

Édito

Un nouvel outil : le glossaire des vigilances

L'Afssaps et plus particulièrement l'équipe de la coordination des vigilances est heureuse de vous annoncer la parution du glossaire des vigilances après plusieurs années de travail !! En effet, ce document a nécessité la collaboration de nombreux acteurs comme les vigilances de l'Afssaps (pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, réactovigilance, pharmacodépendance, biovigilance, cosmétovigilance, vigilance des produits de tatouages) mais aussi le département des Alertes et la cellule Information des patients et du grand public. En outre, il faut rappeler que sans le travail effectué par la précédente équipe de la coordination des vigilances, rien n'aurait été possible. L'idée de mettre en place ce glossaire s'est imposée au vu du nombre de vigilances (huit au total) dont l'Afssaps a la charge et qui disposent chacune de textes réglementaires et de définitions spécifiques. En conséquence, il devenait nécessaire de disposer d'un document commun à toutes les vigilances permettant de rassembler les termes les plus utilisés avec des définitions harmonisées dans la mesure du possible. De plus, les réseaux de vigilances ainsi que les coordinations locales et régionales des vigilances souhaitaient depuis longtemps disposer d'un tel outil pour faciliter la compréhension de ces termes. Aussi, le glossaire des vigilances s'adresse-t-il en priorité aux professionnels de santé et a pour objectif de constituer pour eux un outil pratique permettant d'améliorer le recueil, le contenu et la transversalité de l'information. Cependant, il est également destiné au grand public pour faciliter sa compréhension des vigilances

Suite page 2

» Réactovigilance

Test de dépistage rapide du Streptocoque du groupe A à partir de prélèvements de gorge

L'Afssaps a été informée, via le bulletin « Vigitox » du centre anti-poison de Lyon, de deux cas d'intoxications liées à l'ingestion d'un composant des kits de dépistage rapide du Streptocoque groupe A à partir de prélèvements de gorge. Il s'agit d'enfants en bas âge qui ont avalé une quantité variable du réactif d'extraction qui contient du nitrite de sodium. L'issue a été favorable dans les deux cas. Le nitrite de sodium est une substance hautement méthémoglobinisante. En fonction de sa concentration dans le produit final, différentes mentions légales concernant sa dangerosité, doivent figurer sur l'emballage, le flacon, la notice technique et la fiche de sécurité du dispositif concerné. Deux tests de dépistage rapide sont incriminés

dans ces incidents, l'un en milieu hospitalier et l'autre en cabinet libéral. Il apparaît que pour les deux dispositifs incriminés, les mentions sont insuffisantes ou absentes.

L'Afssaps a donc réalisé un état des lieux de ce type de tests auprès des fabricants concernés avec demande éventuelle de mise en conformité et d'information des utilisateurs.

De plus, l'Afssaps a d'ores et déjà demandé à la société Dectra Pharm d'envoyer un courrier d'information à l'ensemble des utilisateurs du Streptatest, médecins et laboratoires d'analyses pour les informer des mesures de précautions à prendre lors de la manipulation du réactif. En effet, ce test est incriminé dans un des deux incidents et est largement diffusé auprès des médecins car il est titulaire du marché de la CNAM « tests de dépistage rapide du Streptocoque A dans les prélèvements de gorge » pour la période 2005/2007.

arnaud.reggiani@afssaps.sante.fr
Unité de réactovigilance

Sommaire

» Réactovigilance

- Test de dépistage rapide du streptocoque A à partir de prélèvements de gorge 1

» Biovigilance

- Vers une biovigilance européenne ? 1

» Alertes

- Mestison LP 180 mg, comprimé, flacon de 100 comprimés 2

» Hémovigilance

- Mise en place de la commission d'hémovigilance 2
- Actualités réglementaires 3

» Pharmacovigilance

- Atropine Aguetant en sous-cutané : douleurs au point d'injection 3

» Stupéfiants et psychotropes

- Commission des Stupéfiants de l'ONU 4

» Erreurs médicamenteuses

- Médicaments et voyages à l'étranger : attention, un médicament peut en cacher un autre ! 4

» Biovigilance

Vers une biovigilance européenne ?

La directive européenne 2004/23/CE du 31/03/06 ainsi que sa directive technique 2006/86/CE du 24/10/06 précisent qu'un système de notification des incidents et des effets indésirables liés à l'obtention, au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine (y compris les cellules reproductrices) et utilisés à des fins thérapeutiques doit être mis en place par chaque état membre.

Au niveau français, les exigences de ces directives sont, pour la plupart, d'ores et déjà prévues par le décret n°2003-1206 portant sur

des produits de santé et lui permettre ainsi de retrouver plus aisément les informations qu'il recherche, notamment sur le site Internet de l'Agence.

La méthodologie utilisée pour la mise en place du glossaire a consisté à distinguer précisément les termes nécessitant d'être définis car spécifiques et utiles aux vigilances par rapport à des termes plus généraux comme « épidémiologie », « dysfonctionnement », ... Sur la base de cette liste de termes validés par les vigilants, les définitions de chaque terme ont été revues et corrigées afin d'obtenir une définition unique adaptée à toutes les vigilances. Cependant, il n'a pas toujours été possible, compte tenu des différences entre vigilances, de trouver une définition consensuelle pour chaque terme. Dans ce cas, les définitions propres à chaque vigilance ont été déclinées.

Au final, le glossaire comprend une quarantaine de termes relatifs aux vigilances et le cas échéant les références réglementaires s'y rapportant. Ce glossaire est nécessairement appelé à évoluer dans l'avenir, à la fois parce que la liste des termes définis actuellement n'est pas exhaustive et parce que leur définition est susceptible d'ajustement en fonction des évolutions réglementaires tant au niveau national que communautaire et des interactions de l'Afssaps avec tous les acteurs de santé qui contribuent à faire vivre les vigilances.

Vous pourrez consulter le glossaire des vigilances sur le site Internet de l'Afssaps dès mi-juillet 2007 dans la rubrique « Documentations et Publications ».

En vous souhaitant une bonne lecture...

Pascale Maisonneuve et Florence Lepagnol
Coordination des vigilances

» Biovigilance suite

L'organisation de la biovigilance. Dans les autres états membres, la mise en place de cette vigilance est soit toute récente soit en cours d'implémentation.

Dans ce contexte, le projet EUSTITE - European Union Standards and Training for Inspection of Tissues Establishments (<http://www.eustite.org>) a été initié en décembre 2006. Ce projet, auquel participent 9 états membres (Autriche, Espagne, France, Slovaquie, Pologne, Danemark, Irlande, Bulgarie, Royaume-Uni) en collaboration avec l'organisation mondiale de la santé est piloté par l'Italie. D'une durée de 3 ans, il a pour objectif principal de contribuer, à l'aide de « guidelines » qui restent à établir, à l'harmonisation de la méthodologie d'inspection et d'accréditation des banques de tissus et de cellules.

L'objectif secondaire de ce projet concerne la biovigilance. Il ne s'agit en aucun cas de mettre en place un système unique de biovigilance au sein des états membres mais plutôt de développer et de tester des outils et une méthode de classification et de définition des incidents et effets indésirables à déclarer en biovigilance et relatifs à la sécurité et à la qualité des tissus et des cellules utilisés à des fins thérapeutiques.

Que ce soit pour la partie « Inspections/Accréditation » ou pour la partie « Biovigilance », l'Afssaps est impliquée dans le projet EUSTITE.

karine.martinier@afssaps.sante.fr
Cellule Biovigilance

» Département des alertes

Mestion LP 180 mg, comprimé, flacon de 100 comprimés

Ce médicament, produit sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative, est commercialisé en France par le laboratoire « Centre Spécialités Pharmaceutiques (CSP) ». Il est indiqué dans le traitement des myasthénies sévères, en complément de la spécialité MESTINON 60 mg.

Plusieurs réclamations pour comprimés agglomérés dans le flacon ont été enregistrées. Les investigations du fabricant (LABIANA) ont mis en évidence un défaut d'étanchéité du conditionnement primaire. Le diamètre non constant des flacons serait à l'origine de ce défaut.

Ce défaut d'étanchéité entrainerait une teneur en impuretés hors spécification avant la péremption du produit.

En conséquence, le Laboratoire « Centre Spécialités Pharmaceutiques » a procédé au retrait de tous les lots, dont la date de péremption est strictement antérieure à décembre 2009, du produit sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative dénommé MESTINON LP 180mg, comprimé - flacon de 100 comprimés.

myriam.malotiaux@afssaps.sante.fr
departement.alertes@afssaps.sante.fr
Département des alertes

» Hémovigilance

Mise en place de la commission d'hémovigilance

En application du Décret du 1^{er} juillet 2006, le Directeur général de l'Afssaps a officiellement installé la commission d'hémovigilance le 8 juin 2007. Elle est composée de 50 membres (titulaires et suppléants) et est présidée par le Professeur Lienhart (Chef du service d'anesthésie - réanimation de l'hôpital Saint Antoine), le Dr Annick Alpérovitch (Médecin Inserm, épidémiologiste) en est la vice-présidente.

Comme l'a souligné Mr Jean Marimbert dans son discours inaugural, « la commission a un rôle important à jouer pour aider l'Afssaps à identifier des chantiers prioritaires et à exercer

son rôle naturel d'impulsion et d'animation du réseau. Cela implique notamment de choisir des sujets et de suivre la réflexion des groupes de travail correspondants. Elle pourra aussi proposer la réalisation d'enquêtes et d'études et en évaluer les résultats. Elle adoptera le rapport annuel d'hémovigilance et donnera un avis au Directeur général de l'Afssaps sur les mesures prises ou à prendre pour prévenir la survenance ou la répétition de tout incident ou effet indésirable ».

nadra.ounnoughene@afssaps.sante.fr
Unité d'hémovigilance

» Hémovigilance

Actualités réglementaires

La réglementation européenne relative au sang et à ses composants (collecte, contrôle, transformation, conservation et distribution) a fait l'objet d'une directive principale, directive 2002/98/CE, qui a été suivie de trois directives techniques, directives 2004/33/CE, 2005/61/CE et 2005/62/CE. La transposition de l'ensemble des directives, aujourd'hui pratiquement achevée, a abouti à des modifications de la réglementation française concernant principalement :

- 1) **le renforcement pour les donneurs de sang des dispositions relatives à leur information et à leur consentement, à la confidentialité de leurs données, à leur protection et leur prise en charge¹**
- 2) **la publication le 07 mai 2007 de deux décisions importantes du Directeur général de l'Afssaps.**

La première décision concerne le donneur de sang. Elle fixe la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable grave survenant chez un donneur de sang (FEIGD). « Un effet indésirable grave (EIG) est un effet indésirable entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide ».

La rédaction de la FEIGD est obligatoire. Elle a pour objet le constat de l'EIG et une analyse relative à son imputabilité dans le but d'en connaître la cause et d'en prévenir la répétition. Ces déclarations auront pour origine les 17 établissements de transfusion sanguine (ETS) et le centre de transfusion sanguine des armées (CTSA). Les personnes en charge de l'hémovigilance à l'Afssaps, à l'établissement français du sang (EFS) et au CTSA, ainsi que les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) sont simultanément destinataires de ces déclarations. Concernant celles faites par l'EFS ou le CTSA, ils sont chacun destinataires des fiches de déclaration les concernant.

Ce texte précise dans ces 2 annexes :

- > d'une part, les modalités de transmission de la FEIGD et du rapport complémentaire associé ainsi que celles du bilan annuel des FEIGD déclarées, établi par chaque ETS et par le CTSA (Annexe I).
- > d'autre part, le formulaire de FEIGD qui permettra d'avoir une déclaration harmonisée de ces effets indésirables graves survenant chez les donneurs de sang (Annexe II).

La deuxième décision concerne les incidents graves. Elle fixe la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'incident grave (FIG).

Cette décision comprend 2 annexes.

Les rubriques de l'annexe I précisent, en particulier, les points suivants :

- > « Un incident grave est un incident lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de produits sanguins labiles, dû à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables graves, c'est-à-dire des effets indésirables entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide.
- > La rédaction de la FIG est obligatoire. Elle a pour objet le constat de l'incident grave et la recherche de ses causes dans le but d'en prévenir la répétition.
- > Les incidents graves de la chaîne transfusionnelle **sans effet indésirable** chez le donneur ou le receveur sont déclarés selon l'appréciation de la gravité, de la fréquence de survenue et d'autres critères jugés pertinents par le Correspondant d'hémovigilance (CHv) en concertation avec les professionnels de santé concernés et en particulier le moment de survenue, l'existence d'étapes ultérieures bloquantes permettant la découverte de l'incident le caractère exceptionnel ou répétitif de ce dernier.
- > Les incidents ayant provoqué des effets indésirables chez le donneur ou le receveur seront déclarés comme des dysfonctionnements lors de la déclaration des effets indésirables. La déclaration est faite de façon concertée par les correspondants d'hémovigilance de l'établissement de santé et/ou de l'ETS en fonction du lieu de découverte de l'incident ou du dysfonctionnement ou de la défaillance présumés. Les destinataires de ces déclarations sont aussi les personnes en charge de l'hémovigilance à l'Afssaps, à l'EFS et au CTSA, ainsi que les CRH. Ils sont simultanément destinataires de ces déclarations. Le correspondant d'hémovigilance (CHv) dispose d'un délai maximum de 15 jours pour transmettre la FIG aux destinataires susmentionnés. Toutefois, en cas d'incident grave susceptible d'avoir des répercussions

sur la sécurité transfusionnelle ou sur l'approvisionnement en produits sanguins labiles, ou qui viendrait à être rendu public, ou lorsque le CHv le juge nécessaire, la déclaration a lieu dans les plus brefs délais et au plus tard dans les 48 heures ouvrables suivant la survenue de l'incident.

Certains cas particuliers d'incidents graves ont également été envisagés dans l'annexe I, comme les modalités de transmission de la FIG et du rapport complémentaire associé ainsi que celles du bilan annuel établi par chaque ETS et par le CTSA.

Enfin, les rubriques de l'Annexe II comprennent le formulaire de la FIG de la chaîne transfusionnelle (sans effet indésirable) incluant l'arbre des causes sous forme d'un tableau de synthèse.

nadra.ounnoughene@afssaps.sante.fr
Unité d'hémovigilance

¹ article R. 1221-5, décision Directeur Général de l'Afssaps du 28 février 2006.

» Pharmacovigilance

Atropine Aguettant en sous cutané : douleurs au point d'injection

Des cas de douleurs au point d'injection d'intensité plus ou moins importante, persistant 5 à 15 minutes nous ont été rapportés lors d'administration d'atropine Aguettant par voie sous-cutanée.

Ces effets ont été notifiés depuis mars 2006, date du changement de présentation (des ampoules bi-pointes aux ampoules bouteille) associé à une modification de la formulation destinée à améliorer la qualité, en particulier la stérilité (ajout d'un tampon).

Il n'y a pas de conséquence particulière autre que cette douleur très désagréable pour le patient. Il est recommandé de le prévenir avant l'injection et de privilégier l'injection au niveau de ventre ou de la face antéro-externe de la cuisse (l'injection dans le bras étant la plus douloureuse).

Un changement de formulation est actuellement à l'étude.

marie.schlosser@afssaps.sante.fr
Unité de pharmacovigilance

» Stupéfiants et psychotropes

Commission des Stupéfiants de l'ONU

50^e session - Vienne – 12 au 16 mars 2007

L'Afssaps constitue, au regard des Conventions Internationales sur les stupéfiants et des psychotropes, l'administration nationale chargée du contrôle de ces produits. C'est à ce titre qu'elle a participé, comme chaque année, à la Commission des stupéfiants de l'ONU qui s'est tenue à Vienne du 12 au 16 mars 2007.

Sur proposition du groupe d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS, la Commission des stupéfiants a examiné la possibilité d'assouplir les mesures de contrôle international du Delta-9 Tétrahydrocannabinol (DELTA-9 THC), principe actif du cannabis, en raison d'un intérêt thérapeutique potentiel. Une majorité de pays ont estimé que les éléments d'information fournis par l'OMS en termes de bénéfice thérapeutique étaient insuffisants et ont souhaité que cette question soit réexaminée ultérieurement au vu de données cliniques complémentaires.

La Commission des stupéfiants de l'ONU, également sur proposition de l'OMS, a examiné l'inscription de l'oripavine sur la liste des stupéfiants. L'oripavine est un des alcaloïdes présents dans le pavot (*papaver somniferum*).

Les autres principaux alcaloïdes sont la morphine, la codéine et la thébaïne. Le rapport de l'OMS précise que l'oripavine peut être facilement transformée en thébaïne, puis en morphine (Il est à noter qu'en France, l'oripavine n'est pas extraite du pavot cultivé en vue de la production d'opiacés).

Cette proposition a été approuvée par la commission des stupéfiants. Cette mesure sera transposée dans le droit français et une proposition d'arrêté sera transmise au Ministre chargé de la santé en vue d'inscrire l'oripavine sur la liste des stupéfiants (modification de l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants).

La Commission des stupéfiants de l'ONU a également adopté un certain nombre de résolutions visant à lutter contre l'émergence de problèmes mondiaux relatifs aux stupéfiants. Ainsi, face à l'augmentation du trafic et des cas d'abus de kétamine, notamment en Asie du l'Est et du Sud Est, en Amérique du Sud et en Océanie, la Commission a encouragé les pays qui ne l'ont pas encore fait à placer la kétamine sous contrôle national et mettre en place un sys-

tème de vigilance en vue de faciliter la détection rapide des importations non souhaitées. (Rappel : la kétamine est inscrite sur la liste des stupéfiants en France depuis 1997).

Devant la progression de la consommation de méthamphétamine, particulièrement en Amérique du Nord et en Asie, la Commission a invité les Etats à redoubler de vigilance dans la surveillance des échanges de la plante éphédra (d'où sont extraits l'éphédrine et la pseudoéphédrine utilisée dans la fabrication illicite de méthamphétamine), ainsi que de l'acide phénylacétique, principale substance utilisée pour obtenir de la phénylacetone, également précurseur de méthamphétamine et d'amphétamine. Elle préconise d'utiliser le système en ligne de notification préalable à l'exportation, mis au point par l'ONU, afin de permettre aux autorités des pays de destination de vérifier la légitimité des opérations effectuées.

La Commission a également abordé les questions de lutte contre la distribution illégale sur Internet de médicaments licites placés sous contrôle international. Elle a encouragé les Etats à édicter des règles appropriées, à mener des enquêtes et engager des poursuites.

Un des thèmes abordé également été le transport de médicaments par les voyageurs sous traitement médical pour des substances placées sous contrôle international. Suite à une initiative française en 2001 et 2002, l'ONU a demandé aux autorités compétentes de lui communiquer rapidement leurs dispositions nationales (document requis : ordonnance ou autorisation, quantités autorisées, substances interdites...). Par ailleurs, il a été demandé à l'OICS de publier, notamment par voie électronique, ces dispositions, afin que les voyageurs et les autorités puissent disposer d'une base de données mondiale.

stephane.lucas@afssaps.sante.fr
Unité stupéfiants et psychotropes

» Erreurs médicamenteuses

Médicaments et voyages à l'étranger : Attention, un médicament peut en cacher un autre !!

Il existe certaines substances actives entrant dans la composition de spécialités pharmaceutiques, dont le nom varie d'un pays à l'autre. Mais l'inverse peut également se produire et c'est ainsi que des molécules différentes peuvent être commercialisées dans différents pays sous un même nom de marque, ceci pouvant être la cause de graves erreurs.

L'exemple s'est produit récemment. Un touriste français est en effet parti en Espagne sans prendre son traitement anti-coagulant avec lui ; sa femme s'est donc rendue dans une officine espagnole pour se faire délivrer le traitement de son époux. Le médicament n'évoque rien au pharmacien, et pour cause, il n'est pas commercialisé en Espagne. Après avoir effectué des recherches dans une base de données, le pharmacien trouve une spécialité, commercialisée en Argentine, portant le même nom commercial mais contenant un principe actif différent, avec des propriétés vasodilatatrices et non anticoagulantes. Ce médicament vasodilatateur est donc dispensé au patient qui ne

recevra pas son traitement habituel pendant 10 jours. Quelques jours après son retour en France, le patient sera victime d'un accident vasculaire cérébral. Il présente encore à l'heure actuelle quelques séquelles.

Pour éviter que ce genre d'erreur ne se reproduise, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) recommande aux professionnels de santé

- > de rappeler aux patients de prendre leur traitement avec eux lors de tout déplacement à l'étranger,
- > et de les sensibiliser à l'usage de la DCI plutôt qu'au nom de marque.

anne.castot@afssaps.sante.fr
angelique.armoux@afssaps.sante.fr
diane.halle@afssaps.sante.fr

Département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments

Contacts

Directeur de la publication : Jean Marimbert
Rédacteur en chef : Pascale Maisonneuve
Secrétariat de rédaction : Florence Lepagnol
Ont collaboré à ce bulletin : Angélique Arnoux, Irène Bidault, Anne Castot, Diane Halle, Thibault Lefèbre, Stéphane Lucas, Myriam Malotiaux, Karine Martinière, Nadra Ounnoughene, Arnaud Reggiani, Marie Schlosser

Afssaps :
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex
www.afssaps.sante.fr
ISSN 1629-3533