de février 2015).

Ces recommandations ont été adoptées par le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh).

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

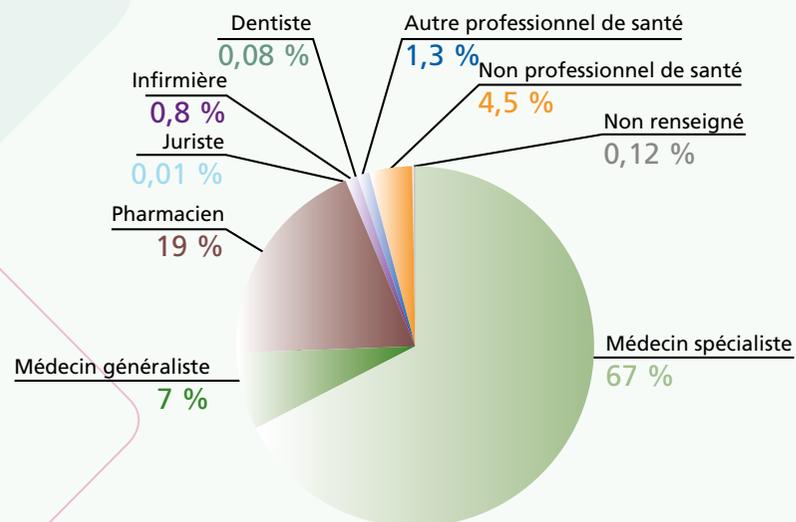
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

L'ANSM évalue les signalements issus des 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 européenne de Pharmacovigilance Eudravigilance.

En 2014, **37 866 nouveaux signalements ont été rapportés aux CRPV** et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

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

(Bilan 2014)



- ▶ Les médecins sont à l'origine de 74 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens de 19 %.
- ▶ Les signalements de patients représentent environ 4,5 % des déclarations.
- ▶ Approximativement 62 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

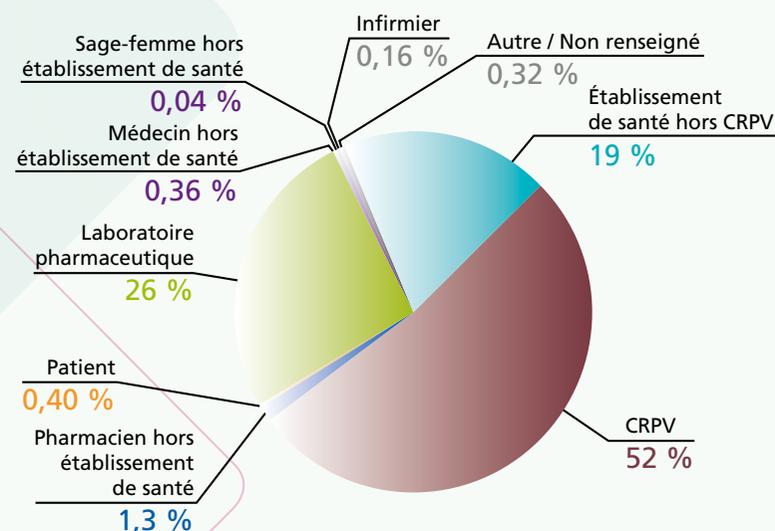
Les erreurs médicamenteuses

L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Elle peut être induite par la présentation du médicament, sa dénomination ou toute information qui lui est propre (notice, RCP).

En 2014, **2 525 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 2014)



* 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 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.

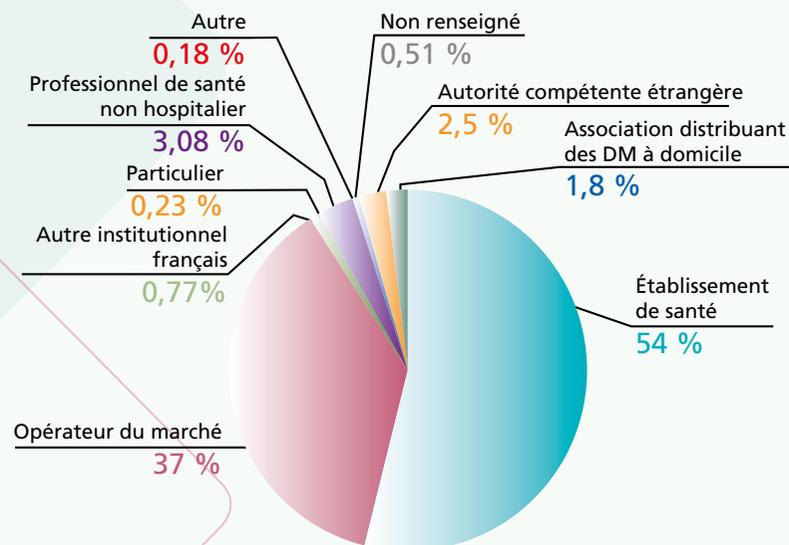
Matériorvigilance et réactovigilance

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.

En 2014, **15 808 signalements de matériorvigilance** et **980 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

Qui déclare en matériorvigilance ?

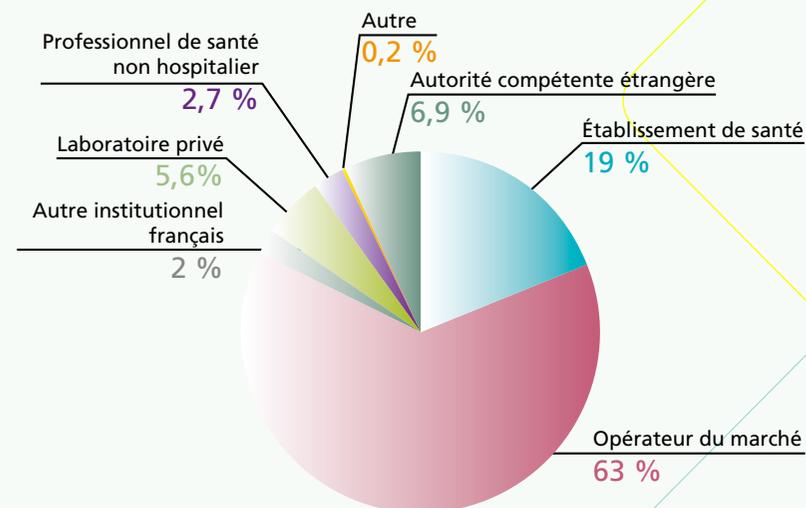
(Bilan 2014)



- ▶ Environ 55 % des signalements de matériorvigilance proviennent d'établissements de santé, le déclarant est généralement le correspondant local de matériorvigilance (médecin, pharmacien, infirmier, ingénieur...).
- ▶ Environ 13 % sont des signalements relatifs aux prothèses mammaires PIP, sachant que les explantations préventives sont déclarées à l'Agence.

Qui déclare en réactovigilance ?

(Bilan 2014)



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

Hémovigilance

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

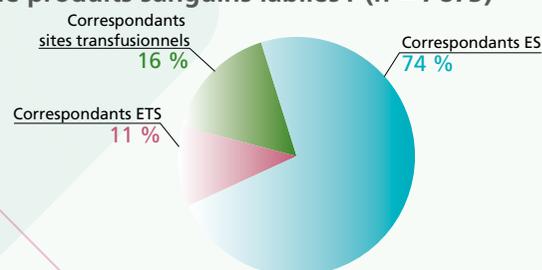
Conformément à l'article R. 1221-25 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5, l'ANSM assure la mise en œuvre de l'hémovigilance. Dans l'exercice de cette mission, elle est destinataire de toute information recueillie, lors des différentes étapes de la chaîne transfusionnelle, susceptible de compromettre la qualité et la sécurité des produits sanguins labiles.

En 2014, **17 016 nouvelles déclarations ont été rapportées et saisies dans la base nationale d'hémovigilance « e-fit »***

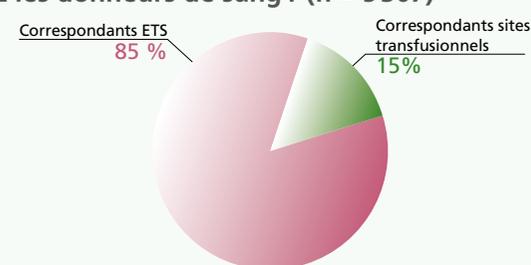
Qui déclare en hémovigilance ?

(Bilan 2014)

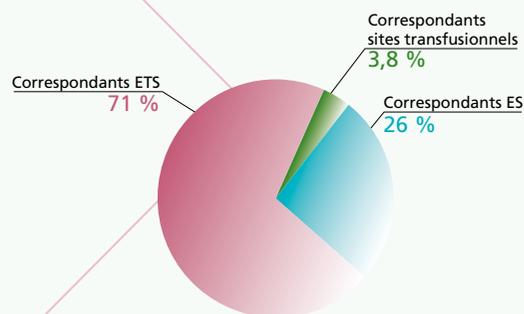
Qui déclare les effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles ? (n = 7 873)



Qui déclare les effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang ? (n = 5 307)

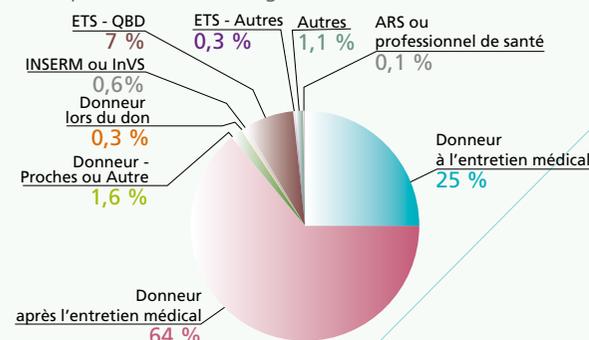


Qui déclare les incidents graves ? (n = 2 271)



Qui déclare les informations post-don ? (n = 1 565)

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



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

* « e-fit » : application Internet mise en place depuis le 24 mai 2004 dont l'accès est réservé aux acteurs de l'hémovigilance (correspondants d'hémovigilance des ES, ETS, EFS, CTSA et Ansm)