

## sommaire

### Pharmacovigilance

La notification sollicitée des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous dasatinib (Sprycel®) pour une meilleure exhaustivité

3

### Erreurs médicamenteuses

Attention aux surdosages avec les spécialités à base de colchicine

5

Injection intrathécale = injection à risque: nouvelles recommandations en cours

6

### Addictovigilance

Arrêt de commercialisation du Rohypnol®: la fin d'un long parcours de mesures de minimisation des risques

7

### Matérovigilance

L'actualité en matérovigilance

8

### Réactovigilance

Les lecteurs de glycémie confrontés aux glycémies exceptionnellement élevées

9

### Hémovigilance

La transmission de l'hépatite E par transfusion: ce que nous apportent les déclarations

10

### Cosmétovigilance

Tatouages noirs éphémères à base de henné: des effets indésirables qui perdurent

12

## Édito

Dans un objectif d'amélioration de la performance de la surveillance des risques, des bénéfices et de l'usage des médicaments en vie réelle, l'ANSM est engagée dans un processus de diversification et de renforcement de ses outils de surveillance. Il s'agit notamment d'améliorer la sensibilité, la spécificité et la représentativité du système de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance repose historiquement sur le signalement spontané des effets indésirables et s'articule autour du réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ce système de surveillance, basé essentiellement sur la déclaration des professionnels des établissements de santé, présente une bonne spécificité car il s'appuie sur une forte expertise clinique et pharmacologique. Ce système est toutefois peu sensible. Il existe une sous-déclaration pour tous les systèmes de vigilance qui sont des systèmes passifs. Elle est souvent estimée à environ 5 à 10 %, mais ce taux est éminemment variable en fonction de plusieurs paramètres (nouveau du médicament, notoriété et gravité de l'événement...).

Afin d'augmenter l'exhaustivité et d'améliorer la représentativité des notifications, plusieurs mesures ont été entreprises ou sont à l'étude :

- ◆ l'élargissement du champ des notificateurs, initialement réservé aux professionnels de santé, aux patients ou à leurs représentants depuis juin 2011. L'ANSM examine actuellement les moyens de faciliter les signalements adaptés à chaque groupe de notificateurs (portail de déclaration en ligne...);
- ◆ la protection et l'encadrement des lanceurs d'alerte par la loi du 16 avril 2013;
- ◆ la possibilité de créer des « réseaux sentinelles » de professionnels de santé de ville (généralistes et pharmaciens d'officine) afin d'améliorer la représentativité des soins de ville,

Par ailleurs, l'Agence a développé son activité d'épidémiologie des produits de santé afin de disposer d'informations en conditions réelles d'utilisation sur les caractéristiques des populations traitées, le mode d'utilisation des produits, les bénéfices et les risques auxquels ils exposent, et le cas échéant, sur l'impact des mesures de minimisation des risques mises en place.

## Édito (suite)

### Pharmaco-épidémiologie

Comment évaluer le profil d'utilisation  
et le risque thromboembolique des contraceptifs  
oraux combinés (COC) en France 13

### Ruptures de stock

Prévention de rupture de stock des contraceptifs  
oraux combinés (COC) de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération 14

### Du côté du PRAC

Dernières recommandations du PRAC 17

### Les signalements en chiffres

Pharmacovigilance 18  
Erreurs médicamenteuses 19  
Matéiovigilance et réactovigilance 20

#### Directeur de la publication :

Dominique Maraninchi

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

**Secrétariat de la rédaction :** Isabelle Vernhes

**Comité de relecture :** Irène Bidault, Anne Boulestin, Tiphaine Canarelli, Arnaud de Verdelhan, Evelyne Falip, Martin Tribout

**Ont collaboré à ce numéro :** Raphaël Adda, Arnaud Batz, Karim Boudjedir, Emilie Bouttier, Hélène Bruyère, Dominique Debourges, Marianne Deschênes, Dorothee Durand, Evelyne Garrido, Nathalie Grené-Lerouge, Patrick Maisson, Nicolas Martin-Brisac, Sophie Nogaret, Bich Hang Pham, Charlotte Pion, Elodie Pouchol, Imad Sandid, Audrey Serra, Noémie Stirn, Mahmoud Zureik

Une surveillance « pro-active », complémentaire des activités citées ci-dessus, est développée en parallèle. Elle permet de dégager des signalements mais aussi de cibler les domaines (produits, population, usage) nécessitant une surveillance particulière. Elle permet aussi de prioriser les risques et de rendre la surveillance plus efficace dans une approche préventive. Plusieurs outils sont disponibles ou le seront prochainement :

- ◆ la mise en place en 2005 des plans de gestion des risques étendue à toute nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché a pour objectif de permettre l'identification d'un risque émergent, de caractériser un risque initialement qualifié de potentiel et/ou de mesurer l'impact des mesures de minimisation des risques mises en place ;
- ◆ la détection automatisée et continue de signaux sur les bases de pharmacovigilance nationale et européenne est progressivement mise en place. Elle a, par exemple, permis de détecter les syndromes de fuite capillaire sous filgrastim ;
- ◆ la surveillance systématique des causes médicamenteuses de pathologies graves à partir des registres nationaux a débuté

pour l'HTAP et les hépatites fulminantes nécessitant une greffe. Elle pourrait être étendue à la greffe rénale et au décès ;

- ◆ les échanges d'information relative à la veille scientifique et aux nouvelles alertes entre les autorités compétentes au sein de l'Europe et entre les différentes régions du monde ont été renforcés dans le cadre des nouvelles dispositions européennes en matière de pharmacovigilance ;
- ◆ enfin, une veille des réseaux sociaux, sources potentielles de signal, est envisagée.

L'efficacité de ce système de « pharmacosurveillance » repose sur la mobilisation et la coopération des CRPV, de leurs réseaux de terrain (médecine de ville, officine, hôpitaux) et des organismes nationaux (Caisse nationale d'assurance maladie, Agence de la biomédecine, Institut national de la santé et de la recherche médicale...). Plus que jamais, la participation des acteurs de terrain reste incontournable.

**Patrick MAISON**

Directeur adjoint de la surveillance

## La notification sollicitée des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sous dasatinib (Sprycel®) pour une meilleure exhaustivité

Le dasatinib dispose d'une autorisation de mise sur le marché européen depuis novembre 2006. Il est indiqué chez les patients adultes dans certaines formes de leucémie myéloïde chronique (LMC).

La surveillance du dasatinib a permis, grâce à la collaboration avec le réseau français de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), d'identifier un signal concernant la survenue d'HTAP avec ce produit. En mars 2011, 13 cas, survenant de 8 mois à 5 ans après le début du traitement, avaient été déclarés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance grâce à la réactivité du réseau. L'Agence a envoyé un premier courrier aux hématologues et pneumologues afin de les sensibiliser sur ce risque et de leur demander de notifier rapidement au système national de pharmacovigilance toute HTAP qui surviendrait sous traitement par dasatinib.

En parallèle, l'ANSM a fait remonter ce signal à l'Agence du médicament européenne (EMA). En septembre 2011, le Danemark, en charge du dossier au niveau européen, a procédé à l'évaluation de l'ensemble des observations recueillies au niveau mondial par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, le laboratoire BMS. Au total, 51 cas d'hypertension pulmonaire (incluant les 13 cas français) dont 12 cas d'HTAP pré-capillaire diagnostiquée par cathétérisme cardiaque droit ont été identifiés.

Aussi, des mesures de minimisation des risques ont été mises en place. Des mises en garde sur le risque d'HTAP et des recommandations quant à l'instauration et au suivi du traitement par dasatinib ont été ajoutées dans les rubriques 4.4. « Mises en garde et précautions d'emploi » et 4.8. « Effets indésirables » du Résumé des caractéristiques du dasatinib. En parallèle, un courrier d'information rappelant ces recommandations et la nécessité de notifier cet effet indésirable a été adressé à l'ensemble des professionnels de santé concernés.

Pour compléter ces mesures, l'Agence a poursuivi sa collaboration avec le [réseau français d'HTAP](#) afin notamment de mesurer l'efficacité des mesures de minimisation du risque et d'envisager le cas échéant la nécessité de renforcer les précautions d'emploi du dasatinib. Cette veille active a permis d'identifier 6 cas supplémentaires qui ont été pris en compte dans le rapport périodique de sécurité du médicament.

Dans ce cas particulier, on ne peut pas parler de notification spontanée mais plutôt de notification sollicitée ce qui permet, pour une pathologie rare prise en charge par un réseau d'experts, d'obtenir une quasi-exhaustivité des déclarations d'effets indésirables.

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

- ▶ [Sprycel® \(dasatinib\) : risque d'hypertension artérielle pulmonaire - Lettre aux professionnels de santé \(18/04/2011\)](#)
- ▶ [Site de l'EMA](#)
- ▶ [Risque potentiel d'hypertension artérielle pulmonaire \(HTAP\) pré-capillaire associé au dasatinib \(Sprycel®, BMS\)- Lettre aux professionnels de santé \(9/09/2011\)](#)
- ▶ Montani D, Bergot E, Günther S *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012 ; 125 : 2128-37

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

## Autres actualités en pharmacovigilance au 28 juin 2013

- ▶ **Ranélate de strontium (Protelos®)** : nouvelles restrictions d'utilisation en raison d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde - Point d'information ([11/06/13](#))
- ▶ **Indoramine (Vidora® 25 mg)**: retrait de l'autorisation de mise sur le marché -Point d'information/Lettre aux professionnels de santé ([31/05/13](#))
- ▶ **Anneau vaginal Nuvaring®**: risque de thrombose veineuse ou artérielle associé à cette contraception estroprogestative - Point d'information ([30/05/13](#))
- ▶ **Evicel®** et risque d'embolie gazeuse – Lettre aux professionnels de santé ([24/05/13](#))
- ▶ **Tissucol Kit® et Artiss®** et risque d'embolie gazeuse – Lettre aux professionnels de santé ([24/05/13](#))
- ▶ **Rituximab (MabThera®)** – Risque de syndrome de Lyell et de syndrome de Stevens-Johnson - Lettre aux professionnels de santé ([14/05/13](#))
- ▶ **Thalidomide** et risque de cancer secondaire hématologique – Point d'information ([15/04/13](#))
- ▶ **Télaprévir (Incivo®)** – Prise en charge des réactions cutanées sévères - Lettre aux professionnels de santé ([8/04/13](#))
- ▶ **Cinacalcet (Mimpara®)** – Suspension d'essais cliniques pédiatriques après la survenue d'un décès - Lettre aux professionnels de santé ([5/04/13](#))
- ▶ **Fluindione (Previscan®)** – Mise à disposition d'un nouveau conditionnement afin de limiter les risques d'erreurs médicamenteuses – Lettre aux professionnels de santé ([5/04/13](#))
- ▶ **Association d'oxyde de bismuth, métronidazole et chlorhydrate de tétracycline (Pylera®)** : mise sur le marché et informations importantes de pharmacovigilance - Point d'information/Lettre aux professionnels de santé ([4/04/13](#))
- ▶ **Midazolam (Buccolam®)**: bon usage dans le cadre de la mise à disposition de ce nouveau médicament - Lettre aux professionnels de santé ([4/04/13](#))

### PUBLICATIONS DES CRPV

**BIP31.fr Bulletin d'informations de pharmacologie** (Service de Pharmacologie Clinique et Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament).

Le BIP31.fr fait partie de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB), réseau international de revues indépendantes d'information et de formation sur le médicament.

## Mise en place du triangle noir (Black symbol) ▼

Depuis le 25 avril 2013, une liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée est publiée tous les mois dans le cadre des nouvelles dispositions communautaires relatives à la sécurité des médicaments.

Ces médicaments seront identifiés dorénavant par un triangle noir inversé (▼) dans la notice d'information des patients ainsi que dans le résumé des caractéristiques du produit.

## Attention aux surdosages avec les spécialités à base de colchicine

L'ANSM a été informée de la survenue de nouveaux cas d'effets indésirables graves liés à un surdosage en colchicine (Colchicine Opocalcium® et Colchimax®), dont certains d'issue fatale.

Ces surdosages accidentels sont survenus dans un contexte de non-respect du schéma posologique lors de l'initiation du traitement ou d'association à des médicaments contre-indiqués (le plus souvent des macrolides), ou d'une non prise en compte de symptômes annonciateurs d'un surdosage.

En conséquence, l'ANSM invite les professionnels de santé, notamment les prescripteurs et les pharmaciens d'officine à :

1. Respecter le **nouveau schéma posologique** recommandé dans le RCP\* visant à **diminuer la dose de charge lors de l'initiation d'un traitement** par colchicine ;
2. Vérifier le risque d'**interaction médicamenteuse** (notamment avec les macrolides et la pristinamycine qui sont formellement contre-indiqués) ;
3. Chez le **sujet insuffisant rénal ou insuffisant hépatique** :
  - adapter la posologie et assurer un suivi particulier,
  - respecter la contre-indication lorsque l'insuffisance rénale ou hépatique est sévère ;

4. Chez le **sujet âgé** : adapter la posologie et assurer un suivi particulier ;

5. **Sensibiliser les patients** sur :

- la **posologie** à respecter et s'assurer qu'elle est bien comprise,
- les **premiers signes d'un surdosage** : **diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements**,
- la **nécessité de consulter en cas de survenue de ces symptômes**.

Dorothee DURAND  
Arnaud BATZ

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

\* [RCP Colchicine Opocalcium®](#)  
[RCP Colchimax®](#)

## Les événements qui ne devraient jamais arriver – Never Events Injection intrathécale = injection à risque : nouvelles recommandations en cours

La voie intrathécale (IT – administration du médicament directement dans le liquide céphalo-rachidien) est considérée comme une voie d'administration à risque car elle nécessite un acte médical lourd et peut être source d'erreurs médicamenteuses, notamment lors de traitements associant des médicaments destinés à la voie intraveineuse et des médicaments destinés à la voie IT.

Les erreurs d'administration par voie IT au lieu de la voie intraveineuse font partie de la liste des 12 «Never Events» en établissement de santé, événements indésirables graves évitables qui n'auraient pas dû survenir si des mesures de prévention adéquates avaient été mises en œuvre. Cette liste a été établie en particulier par la cellule Erreurs Médicamenteuses de l'Agence en collaboration avec la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), afin de sécuriser le circuit du médicament en établissement de santé.

La voie d'administration IT est utilisée à des fins d'analgésie (rachianesthésies par exemple), d'antalgie, de diagnostic ou anti-inflammatoires. Elle est aussi utilisée dans le traitement d'infections bactériennes, dans le traitement de certains cancers et dans le traitement de la spasticité chronique.

En 2007, 2009 et 2012, l'Afssaps a émis des recommandations destinées aux professionnels de santé pour prévenir les risques d'administration IT de vinca-alcaloïdes<sup>1</sup> et de Velcade® (bortezomib) au lieu de la voie intraveineuse.

Malgré ces communications, 2 cas d'erreur liés à une administration dans la tubulure d'une dérivation ventriculaire externe (voie IT) de médicaments destinés à la voie intraveineuse ont été récemment signalés.

L'Asnm s'est donc saisie à nouveau de cette problématique et travaille à l'élaboration de mesures complémentaires de minimisation du risque incluant l'élaboration de recommandations générales pour prévenir les erreurs d'administration en lien avec des médicaments administrés par voie IT.

**Dans l'attente de ces nouvelles mesures, l'ANSM appelle à nouveau à la plus grande prudence lors de traitements incluant des médicaments administrés par voie intrathécale et au respect des recommandations précédemment diffusées.**

Nicolas MARTIN-BRISAC  
Nathalie GRENE-LEROUGE

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

### Communications de 2007, 2009 et 2012

- [Recommandations destinées à prévenir les risques d'erreur d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes - 21/05/07](#)
- [Rappel des recommandations visant à prévenir les risques d'administration intrathécale de vinca-alcaloïdes - 24/03/09](#)
- [Mise en garde concernant la voie d'administration de Velcade \(bortezomib\) - Lettre aux professionnels de santé - 23/01/12](#)

### Dossier sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)

- « 12 Never Events »

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

<sup>1</sup> Vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vinflunine

## Arrêt de commercialisation du Rohypnol® : la fin d'un long parcours de mesures de minimisation des risques

Le Rohypnol® (flunitrazépam) a obtenu une AMM en France le 24/12/1984 et est commercialisé depuis le 19/01/1985. Médicament hypnotique de la famille des benzodiazépines inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, il est prescrit sur ordonnance sécurisée (obligatoire pour toute prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants) dans des indications limitées aux troubles sévères du sommeil. Il n'existe pas de spécialité générique du Rohypnol®.

Depuis les années 90, diverses mesures ont été prises par l'Agence pour limiter le mésusage<sup>1</sup> et l'usage détourné<sup>2</sup> de cette spécialité : restriction d'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil », suppression du dosage à 2 mg (1996), retrait des boîtes de 20 comprimés (1999), modification de la réglementation concernant les conditions de prescription et de délivrance (depuis 2001, prescription sur ordonnance sécurisée, limitée à 2 semaines avec délivrance fractionnée de 7 jours). L'adjonction d'un colorant bleu en 1998 a eu pour but de limiter les risques de soumission chimique. Enfin, le flunitrazépam fait partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêt du 1<sup>er</sup> avril 2008 pour lesquels l'inscription du nom du pharmacien sur les ordonnances est obligatoire ainsi que la mise en place d'un protocole de soins en cas de mésusage.

Grâce à ces différentes mesures, la consommation du Rohypnol® ainsi que son mésusage ont considérablement diminué depuis 2001. Le suivi des données de l'Assurance maladie et de l'enquête d'addictovigilance mise en place à la fin des années 90 montrait un mésusage déclinant bien que persistant, avec des disparités régionales.

À l'occasion de l'arrêt de la commercialisation de la spécialité Rohypnol® pour des raisons commerciales, à compter du 30 avril 2013 pour le conditionnement hospitalier et du 30 septembre 2013 pour la boîte de 7 comprimés destinée à la ville, une lettre, rédigée en accord avec l'ANSM, a été adressée aux professionnels de santé concernés afin de les informer et leur apporter des informations importantes concernant les modalités de sevrage de cette benzodiazépine.

Charlotte PION

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

► [Rohypnol 1 mg, comprimé pelliculé sécable \(flunitrazépam\) – Arrêt de commercialisation \(19/04/13\)](#)

[stephane.lucas@ansm.sante.fr](mailto:stephane.lucas@ansm.sante.fr)

1 Le mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'AMM ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (Article R5121-152 modifié par Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5).  
2 L'usage détourné d'un médicament est l'utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique) (glossaire ANSM 2011)

## L'actualité en matéiovigilance

- ▶ **Les prothèses mammaires implantables PIP** : état des lieux un an après les dernières recommandations - Rapport et point d'information ([11/04/13](#))  
En décembre 2011, le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la secrétaire d'État à la santé ont indiqué qu'ils souhaitaient que l'explantation des prothèses PIP soit proposée aux femmes au cours d'un entretien avec leur chirurgien, même sans signe clinique de détérioration de l'implant. L'ANSM publie un état des lieux des signalements de matéiovigilance un an après cette recommandation et comprend les données de l'évaluation de la sécurité des prothèses PIP en gel de silicone réalisées en France et à l'étranger.
- ▶ **Synthèse des données d'incidents déclarés chez les femmes porteuses d'implant PIP** - [Données à fin mai 2013](#)

### Irrégularités technico-réglementaires

- ▶ **Irrégularités réglementaires importantes dans l'activité de la société CERAVER liées à la mise sur le marché de certaines prothèses articulaires** – Mise à jour du point d'information du 2 mai 2013 – Point d'information – Lettre aux professionnels de santé ([28/05/13](#))
- ▶ **Dispositifs médicaux distribués par la société IST CARDIOLOGY** : Infractions aux dispositions législatives et réglementaires - Point d'Information actualisé le 14/06/2013 ([15/05/13](#))



## Les lecteurs de glycémie confrontés aux glycémies exceptionnellement élevées

Les lecteurs de glycémie permettent aux diabétiques d'évaluer pluri-quotidiennement leur taux de sucre dans le sang et d'adapter leur traitement en conséquence.

Tout dysfonctionnement ou anomalie avérée de ces dispositifs peut conduire à l'administration d'un traitement inadapté et avoir des conséquences potentiellement graves pour le patient.

L'ANSM a été informée, au mois de mars 2013, de dysfonctionnements avérés de lecteurs de glycémie OneTouch Verio IQ destinés au grand public, et Verio Pro et Pro + destinés à un usage hospitalier, distribués par la société LifeScan. Ces lecteurs ne mesurent pas les niveaux de glycémie très élevés, c'est-à-dire supérieurs à 10,24 g/L. Ce défaut provient du logiciel qui n'a pas la capacité de stocker des données au-delà d'un certain seuil de glycémie et est à l'origine soit d'un résultat erroné soit de l'absence de lecture.

Bien que la probabilité d'atteindre un tel niveau de glycémie soit extrêmement faible, l'identification de ce défaut technique, inhérent à la conception du produit, a conduit la société à procéder, en accord avec l'ANSM, au retrait global et au remplacement de l'ensemble des produits concernés.

Un rappel d'une telle ampleur a nécessité la mise en place d'une logistique spécifique afin d'informer le grand public et les professionnels de santé, et de permettre le remplacement gratuit des lecteurs tout en veillant à éviter une rupture de stock.

L'ANSM réalise avec le fabricant un suivi périodique afin d'évaluer le parc en France et de veiller au bon déroulement de la procédure auprès des patients et des professionnels de santé.

Suite à la mise en place de cette action, l'ANSM a été informée, par la société Abbott, de la mise en place d'une mesure similaire pour les lecteurs FreeStyle Papillon InsuLinx ayant montré la même limitation lors d'investigations menées en interne.

Enfin, suite à ces retraits, une action au niveau européen a été initiée par l'autorité compétente belge. L'objectif est d'établir la liste exhaustive des lecteurs de glycémie présents sur le marché en Europe et de procéder à une vérification de leur capacité de mesure des niveaux élevés de glycémie.

L'ANSM établit actuellement la liste des fabricants français afin qu'ils vérifient si leur gamme de lecteurs est concernée par cette limitation de mesure de la glycémie à des valeurs élevées et, le cas échéant, qu'ils mettent en œuvre les actions correctives appropriées.

Sophie NOGARET  
Marianne DESCHENES

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

## La transmission de l'hépatite E par transfusion : ce que nous apportent les déclarations

Un premier cas isolé d'hépatite E post-transfusionnelle a été déclaré au système d'hémovigilance français en 2006 ; 7 nouveaux cas ont été déclarés essentiellement en 2011 et 2012. La gravité de ces cas reste modérée (grade 1 et 2) et l'imputabilité de la transfusion est forte (probable ou certaine). Pour ces cas, les produits impliqués ont été le plasma frais congelé (4 cas), les concentrés de globules rouges (2 cas) ou les concentrés de plaquettes (2 cas). Dans la moitié des cas, le patient était transplanté hépatique ou rénal.

L'hépatite E est une maladie virale (virus nu à ARN) se manifestant par un tableau clinique proche de celui de l'hépatite A. Elle évolue le plus souvent vers la guérison spontanée. Les cas d'hépatite fulminante restent exceptionnels (patients à risque) et l'évolution vers la chronicité est possible (patients immunodéprimés) <sup>(1, 2)</sup>.

Sa prévalence est la plus élevée en Asie de l'Est et du Sud. Des cas autochtones sont décrits dans les pays industrialisés. La France ne fait pas exception, avec la description du premier cas d'hépatite E autochtone en Lorraine en 1995 <sup>(3)</sup>. Depuis, le nombre de cas n'a cessé d'augmenter : plus de 300 cas en 2011 selon le Centre National de référence.

Le virus de l'hépatite E se transmet majoritairement par consommation d'eau ou d'aliments contaminés (coquillage, viande contaminée crue ou insuffisamment cuite, en particulier de sanglier, cerf ou porc <sup>(4)</sup>).

Depuis janvier 2013, le virus de l'hépatite E est dépisté sur les dons de plasma entrant dans la préparation du plasma frais congelé traité par solvant-détergent. Il n'est pas dépisté systématiquement sur tous les dons de sang. Par ailleurs, les procédés d'inactivation des agents pathogènes qui peuvent être déployés dans la préparation de certains produits sanguins labiles n'ont pas évité la transmission de ce virus.

L'ANSM prépare une réflexion sur cette problématique transfusionnelle, à laquelle seront associées les institutions concernées (Agence de la biomédecine, Centre de transfusion sanguine des armées, Établissement français du sang, Institut de veille sanitaire) et des experts spécialistes de cette infection virale. Les discussions porteront notamment sur :

- ◆ le contenu des déclarations des cas d'hépatite E post-transfusionnels en hémovigilance (enquêtes transfusionnelles) et les conduites à tenir les plus adaptées vis-à-vis des donneurs concernés et des receveurs des produits issus de leurs dons ;
- ◆ la pertinence d'un dépistage des dons de sang, qu'il soit systématique ou orienté, pour préparer des produits sanguins labiles destinés à des patients à risque.

Raphael ADDA  
Équipe PSL

(1) Kamar, N., Mansuy, J.-M., Cointault, O., Selves, J., Abravanel, F., Danjoux, M., Otal, P., Esposito, L., Durand, D., Izopet, J., Rostaing, L., 2008a. *Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients*. Am. J. Transplant. 8, 1744–1748.  
Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.-M., Ouezzani, L., Péron, J.-M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F., Danjoux, M., Durand, D., Vinel, J.-P., Izopet, J., Rostaing, L., 2008b. *Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients*. N. Engl. J. Med. 358, 811–817.

(2) [www.cnrvha-vhe.org](http://www.cnrvha-vhe.org)

(3) BEH du 25/08/2009/n° 31-32

(4) Colson, P., Borentain, P., Queyriaux, B., Kaba, M., Moal, V., Gallian, P., Heyries, L., Raoult, D., Gerolami, R., 2010. *Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans*. J. Infect. Dis. 202, 825–834.  
Saisine Afssa n° 2009-SA-0146

## Autres actualités en hémovigilance

### Travaux publiés ou diffusés

- ▶ État de l'art « L'hémovigilance des donneurs de sang en France » - N. Ounnoughene - I. Sandid - M. Carlier - M. Joussemet - N. Ferry - *Revue Transfusion clinique et biologique* - 2013 (27/06/2013) (645 ko)
- ▶ État de l'art « Allergie et transfusion » par PM Mertes et K. Boudjedir - *Revue Transfusion clinique et biologique* - 12 avril 2013 (05/06/2013)

## Tatouages noirs éphémères à base de henné : des effets indésirables qui perdurent

À l'approche de l'été, l'ANSM rappelle les risques liés à la réalisation de tatouages éphémères noirs à base de henné. Ces tatouages rencontrent beaucoup de succès par leur coloration noire qui est plus appréciée que la teinte habituelle du henné qui varie du brun à l'orange. Ils sont proposés aux vacanciers sur les plages, dans les centres de vacances ou sur les marchés.

La couleur noire est obtenue par l'ajout illégal de la paraphénylènediamine (PPD) dans le henné qui par ailleurs augmente la longévité du tatouage. La PPD est une substance autorisée dans les produits cosmétiques, uniquement dans les teintures capillaires, à une concentration ne pouvant excéder 6 %. Cette substance est également utilisée pour colorer les textiles notamment.

Des dermatologues et allergologues signalent chaque année à l'ANSM des cas d'eczéma allergique de contact qui surviennent quelques jours à quelques semaines à la suite de la réalisation de ces tatouages. Ils peuvent être limités à la zone tatouée ou s'étendre à la zone avoisinante voire à tout le corps. Ces réactions peuvent être violentes et nécessitent parfois une prise en charge médicale urgente voire une hospitalisation. Elles peuvent également conduire à une polysensibilisation irréversible, notamment à des caoutchoucs, à des colorants vestimentaires et à des teintures capillaires permanentes et empêcher la pratique de certaines activités professionnelles comme celle de coiffeur par exemple.

Compte tenu des cas d'eczéma allergique signalés, des difficultés de contrôle du circuit de distribution des produits et des lieux de réalisation des tatouages éphémères noirs à base de henné, l'ANSM déconseille vivement la réalisation des tatouages noirs temporaires au henné.

Bich Hang PHAM

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

► [L'Agence a élaboré une affichette et communiqué à plusieurs reprises sur ces risques.](#)

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

## Comment évaluer le profil d'utilisation et le risque thromboembolique des contraceptifs oraux combinés (COC) en France

Dans le cadre de son plan d'actions sur les contraceptifs oraux combinés (COC), l'ANSM a mis en place 3 études pharmaco-épidémiologiques. Il s'agit d'une étude prospective sur l'évolution des ventes des différents contraceptifs et deux études rétrospectives sur les risques liés à l'utilisation des COC.

L'étude de l'évolution des ventes depuis décembre 2012 est basée sur les données d'un panel de 3004 pharmacies (Celtipharm®) représentatif de l'ensemble des officines françaises. Elle porte sur l'ensemble des contraceptifs hors préservatifs, c'est-à-dire les COC, les progestatifs seuls, les dispositifs transdermiques et les anneaux vaginaux estroprogestatifs, les implants et les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel ou au cuivre. Ces contraceptifs ne nécessitant pas tous le même rythme d'administration, un indicateur correspondant au nombre de mois de contraception vendus sur la période étudiée a été développé afin de pouvoir ajuster les résultats selon la nature du contraceptif et étudier l'évolution globale des ventes de tous les contraceptifs. Des analyses complémentaires sont conduites par région. Un point est réalisé chaque mois.

La 2<sup>e</sup> étude est destinée à estimer le nombre de cas de maladies thromboemboliques veineuses liés à l'utilisation des COC en France entre 2000 et 2011, ainsi que la mortalité intra-hospitalière ou prématurée liée à ces cas. L'estimation de la population exposée s'appuie sur les enquêtes Inserm disponibles ainsi que sur les données de ventes et les données démographiques. L'estimation des risques de base chez les non-utilisatrices et des surcroits de risque chez les utilisatrices s'appuie sur les données de la littérature et sur les données épidémiologiques françaises disponibles.

La 3<sup>e</sup> étude est une étude de cohorte rétrospective destinée à comparer les taux d'incidence d'embolies pulmonaires, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques et d'infarctus du myocarde chez les femmes exposées à un COC de 3<sup>e</sup> génération à ceux des femmes exposées à un COC de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération. Cette étude est basée sur les données de la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) et du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) et ne peut donc porter que sur les COC remboursés.

Par ailleurs, le pôle pharmaco-épidémiologie de l'ANSM réfléchit aux possibilités d'étudier l'impact du changement récent de profil d'utilisation des contraceptifs sur la survenue d'événements cardio-vasculaires tels que maladies thromboemboliques veineuses, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et infarctus du myocarde.

Les résultats de ces études sont disponibles sur [le site de l'ANSM](#)

Mahmoud Zureik

## Prévention de rupture de stock des contraceptifs oraux combinés (COC) de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération

En 2012, une revue de littérature a confirmé un risque de thrombose veineuse deux fois plus élevé chez les femmes utilisant un COC de 3<sup>e</sup> génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) et mis en évidence un risque identique pour les COC contenant de la drospirénone (parfois appelé COC de 4<sup>e</sup> génération) par rapport aux femmes utilisant un COC de 2<sup>e</sup> génération contenant du lévonorgestrel. Ce constat a conduit l'ANSM à réaliser une analyse des ventes de COC en France qui montrait une part de marché croissante des COC de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations, atteignant environ 50 % en mai 2012.

Ces données ont amené la Ministre des affaires sociales et de la santé à mettre en place un plan d'action entre fin 2012 et début 2013, afin d'infléchir l'utilisation des COC de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération par rapport aux COC de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération ([dossier sur ansm.sante.fr](http://dossier-sur.ansm.sante.fr)).

Ces recommandations effectuées dans un contexte de grande attention médiatique après la plainte judiciaire d'une jeune femme ayant présenté un effet indésirable lié aux contraceptifs oraux pouvaient faire penser que le report des prescriptions vers les pilules de 2<sup>e</sup> génération serait massif et brutal. Aussi, afin de prévenir une éventuelle rupture de stock des COC de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération en prenant en compte le nombre limité de présentations, l'ANSM a entrepris plusieurs actions :

- ◆ sélection d'hypothèses de report des prescriptions des COC de 3<sup>e</sup> ou de 4<sup>e</sup> génération vers les COC de 1<sup>re</sup> ou de 2<sup>e</sup> génération afin d'évaluer les besoins dans le temps ;
- ◆ bilan début janvier 2013 des volumes de ventes mensuels, de l'état des stocks et des capacités de couverture des besoins pour les premiers mois 2013 ;

◆ rencontre avec les laboratoires pharmaceutiques exploitants de COC de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération début février 2013 afin de :

- faire un état des lieux de l'augmentation de la demande ;
- connaître l'état de leurs stocks et leurs capacités d'approvisionnement ;
- étudier les possibilités d'augmentation de production au cours de l'année 2013, en identifiant en particulier les facteurs limitants, notamment l'approvisionnement en principe actif et en aluminium pour la fabrication des conditionnements ;
- envisager les actions à mettre en place dans le contexte d'une augmentation rapide des demandes et d'une possible augmentation similaire dans les autres pays européens suite à la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque portée par la France.

Il a été convenu que les laboratoires exploitants transmettraient à l'Ansm sans délai toute difficulté d'approvisionnement, et sur un rythme bimensuel les volumes de vente, l'état des stocks et les prévisions d'approvisionnements.

Afin de prévenir d'éventuelles ruptures de stock sur le long terme, des échanges d'information pourraient être mis en place afin d'aider à l'identification et à l'enregistrement de fournisseurs alternatifs de lévonorgestrel.

Ces actions ont permis de prévenir toute rupture de stock malgré l'augmentation de 94 % des ventes de COC de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération avec une teneur en estrogènes de 20 µg sur la période décembre 2012-mai 2013 par rapport à celle de l'année précédente sur la même période.

L'équipe ruptures de stock

[rupture-stock@ansm.sante.fr](mailto:rupture-stock@ansm.sante.fr)

## Autres actualités sur les ruptures de stock au 28 juin 2013

### Rupture de stock

- ▶ **Ametycine 10 mg**, poudre pour solution injectable, **Ametycine 20 mg**, poudre pour solution injectable (mitomycine C) – Rupture de stock ([29/04/13](#))
- ▶ **Atropine alcon 0,3 pour cent**, collyre – **Atropine alcon 0,5 pour cent**, collyre (atropine) – rupture de stock ([22/05/13](#))
- ▶ **Eldisine 5 mg et 1 mg**, poudre pour solution injectable - Rupture de stock ([07/06/13](#))
- ▶ **Fomepizole AP-HP 5 mg/ml**, solution à diluer pour perfusion - Rupture de stock ([25/04/13](#))
- ▶ **Increlex 10 mg/ml**, solution injectable (mécasérmine recombinante) - Rupture de stock ([29/04/13](#))
- ▶ **Jext 300 microgrammes**, solution injectable en stylo prérempli (adrénaline) - Rupture de stock ([03/06/13](#))
- ▶ **Levothyrox, comprimé sécable** ([25/06/13](#))
- ▶ **Menveo, poudre et solution pour solution injectable**. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W135 et Y conjugué - Rupture de stock ([23/05/13](#))
- ▶ **Mikelan 20 mg**, comprimé sécable - Arrêt de commercialisation ([09/04/13](#))
- ▶ **Neosynephrine AP-HP 5 mg/ml**, solution injectable en ampoule (phényléphrine) - Arrêt de commercialisation ([03/06/13](#))
- ▶ **Netromicine solution injectable** (25 mg/1 ml, 50 mg/2 ml, 100 mg/1 ml, 150 mg/1,5 ml) (sulfate de nétilmicine) - Rupture de stock ([04/04/13](#))
- ▶ **Norprolac 25 et 50 microgrammes**, comprimé (Quinagolide) - Rupture de stock ([21/06/13](#))
- ▶ **Panretin 0,1 %**, gel (alitretinoïne) - Rupture de stock ([29/04/13](#))
- ▶ **Semap 20 mg**, comprimé (penfluridol) - Rupture de stock ([14/06/13](#))
- ▶ **Sycrest 5 mg**, comprimé sublingual SYCREST 10 mg, comprimé sublingual (asénapine) - Rupture de stock ([11/06/13](#))
- ▶ **Synacthene 0,25 mg/1 ml**, solution injectable (tétracosactide) - Rupture de stock ([04/04/13](#))
- ▶ **Tubertest**, solution injectable, dérivé protéinique purifié de tuberculine - Rupture de stock en ville ([17/05/13](#))

## Autres actualités sur les ruptures de stock au 28 juin 2013 (suite)

### Risque de rupture de stock

#### ▶ Amoxicilline :

- **Poudre pour solution injectable** - Risque de rupture de stock ([25/06/13](#))
- **Risque de rupture de stock de toutes les formes injectables de ces médicaments** – Complément d'information ([31/05/13](#))
- ▶ **Diffu K**, gélule (Chlorure de potassium microencapsulé) - Risque de rupture de stock ([11/06/13](#))
- ▶ **Serecor 300 mg**, gélule à libération prolongée - Risque de rupture de stock ([05/04/13](#))
- ▶ **Synacthene Retard 1 mg/1 ml**, suspension injectable I.M. (tétracosactide/zinc) - Risque de rupture de stock ([04/04/13](#))

### Remise à disposition

- ▶ **Caelyx 2 mg/ml**, solution à diluer pour perfusion (Doxorubicine sous forme liposomale pégylée) : Remise à disposition ([02/05/13](#))
- ▶ **Deprenyl 5 mg**, comprimé sécable SELEGILINE MYLAN 5 mg, comprimé sécable Remise à disposition ([03/04/13](#))
- ▶ **Di-Hydan 100 mg**, comprimé sécable (phénytoïne) - Remise à disposition ([02/05/13](#))
- ▶ **Dopram 2 pour cent**, solution injectable (doxapram) - ampoules de 3 ml (soit 60 mg/ampoule) - Remise à disposition ([23/05/13](#))
- ▶ **Altim 3,75 mg/1,5 ml**, suspension injectable en seringue pré-remplie (cortivazol) - Remise à disposition ([25/06/13](#))
- ▶ **Anapen 0,15 mg/0,3 ml**, solution injectable en seringue préremplie et Anapen 0,30 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie (adrénaline) - Remise à disposition ([25/06/13](#))
- ▶ **Cytarabine Ebewe 50 mg/ml**, solution injectable - Remise à disposition ([22/05/13](#))
- ▶ **Euthyral**, comprimé sécable (lévothyroxine sodique, liothyronine sodique) - Remise à disposition ([10/06/13](#))
- ▶ **Nepressol 25 mg/2 ml**, poudre et solvant pour solution injectable (Mésilate de dihydralazine) - Remise à disposition ([02/04/13](#))
- ▶ **Piportil L4 100 mg/4 ml, et 25 mg/ml**, solution injectable I.M. en ampoule - Piportil 4 pour cent, solution buvable - Piportil 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Remise à disposition ([07/06/13](#))
- ▶ **Propylex 50 mg**, comprimé (Ex. PRORACYL 50 mg, comprimé) (propylthiouracile) : Remise à disposition ([10/04/13](#))
- ▶ **Protamine Choay 1000 U.A.H./ml**, solution injectable (sulfate de protamine) - Remise à disposition ([17/05/13](#))



## Dernières recommandations du PRAC

### **Diclofénac (Voltarène® et génériques):**

Alignement des mesures de minimisation du risque cardiovasculaire avec celles mises en place pour les coxibs (Réunions du 13 au 16 mai et du 10 au 13 juin 2013)

Cette recommandation a été approuvée par le comité européen de coordination (CMDh) le 28 juin 2013.

### **Hydroxyéthylamidon**

Suspension (Réunions du 13 au 16 mai et du 10 au 13 juin 2013)

### **Codéine chez l'enfant**

Restriction de l'utilisation aux adultes et adolescents à partir de 12 ans à la dose la plus faible possible et pour la durée la plus courte possible (Réunions du 8 au 11 avril 2013 et du 10 au 13 juin 2013)

Cette recommandation a été approuvée par le comité européen de coordination (CMDh) le 28 juin 2013.

### **Solutions pour nutrition parentérale pour prématurés Numetah® G 13 % et G 16 %**

Réévaluation du rapport bénéfice/risque (Réunion du 10 au 13 juin 2013)

### **Les médicaments du système rénine-angiotensine**

Réévaluation du rapport bénéfice/risque (Réunion du 13 au 16 mai 2013)

### **Almitrine (Vectarion®)**

Retrait de l'AMM (Réunions du 8 au 11 avril 2013 et du 13 au 16 mai 2013)

### **Ranelate de strontium (Protelos®)**

Poursuite de la réévaluation de la balance bénéfice/risque (Réunions du 8 au 11 avril 2013 et du 13 au 16 mai 2013)

### **Association 2 mg éthynylestradiol/0,035 mg cyprotérone (Diane® 35):**

Restrictions d'indication, contre-indication avec les contraceptifs hormonaux et mise en place de mesures de minimisation du risque thromboembolique (Réunions du 8 au 11 avril 2013 et du 13 au 16 mai 2013)

Cette recommandation a été approuvée par le comité européen de coordination (CMDh) le 30 mai 2013.

### **Médicaments contenant des bêta-2 mimétiques d'action courte utilisés en obstétrique**

Restriction de leur utilisation aux indications de court terme (moins de 48 heures). La recommandation finale est attendue en juillet 2013 (Réunion du 13 au 16 mai 2013)

### **Tétrazépam (Myolastan®)**

Suspension du produit (Réunion du 8 au 11 avril 2013)

Cette recommandation a été approuvée par le comité européen de coordination (CMDh) le 29 avril 2013. La Commission européenne a décidée de la suspension des produits contenant du tétrazépam le 29 mai 2013.

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

- **L'ANSM** : rubrique « Du côté de l'Agence européenne des médicaments, Retours sur le PRAC »
- **L'EMA** : rubrique « PRAC »

## Pharmacovigilance

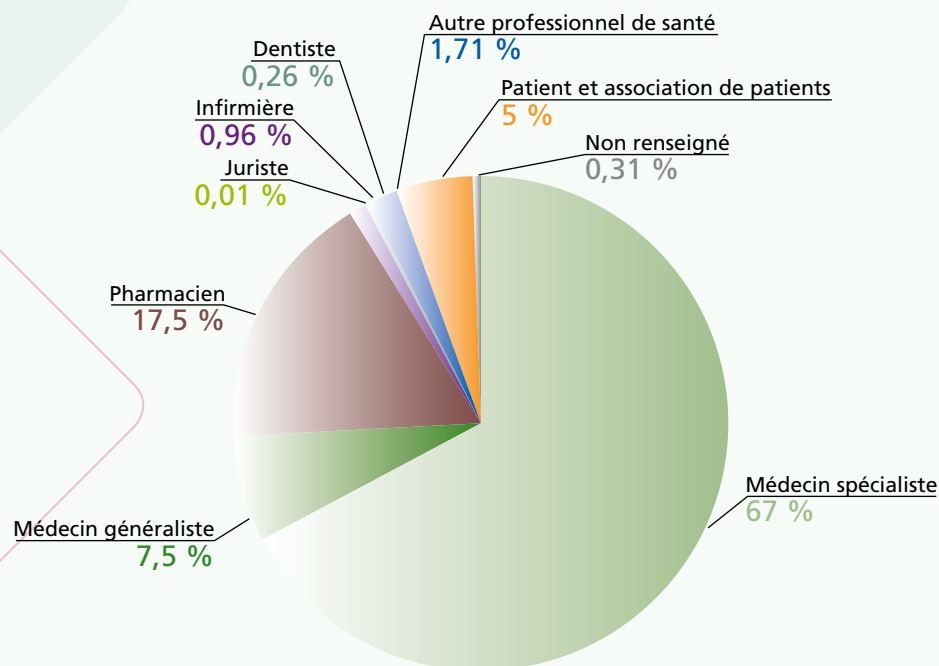
La pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré.

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.

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2013, **9437 nouveaux signalements ont été rapportés aux CRPV** et saisis dans la base nationale de pharmacovigilance.

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

(Bilan du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2013)



- ▶ Les médecins sont à l'origine d'environ 74 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens de 17 %.
- ▶ Possible depuis peu, les signalements de patients représentent 5 % des déclarations (soit 446).
- ▶ Environ 64 % des signalements concernent des effets indésirables graves.

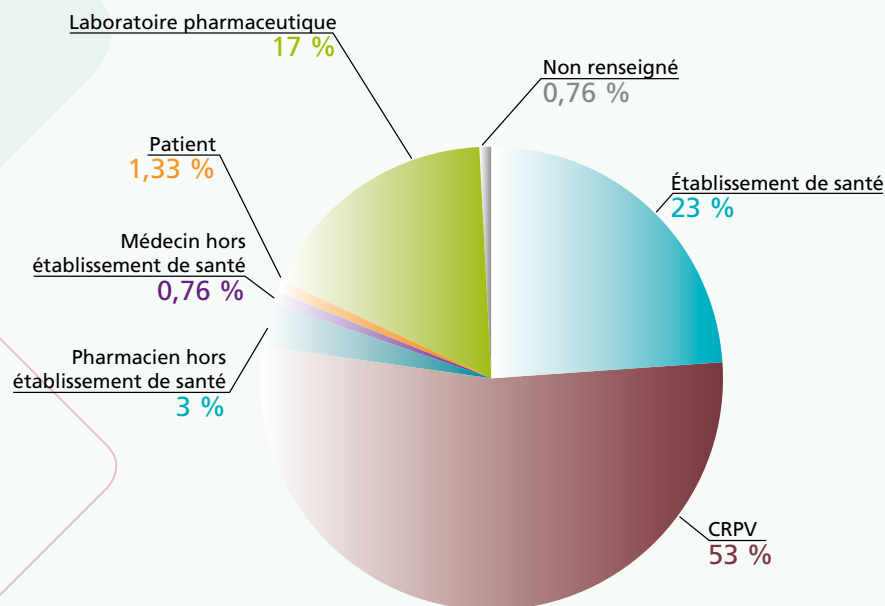
## Erreurs médicamenteuses

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

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2013, **526 signalements d'erreur ou de risque d'erreur** ont été rapportés à l'ANSM.

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

(Bilan du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2013)



\* CRPV = centres régionaux de pharmacovigilance

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

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

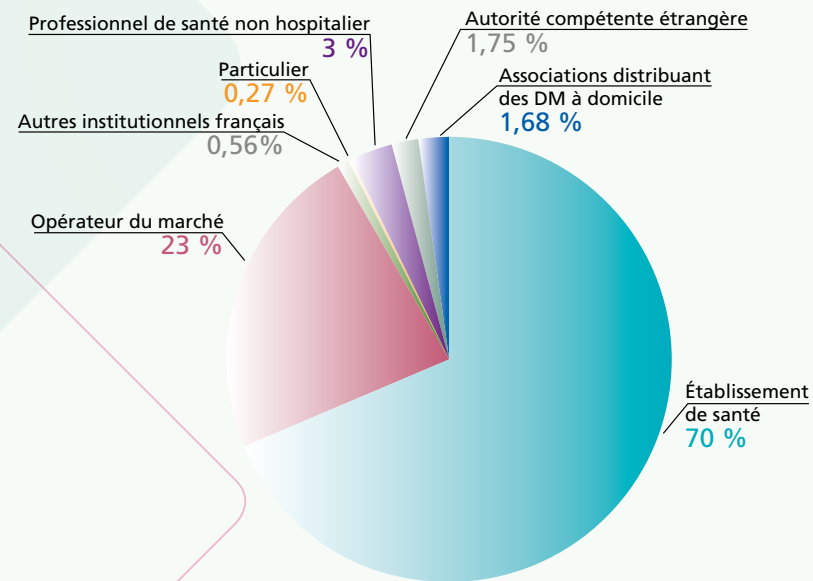
## Matériorvigilance et réactovigilance

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

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2013, **5488 signalements de matériorvigilance** et **278 signalements de réactovigilance** ont été rapportés à l'ANSM.

### Qui déclare en matériorvigilance ?

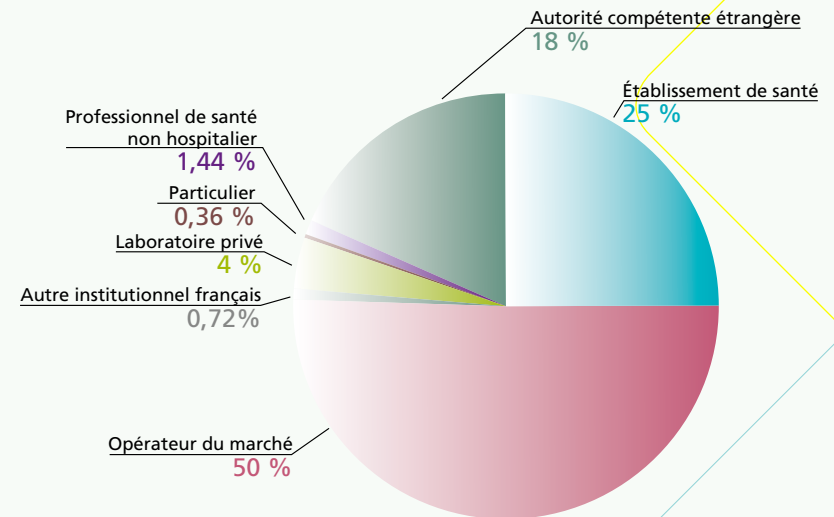
(Bilan du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2013)



- ▶ Environ 70 % des signalements de matériorvigilance proviennent d'établissements de santé, le déclarant peut alors être un médecin, un pharmacien ou bien un infirmier.
- ▶ Environ 30 % sont des signalements relatifs aux prothèses mammaires PIP, sachant que les explantations préventives sont déclarées à l'Agence.

### Qui déclare en réactovigilance ?

(Bilan du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2013)



- ▶ La majorité des signalements de réactovigilance proviennent d'opérateurs du marché (fabricants, mandataires ou distributeurs).
- ▶ L'augmentation du pourcentage de signalements issus d'autorités compétentes étrangères par rapport au précédent trimestre s'explique par une mise à jour des signalements de certains états qui pourrait être liée à la mise en place de l'outil électronique européen Eudamed.

Les signalements  
en chiffres