

Edito

Le décret n° 2003-1206 portant organisation de la biovigilance a été publié le 19 décembre 2003. L'Afssaps, dans le cadre des missions qui lui sont confiées par ce décret, a initié la mise en œuvre du système national de biovigilance qui compte à ce jour près de 240 correspondants locaux de biovigilance (CLB). Cette mise en œuvre a porté à la fois sur des aspects méthodologiques et sur des aspects scientifiques.

Concernant les aspects scientifiques, et au regard notamment des déclarations d'incidents et d'effets indésirables transmises à la cellule de biovigilance, un groupe de travail sur la biovigilance des cellules souches hématopoïétiques autologues a été mis en place dès septembre 2004 (cf bulletins n°24, 28 et 33). En outre, un groupe ad-hoc s'est réuni suite à une suspicion de transmission d'une tumeur mélanique d'un donneur à des receveurs d'organes via les organes transplantés (cf bulletin n°31). A partir des conclusions émises par ce groupe ad-hoc, une sensibilisation des coordinations hospitalières à la sélection des donneurs d'organes a été réalisée par l'Agence de la biomédecine en mars 2006.

Concernant les aspects méthodologiques, le groupe de travail multidisciplinaire sur la biovigilance, qui constitue les prémices de la future commission nationale de biovigilance, a élaboré un guide d'aide à la mise en place de la biovigilance dans les établissements de santé. Ce guide a été diffusé pour consultation, courant mars 2006, à l'ensemble du réseau des correspondants locaux de biovigilance (CLB). Ce document, très attendu par les CLB, devrait leur permettre de préciser sur le terrain les circuits de signalement et de déclaration des incidents et des effets indésirables ainsi que le rôle des différents acteurs impliqués, notamment dans le cadre d'une enquête de biovigilance. En outre, ce guide précise la nature des incidents et des effets indésirables à déclarer en biovigilance et dans quels délais et permet in fine aux acteurs du réseau d'adopter un langage commun. Un arrêté rendra opposable ces délais de déclaration.

La version officielle du guide de biovigilance sera mise en ligne sur le site internet de l'Afssaps prochainement.

D'autres aspects méthodologiques de la biovigilance sont actuellement en cours de discussion et notamment le format du rapport de synthèse que doivent rédiger les correspondants locaux de biovigilance.

Aujourd'hui, après plus de 2 ans de pratique et afin de poursuivre et d'accélérer la mise en œuvre de cette jeune vigilance, l'Afssaps envisage d'aller sur le terrain à la rencontre des acteurs du réseau et notamment des correspondants locaux de biovigilance.

karine.martiniere@afssaps.sante.fr
Cellule biovigilance

Erreurs médicamenteuses

Attention !!!

Confusion entre METHOTREXATE® et METEOXANE®

Plusieurs signalements d'erreurs de délivrance de METHOTREXATE® à la place du METEOXANE® prescrit (même lisiblement) viennent d'être adressés à l'Afssaps. Cette répétition des cas est préoccupante ainsi que la dangerosité de cette confusion, aussi l'Afssaps rappelle aux professionnels de santé l'importance de procéder à une lecture attentive des ordonnances.

L'Afssaps souhaite également vous informer de façon synthétique d'autres erreurs, ayant fait l'objet ou non d'effet indésirable, par confusion entre deux noms de médicaments :

- GENESERINE® ET GINESERVICE®
grossesse (voir bulletin n° 27)
- SPASFON® ET STABLON®
- GYDRELLE® ET GYDRELLE PHYTO®
- PROSTINE® ET PROSTIGMINE®
- ADRENALINE ET NORADRENALINE
- ESPERAL® ET HEPSERA®
- REMINYL® ET AMAREL®
- XANAX® ET XATRAL®
- CIFLOX® ET CIBLOR®
- VALIUM® ET VALINOR®

- Enfin nombreux risques de confusion entre les dénominations communes internationales des céphalosporines.

sylvie.lerebours@afssaps.sante.fr
irene.bidault@afssaps.sante.fr
Cellule erreurs médicamenteuses
et unité de pharmacovigilance

Pharmacovigilance

Rémicade® : lymphomes sévères observés avec Rémicade® (infliximab) associé à Imurel® (azathioprine) et/ou Purinethol® * (6-mercaptopurine) chez des enfants et jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn

Des cas de lymphomes spécifiques et sévères touchant le foie et la rate ont été observés aux Etats-Unis chez quatre enfants et deux jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn. Ces patients étaient traités par Rémicade® associé à d'autres médicaments (Imurel® et/ou Purinethol®) dont la responsabilité ne peut être écartée.

L'Afssaps rappelle que, en Europe, Rémicade® est autorisé chez l'adulte

dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et la rectocolite hémorragique, mais il n'est pas autorisé chez les patients de moins de 18 ans. Aux Etats-Unis, l'indication pédiatrique dans le traitement de la maladie de Crohn est accordée depuis mai 2006.

L'état actuel des données sur le risque doit être pris en compte par les prescripteurs ayant choisi cette option thérapeutique chez les enfants et les jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn.

En accord avec l'Afssaps, les laboratoires Centocor B.V. (titulaire de l'AMM de Rémicade®) et Schering-

Plough (exploitant) ont adressé un courrier aux professionnels de santé hospitaliers concernés** pour les informer du risque potentiel de lymphome T hépatosplénique chez l'adolescent et le jeune adulte atteint de la maladie de Crohn et traité par Rémicade® en association à Imurel® et/ou Purinethol®.

claire-marie.boutron@afssaps.sante.fr
Unité de pharmacovigilance

* Purinethol® n'est pas autorisé en France ni en Europe dans le traitement de la maladie de Crohn.

Imurel® est indiqué, entre autres, dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant. Rémicade® est réservé à l'usage hospitalier.

** Hépatogastroentérologues, internistes, rhumatologues, dermatologues, chirurgiens digestifs, oncologues, pédiatres et pharmaciens

Rappel à l'attention des pharmaciens et des médecins : le Nisapulvol® poudre pour application cutanée est contre-indiqué dans la varicelle

Suite à la notification de nouveaux cas graves de surinfections cutanées chez des enfants atteints de varicelle sous Nisapulvol®, l'Afssaps souhaite rappeler que ce médicament est contre-indiqué dans la varicelle depuis 2003.

Le Nisapulvol® des laboratoires Mayoli Spindler est une poudre pour application cutanée à base de 5% parahydroxybenzoate de benzyle et 95% de talc indiqué dans le traitement d'appoint du prurit. Il est contre-indiqué dans la varicelle mais aussi dans les dermatoses infectées ou irritées et les lésions suintantes. Son utilisation augmenterait le risque de surinfection bactérienne du fait du caractère

occlusif du talc et du retard diagnostic des lésions de surinfection masquées par le produit.

En dépit de cette contre-indication, l'analyse des ventes et des prescriptions montre que ce produit continue à être prescrit et/ou délivré dans la varicelle.

L'Afssaps met en ligne sur son site un communiqué sur ce risque et sur la prise en charge des soins locaux et de la fièvre dans la varicelle de l'enfant.

Pour les soins locaux, la conférence de consensus sur la prise en charge des infections à virus varicelle zona * préconise :

- de donner des bains quotidiens ou biquotidiens à l'eau tiède avec un savon ou lavant dermatologique ne contenant pas d'antiseptique,
- de n'appliquer aucun produit sur la peau (talc, crème, pommade ou gel)

contenant antibiotique, antiviral, anti-prurigineux ou anesthésiques ; la chlorhexidine seule est utile pour prévenir la surinfection.

En cas de fièvre, l'Afssaps rappelle que le traitement de première intention chez l'enfant est le paracétamol, en raison de sa bonne tolérance à dose thérapeutique, associé aux moyens physiques habituels (désaillage et hydratation) :

- la prise d'AINS n'est pas recommandée en raison de complications infectieuses cutanées et sous-cutanées parfois graves rapportées chez des enfants atteints de varicelle,
- l'aspirine ne doit être administré sans avis médical en raison du risque de survenue d'une maladie rare mais grave, le syndrome de Reye.

sophie.choulika@afssaps.sante.fr
Unité de pharmacovigilance

Cosmétovigilance

Produits cosmétiques sans conservateurs

Les conservateurs utilisés dans les produits cosmétiques sont des conservateurs autorisés listés à l'annexe VI de la Directive cosmétique 76/768/CEE. Cette annexe constitue une liste positive des conservateurs réglementés pouvant être contenus dans les produits cosmétiques dans les limites et conditions fixées pour chacun d'eux, suite à une évaluation scientifique de la Commission européenne.

Ces conservateurs sont utilisés pour prévenir le développement d'agents bactériens et/ou fongiques dans les

produits cosmétiques pour lesquels un test d'efficacité de la conservation est généralement préconisé.

Suite à une remise en cause de l'innocuité de certains conservateurs dans les produits cosmétiques, en particulier les parabens, l'attention de la commission de cosmétologie a été attirée par l'émergence de nouveaux produits cosmétiques dits " sans conservateurs ". Selon les experts, un risque microbiologique lié à l'absence d'utilisation, dans ce type de produits, de conservateurs qui sont substitués par des molécules dites " naturellement " conservatrices, pourrait émerger. Aussi, compte tenu des interroga-

tions suscitées par la substitution des conservateurs autorisés par d'autres molécules inconnues dites "naturelles", qui pourraient s'avérer beaucoup moins sécuritaires pour le consommateur, la commission de cosmétologie s'est montrée favorable à ce qu'une campagne de prélèvement et de contrôle de la propreté microbiologique et de l'efficacité de la conservation des produits sans conservateurs soit effectuée par l'Afssaps.

patricia.gerbod@afssaps.sante.fr
arila.pochet@afssaps.sante.fr
Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouages

Réactovigilance

Rappel des lecteurs de glycémie OneTouch GlucoTouch Plus distribués par la société LifeScan

En septembre 2005, LifeScan a rappelé dans le monde environ 50 000 lecteurs OneTouch GlucoTouch Plus fabriqués entre septembre 2004 et février 2005, en raison d'un pourcentage de lecteurs présentant un affichage défaillant, supérieur à celui attendu. Ce retrait concernait 500 lecteurs en France.

Un ou des segments manquants peuvent entraîner une erreur dans la lecture du résultat et conduire à un traitement inapproprié.

Ce type de dysfonctionnement apparaît au cours du temps sur l'ensemble des appareils dont l'affichage est à cristaux liquide. Toutefois, l'anomalie est plus précoce et son incidence plus élevée sur ces lecteurs.

Il est à noter que tous les lecteurs OneTouch GlucoTouch Plus ont une fonction intégrée de contrôle de l'affichage et que des instructions de véri-

fication de l'affichage sont présentes dans les manuels d'utilisation des lecteurs.

Après ce retrait, LifeScan a observé dans le monde, des taux de réclamations supérieurs aux prévisions pour des lecteurs OneTouch GlucoTouch Plus fabriqués en dehors de cette période.

Le 17 mai 2006, Lifescan a rappelé l'ensemble des lecteurs OneTouch GlucoTouch Plus concernés : 3182 lecteurs dans les hôpitaux et 10 013 lecteurs chez les patients, soit un total de 13 195 lecteurs en France.

Les établissements de santé reçoivent en remplacement des lecteurs OneTouch GlucoTouch Plus fabriqués après décembre 2005 (nouvelle conception) alors que les patients de ville reçoivent de nouveaux lecteurs appelés One Touch Ultra ou One Touch Ultra II dont le système d'affichage n'est plus basé sur les cristaux liquides.

La diffusion de l'information est réali-

sée selon les modalités suivantes :

- courrier d'information adressé aux clients identifiés dans la base de données LifeScan et possédant un lecteur OneTouch GlucoTouch Plus

- information des pharmaciens d'officine et des établissements de santé.

Les pharmaciens d'officine sont sollicités pour informer les utilisateurs par le biais d'un affichage du rappel dans leur pharmacie.

- apposition d'un sticker sur les boîtes de bandelettes One Touch GlucoTouch

- information des médecins de ville (DGS Urgent) et de l'ordre des médecins et des pharmaciens.

Le message de retrait des lecteurs OneTouch GlucoTouch Plus est relayé sur les sites Internet de LifeScan, de l'Afssaps, de l'AFD (Association française des diabétiques) et de l'ALFEDIAM.

sophie-charlotte.cesbron@afssaps.sante.fr
Unité de Réactovigilance

Pharmacodépendance

OPPIDIUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) : Résultats de l'enquête 17 menée en octobre 2005

L'enquête OPPIDIUM est un système de recueil anonyme des cas de dépendance auprès de patients sous traitement de substitution suivis dans différentes structures de soins spécialisées. Elle permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes dans cette population et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration.

Pour la dix-septième année consécutive, le centre associé du Centre d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Marseille a conduit cette enquête du 4 au 30 octobre 2005. Durant cette période 3 760 fiches (3 658 exploitables), soit une progression de 8,4% par rapport à 2004, ont été recueillies auprès de 106 centres, notamment de centres spécialisés de soins aux toxicomanes.

L'âge moyen des sujets est de 31,9 ans et reste stable par rapport à 2003

et 2004. Comme en 2004, environ un quart des patients sont des femmes, 41% des patients exercent une activité professionnelle et 50% perçoivent des revenus réguliers.

Le cannabis reste le premier produit psychotrope consommé mais entraîne relativement peu souvent une dépendance selon les critères retenus dans OPPIDIUM. Les cas de primo consommation de buprénorphine haut dosage (BHD) ont diminué de moitié par rapport à 2004 (17 versus 35) mais l'implication de la BHD dans l'induction d'une dépendance reste stable (2%).

Quels que soient les produits consommés, la pratique de l'injection augmente pour la première fois depuis 2000 et la consommation par voie nasale est toujours en hausse.

Concernant les produits illicites, la consommation d'héroïne et de cocaïne s'accroît.

Cinquante neuf pour cent des sujets consomment au moins 2 produits (en dehors de l'alcool et du tabac), en moyenne 2,1 substances.

Soixante quatorze pour cent des sujets suivent un traitement de substi-

tution dans le cadre d'un protocole médical : la buprénorphine haut dosage (BHD) pour 46% d'entre eux et la méthadone pour 53%. Le nombre de personnes consommant de la BHD en dehors d'un protocole médical diminue au profit des patients encadrés.

Une consommation de benzodiazépines est associée dans 25% des cas. Les 10 premières molécules les plus mentionnées sont dans l'ordre décroissant : le bromazépam, le clonazépam, l'alprazolam, la zopiclone, l'oxazépam, le clorazépate dipotassique, le diazépam, le zolpidem, le flunitrazépam et le prazépam. Bien que le nombre de citations de flunitrazépam continue de baisser, les indicateurs de pharmacodépendance et de détournement associés à sa consommation demeurent élevés. On observe également une hausse de l'ensemble de ces indicateurs pour le clonazépam alors qu'ils diminuent pour le clorazépate dipotassique montrant ainsi l'efficacité des mesures réglementaires prises pour limiter son détournement.

marie-anne.courne@afssaps.sante.fr
Unité Stupéfiants et Psychotropes

Retrouvez sur le site www.afssaps.sante.fr, rubrique Publications tous les n° du bulletin Vigilances

Biovigilance

La biovigilance des cellules souches hématopoïétiques autologues (suite des bulletins des vigilances n°24 et 28)

Dans le cadre de la biovigilance et des missions qui lui sont confiées par le décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003, l'Afssaps a réuni, dès le mois de septembre 2004, un groupe de travail suite à des déclarations d'effets indésirables graves survenus au cours ou au décours de greffes de cellules souches hématopoïétiques autologues (CSH).

Dès les premières réunions, le groupe d'experts a considéré que la survenue de ces effets indésirables graves immédiats de type neurologique était d'origine multi-factorielle. Les différents paramètres alors identifiés ont été repris sous la forme d'un questionnaire d'investigations complémentaires transmis, de manière systématique par la cellule de biovigilance de l'Afssaps, à tout correspondant local de biovigilance qui aurait déclaré un effet indésirable grave immédiat survenu dans le cadre d'une greffe de CSH autologues.

Une analyse préliminaire des déclarations de biovigilance et des questionnaires correspondants a été réalisée par le groupe d'experts en février 2005 sans qu'il soit possible, notamment en raison du petit nombre de

déclarations, d'identifier des critères de risque ou des caractéristiques communes à chacune de ces déclarations.

Une sensibilisation des acteurs du réseau concernés, à savoir les équipes de prélèvements et de greffe des CSH autologues ainsi que les responsables des unités de thérapie cellulaire a été réalisée en juin 2005.

A l'issue de la dernière réunion de mars 2006, à la lumière d'une part de l'ensemble des questionnaires retournés à la cellule de biovigilance et relatifs à des greffes de CSH autologues et d'autre part d'enquêtes rétrospectives réalisées au sein de quelques unités de thérapie cellulaire à partir de greffons de CSH autologues, les experts ont considéré que la contamination des prélèvements d'aphérèse en cellules de la lignée granuleuse apparaît comme un facteur causal très vraisemblable dans la survenue des effets indésirables graves immédiats de type neurologique.

Cette contamination serait conditionnée par différents paramètres, notamment la nature de la mobilisation chez le patient, le paramétrage du séparateur de cellules pendant la procédure (en particulier le débit de la pompe à collecte pour un paramétrage manuel) et la nécessité de prélever de multiples produits d'aphérèse pour obtenir

un nombre suffisant de progéniteurs CD34+ comme cela est le cas chez les patients qualifiés de " mauvais mobilisateurs ". Par conséquent, une attention toute particulière méritera d'être apportée au cours des séances d'aphérèse afin de réduire au maximum cette contamination, et ce dans la mesure du possible compte-tenu des multiples contraintes imposées par le prélèvement.

Si malgré les précautions prises lors des prélèvements d'aphérèse, la concentration en cellules de la lignée granuleuse des greffons reste importante, les équipes de greffe devront être particulièrement vigilantes sur les modalités d'administration de ces mêmes greffons " à risque ". Une injection fractionnée pourrait notamment être envisagée. La vigilance des personnels médicaux et para-médicaux responsables de la ré-injection du greffon doit être attirée d'une part sur la nécessité de ne pas augmenter les débits de perfusion de la préparation de thérapie cellulaire au delà de 8 à 10 ml/min et d'autre part sur la surveillance des signes précurseurs de toxicité conduisant à ralentir le débit de perfusion ou à avoir recours à un traitement approprié.

karine.martiniere@afssaps.sante.fr
Cellule Biovigilance et Vigilance sur les PTA

Veille Toxicologique

Contamination des solutés à usage parentéral par l'aluminium

Une contamination des solutés à usage parentéral par l'aluminium peut survenir au cours du processus de fabrication et de conservation. Différents facteurs peuvent favoriser cette contamination comme la source de la matière première, le type de conditionnement, la teneur en sels, oligoéléments et vitamines. La présence d'un faible niveau d'aluminium dans ces médicaments peut avoir pour conséquences des atteintes neurologiques et des troubles du métabolisme osseux après accumulation lorsque de grands volumes sont administrés de manière chronique. C'est le cas par exemple des dialyses ou des nutrition parentérales. Le risque se présente plus particulièrement chez les patients ayant une fonction rénale altérée et chez les

nouveau-nés prématurés.

En 1990 l'American Society for Clinical Nutrition et le Groupe de travail de l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (AM J Clin Nutr 1991 ; 53 : 399-402) a proposé trois définitions du risque toxicologique relatives à l'exposition à l'aluminium : Sans Danger (1-2 µg/kg/j) ; A risque (15-30 µg/kg/J) ; Toxique (60 µg/kg/j). La limite actuelle dans les solutés d'hémodialyse de 10 µg/L permet d'écarter les risques. La détermination d'une limite de 25 µg/L dans le cadre de la nutrition parentérale totale est en cours de préparation. Il s'agit de la même limite que celle fixée par la FDA (voir bulletin des vigilances n°18 et n°22). Des mesures de concentration en aluminium dans différentes spécialités pharmaceutiques sont en cours de réalisation par les laboratoires de l'Afssaps. Il s'agira

d'appliquer strictement cette limite aux solutés parentéraux de large volume (par exemple solutions parentérales d'acides aminés, solutions concentrées de dextrose, émulsions lipidiques, etc.) et d'indiquer, le cas échéant, le dépassement de cette limite à la date de péremption sur l'étiquetage dans le cas des solutés parentéraux de faible volume.

Cette limite, qui avait été discutée au niveau européen par le groupe de travail préclinique de l'EMEA, et ses modalités pratiques d'application seront discutées au niveau de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché de l'Afssaps. En fonction de l'avis rendu, une mesure est susceptible être prise au niveau national après information des autorités européennes.

vincent.gazin@afssaps.sante.fr
Unité de veille toxicologique