

Pour son 50^{ème} anniversaire, le bulletin des vigilances se modernise avec une nouvelle présentation interactive qui facilite la lecture à l'écran ... Bonne lecture !

☛ Sommaire

- ▶ **Stupéfiants et psychotropes/ Addictovigilance**
 - Résolution sur la soumission chimique **3**
- ▶ **Pharmacovigilance**
 - Altération de la fonction rénale et insuffisance rénale survenues avec Aclasta® **4**
 - Contre-indication des spécialités mucolytiques, mucofluidifiantes et de l'hélicidine chez le nourrisson **5**
- ▶ **Erreurs médicamenteuses**
 - Risque de confusion entre les nouveaux comprimés quadrisécables de Préviscan 20 mg et les comprimés de Lisinopril EG 20 mg **7**
- ▶ **Veille sanitaire**
 - Suspension d'Immunoplex N **8**
- ▶ **Matériorigilance**
 - Sécurisation des dispositifs médicaux utilisés en don du sang par aphérèse **9**

☛ Édito

L'outil de déclaration électronique en hémovigilance, e-FIT, fait peau neuve

L'outil e-FIT est utilisé depuis 2004 pour la déclaration des effets indésirables survenus chez les receveurs (EIR) de produits sanguins labiles (PSL). Cet outil, bien qu'apprécié des acteurs du réseau d'hémovigilance, a fait l'objet de demandes d'évolution, notamment en terme d'exploitation épidémiologique.

Aussi, un projet d'évolution a été mis en place par l'Afssaps en vue de permettre une meilleure documentation des cas, d'améliorer la complétude et l'exploitation des données issues des déclarations, mais aussi l'ergonomie de l'outil e-FIT.

Ce projet a pu aboutir grâce au travail important d'un groupe-projet utilisateurs/informaticiens (établissements de transfusion sanguine, établissements de santé, informaticiens internes et externes à l'Afssaps et hémovigilants de l'Afssaps) et d'un groupe de testeurs.

Aussi, après quelques mois de test, la nouvelle application de l'outil e-FIT concernant les EIR, appelée e-FIT 2, a été mise en production avec succès le 15 mars 2010. Toute la documentation en hémovigilance a été mise à jour et peut être téléchargée soit à partir de l'outil e-FIT soit à partir du site internet de l'Afssaps.

Les principales évolutions apportées à cet outil sont :

- ▶ le renseignement de la pathologie principale d'un patient, présentant un effet indésirable dans un contexte transfusionnel, à partir de la codification CIM 10* ;
- ▶ lorsque le déclarant hésite entre 2 orientations diagnostiques, il lui est désormais possible de renseigner les 2 ;
- ▶ les manifestations cliniques de type hypothermie/fièvre, hypotension/hypertension, bradycardie/tachycardie sont désormais automatisées dans le « système » par interprétation des valeurs (avant transfusion et lors de la survenue de l'effet indésirable). Ces valeurs sont récupérées par les correspondants d'hémovigilance (CHV) auprès des professionnels de santé concernés et renseignées sur la déclaration ;



Édito suite



- ▶ les manifestations biologiques de type absence de rendement transfusionnel sont désormais justifiées par les valeurs d'hémoglobine ou de plaquettes (avant et après transfusion). Ces valeurs sont récupérées par les CHV auprès des professionnels de santé concernés et renseignées sur la déclaration ;
- ▶ les niveaux de gravité et d'imputabilité sont désormais en cohérence avec la classification internationale ;
- ▶ les PSL transfusés sont désormais renseignés, dans la déclaration, dans l'ordre chronologique de leur transfusion.

Par ailleurs, pour que les CHV puissent contribuer à une meilleure complétude des données, il leur est indispensable de disposer de données cliniques et biologiques précises de la part des professionnels de santé qui leur signalent les EIR.

Il est à noter également qu'au-delà des déclarations d'EIR, le périmètre de l'hémovigilance s'est élargi depuis 2007 pour y intégrer les déclarations des effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang (EIGD) et les incidents graves (IG) de la chaîne transfusionnelle. Ces nouvelles déclarations se faisaient sur formulaires papiers (envoi par courrier, fax) dans l'attente d'intégration dans le projet d'évolution de e-FIT.

Ainsi, depuis le 15 mars 2010, les déclarations des EIGD et des IG se font sur formulaires électroniques à partir d'un portail internet accessible via l'application e-FIT.

L'évolution de cette première version EIGD/IG, avec le groupe-projet, est d'ores et déjà programmée en vue de mettre à disposition, du réseau d'hémovigilance, l'ensemble des fonctionnalités de l'outil e-FIT « EIR ».

Les principaux avantages de la déclaration électronique des EIGD et des IG sont :

- ▶ le rassemblement des déclarations sur une base nationale unique ;
- ▶ la numérotation automatique, par le système, des fiches de déclaration sans doublon ni collision* ;
- ▶ l'information en temps réel des acteurs concernés du réseau d'hémovigilance de toute création ou modification d'une déclaration ;
- ▶ une meilleure exploitation des données issues des déclarations.

En résumé, l'application e-FIT 2 est désormais l'outil déclaratif de 3 types d'événements indésirables entrant dans le périmètre de l'hémovigilance (EIR, EIGD, IG). Les informations relatives à l'hémovigilance sont accessibles via l'outil e-FIT et également via le site internet de l'AFSSAPS.

Imad.sandid@afssaps.sante.fr
Unité Hémovigilance

EIR : effet indésirable receveur de sang
EIGD : effet indésirable grave donneur de sang
IG : incidents graves de la chaîne transfusionnelle
Codification CIM 10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition
Doublon : une même fiche enregistrée sous deux ou plusieurs numéros
Collision : plusieurs fiches enregistrées sous le même numéro

▶ Stupéfiants et psychotropes/addictovigilance

 **Résolution sur la soumission chimique**

La 53^{ème} session de la Commission des Stupéfiants de l'ONU s'est tenue à Vienne du 8 au 12 mars 2010.

Lors de cette session, une résolution, initiée par l'Afssaps et présentée par l'Union Européenne, a été adoptée. Cette résolution est relative à la coopération internationale pour lutter contre l'administration à l'insu de la victime de substances psychoactives à des fins criminelles: agression sexuelle ou plus largement d'autres types d'actes criminels, tels que des vols ou des violences.

Depuis plusieurs années, de nombreux pays ont exprimé leur inquiétude face à ce phénomène. En 2009, la Commission des stupéfiants avait adopté une première résolution pour éviter les agressions sexuelles facilitées par la drogue et encourageait les Etats à prendre des mesures de contrôle pour les substances impliquées ou à modifier la formulation des médicaments.

Depuis 2003, l'Afssaps a mis en place une enquête annuelle afin de disposer de données complètes sur les cas de soumission chimique en France. Les objectifs de ces enquêtes sont d'identifier les substances en cause, de définir les contextes des agressions et les modes opératoires des agresseurs, et d'évaluer les conséquences cliniques des produits consommés. Les résultats des enquêtes sont en ligne sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr/Activites/Pharmacodependance). De plus, l'Afssaps a créé un groupe de travail pour étudier et éventuellement modifier la galénique des médicaments les plus à risque.

Toutefois, l'administration à l'insu de la victime de substances psychoactives à des fins criminelles reste un phénomène le plus souvent méconnu au niveau mondial, du fait notamment de l'absence de dispositif approprié de recueil d'information. La résolution adoptée en mars 2010 permettra de fournir les bases d'une information plus précise, et d'améliorer ainsi la réponse de la communauté internationale. Cette résolution a également pour objectif d'améliorer la prise en charge des victimes.

→ Que prévoit le dispositif ?

- ▶ la sensibilisation par les Etats du grand public, des professionnels de santé et des services répressifs à ce phénomène ainsi que l'information des victimes sur les possibilités de recours;
- ▶ la mise en place de programmes de formation des personnels appelés à prendre en charge les victimes;
- ▶ le recueil d'information et l'analyse du phénomène par l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), notamment pour déterminer des définitions et des standards communs;
- ▶ l'établissement par l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) de lignes directrices internationales pour les analyses médico-légales afin d'identifier les substances psychoactives impliquées et d'apporter la preuve de l'utilisation de ces substances à des fins criminelles;
- ▶ l'examen par les Etats de recommandations galéniques pour l'industrie pharmaceutique destinées à prévenir le détournement des médicaments.

Stephane.lucas@afssaps.sante.fr / Jeanne.stirnweiss@afssaps.sante.fr
Département stupéfiants et psychotropes

► Pharmacovigilance

⤵ Altération de la fonction rénale et insuffisance rénale survenues avec Aclasta®¹

Plusieurs cas² d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale ont été observés suite à l'administration d'Aclasta®, particulièrement chez des patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques associés (âge avancé, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques, ou déshydratation survenue après l'administration d'Aclasta®). Certains de ces cas d'insuffisance rénale ont nécessité une dialyse, voire ont été d'issue fatale. Par ailleurs, il a été constaté que chez certains patients l'altération de la fonction rénale pouvait survenir après la première administration.

➔ En conséquence, il est recommandé :

- ▶ de ne pas administrer Aclasta® chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min ;
- ▶ de surveiller la créatininémie pour les patients à risque ;
- ▶ de correctement hydrater les patients avant l'administration d'Aclasta®.

Un courrier a été adressé aux médecins généralistes et spécialistes en rhumatologie, chirurgie orthopédique, rééducation fonctionnelle, médecine interne, gériatrie/gérontologie. Il a été mis en ligne sur le site Internet de l'Afssaps le 6 avril 2010. www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante

Nathalie.deleau@afssaps.sante.fr
Département pharmacovigilance

1 - Aclasta® (acide zolédronique 5 mg, solution pour perfusion) est indiqué :
- dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré ;
- dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures ;
- dans le traitement de la maladie de Paget.

2 - 18 cas pour 100 000 patients année depuis la commercialisation.



► Pharmacovigilance

⚠ Contre-indication des spécialités mucolytiques, mucofluidifiantes et de l'hélicidine chez le nourrisson

La notification de **plusieurs cas d'encombrement respiratoire et d'aggravation de bronchiolite aiguë du nourrisson**, rapportés avec les spécialités mucolytiques (*carbocistéine, acétylcystéine*), mucofluidifiantes (*benzoate de méglumine*) administrées par voie orale et avec l'Hélicidine® (*hélicidine*), a amené l'Agence à mettre en place une enquête de pharmacovigilance.

Ces spécialités ont pour objectif de fluidifier les sécrétions bronchiques. Mais chez le nourrisson, en raison des particularités fonctionnelles des voies aériennes et de la cage thoracique, la toux peut être moins efficace pour assurer l'évacuation du mucus. Ainsi, leur administration peut entraîner un surencombrement bronchique.

Les résultats de cette enquête ont confirmé ce risque. En effet, jusqu'en février 2008, 70 cas de complications respiratoires liées à l'aggravation de l'encombrement bronchique ont été rapportés chez des nourrissons, au cours de traitements par ces spécialités. La majorité de ces cas était grave et a nécessité une hospitalisation.

→ Mesures prises

Compte tenu du risque de majoration de l'encombrement bronchique :

- ▶ **l'utilisation des spécialités mucolytiques, mucofluidifiantes et de l'hélicidine est dorénavant contre-indiquée chez le nourrisson de moins de 2 ans ;**
- ▶ les spécialités strictement indiquées chez le nourrisson ont été retirées depuis le 29 avril 2010 ;
- ▶ les spécialités comportant le terme « nourrisson » vont changer de dénomination.

La liste des spécialités concernées est consultable sur le site de l'Afssaps.

Dans l'attente de la mise à disposition, au plus tard le 1^{er} juillet 2010, des nouveaux conditionnements et/ou notices des spécialités concernées par la contre-indication (avec notamment le changement de dénomination des spécialités comportant le terme nourrisson), et afin d'optimiser le **conseil pharmaceutique** dispensé aux parents pour le bon usage du médicament, les pharmaciens d'officine remettent à ces derniers, depuis le 29 avril, un document d'information lors de chaque demande ou prescription de ces médicaments.



► Pharmacovigilance

→ Rappel

La toux est un mécanisme de défense naturel et physiologique. Aussi, une toux productive permet d'éliminer les agents pathogènes ainsi que les débris cellulaires et le mucus.

Le traitement de la toux productive du nourrisson dans les infections respiratoires hautes et basses est symptomatique. Il repose donc sur :

- ▶ une désobstruction nasale pluri-quotidienne (notamment avant le repas et au coucher) au sérum physiologique ou avec une autre solution saline ;
- ▶ une éviction de l'exposition au tabac (ne pas fumer au domicile y compris dans une autre pièce que celle où dort le nourrisson).

La kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique peut apporter un complément à ces mesures en cas d'encombrement bronchique, ce d'autant que le kinésithérapeute débute sa séance par une désobstruction rhinopharyngée.

Des mesures hygiéniques peuvent également être conseillées :

- ▶ une surélévation légère de la tête et du thorax durant le sommeil ;
- ▶ une hydratation régulière ;
- ▶ une atmosphère fraîche (température de 19-20 °C).

Aussi, les parents doivent être informés du caractère non pathologique de la toux. En cas de toux prolongée de plus de 4 à 5 jours sans amélioration, un examen clinique est cependant nécessaire.

Une réévaluation des médicaments indiqués dans la prise en charge de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson, en particulier des antitussifs aux propriétés antihistaminiques indiqués dans le traitement des toux bénignes, est en cours de réalisation. Les résultats de cette réévaluation devraient être disponibles courant septembre 2010 et seront accompagnés d'une mise au point sur la prise en charge médicamenteuse de la toux chez l'enfant.

Un courrier d'information a été adressé aux pharmaciens d'officine, aux médecins généralistes, aux pédiatres, aux kinésithérapeutes et aux pharmaciens hospitaliers. Pour consulter l'ensemble des documents relatifs à ce sujet : www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse



Dina.sanctussy@afssaps.sante.fr
Département de pharmacovigilance

Erreurs médicamenteuses

Risque de confusion entre les nouveaux comprimés quadrisécables de Préviscan 20 mg et les comprimés de Lisinopril EG 20 mg

L'Afssaps souhaite rappeler aux professionnels de santé le risque de confusion lié à la **nouvelle forme de comprimé quadrisécable en forme de trèfle de Préviscan 20 mg[®]** (fluindione) commercialisée depuis novembre 2009, avec d'autres médicaments ayant des comprimés de forme semblable.

La **modification de la forme du comprimé de Préviscan 20 mg est intervenue afin d'améliorer la sécabilité et d'assurer ainsi l'obtention de quarts de comprimé uniformes.**

Le Guichet des Erreurs Médicamenteuses de l'Afssaps a été destinataire de plusieurs signalements faisant mention d'un risque d'erreur médicamenteuse lié à l'**étroite ressemblance** des nouveaux comprimés de **Préviscan 20 mg** avec ceux de la spécialité **Lisinopril EG 20 mg** en milieu hospitalier et en ville.

→ Il est recommandé

- ▶ aux pharmaciens hospitaliers d'informer l'ensemble des professionnels de santé de leur établissement de santé de ce changement de forme des comprimés;
- ▶ aux pharmaciens d'officine d'informer les patients lors de la délivrance de ce changement de forme des comprimés de Préviscan 20 mg et de leur préconiser de :
 - conserver les médicaments dans leur blister de façon à pouvoir identifier les comprimés jusqu'au moment de l'administration;
 - lire attentivement l'étiquetage du médicament avant sa prise afin d'éviter tout automatisme lié à la forme du comprimé.

Le 8 mars dernier, un courrier a été adressé à l'attention des pharmaciens hospitaliers et d'officine afin de les informer de ce risque ; un communiqué de presse a été également diffusé sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.fr/Infos-de-securite

ATTENTION AUX CONFUSIONS LIÉES À LA SIMILITUDE DE FORME DES COMPRIMÉS

Risque de confusion avec la nouvelle forme
quadrisécable de PREVISCAN 20 mg



Yasmine.tobbal@afssaps.sante.fr
Guichet erreurs médicamenteuses

Veille sanitaire

Suspension d'Immunoplex N

Toutes les opérations relatives à Immunoplex N, médicament commercialisé sans autorisation par la société Avenir Pharma Group, ont été suspendues par décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) du 10 mars 2010.

Immunoplex N est présenté comme une spécialité pharmaceutique contenant une faible dose d'interféron alpha (200 UI) sous forme de comprimés sublinguaux, indiquée dans diverses maladies virales. Il n'a fait l'objet d'aucune autorisation de mise sur le marché (AMM), autorisation temporaire d'utilisation ou autorisation d'importation en France.

C'est une association de patients qui a informé l'Afssaps que des médecins prescrivait Immunoplex N à des patients atteints d'hépatite. Selon les informations recueillies, les patients devaient envoyer leur prescription à une adresse en Suisse pour recevoir le produit.

Les documents promotionnels diffusés auprès des médecins prescripteurs présentaient Immunoplex N comme efficace dans des maladies virales, telles que les hépatites B et C, l'herpès buccal et génital, le zona, les infections génitales à Papillomavirus, la rougeole, la grippe, en l'absence de toute évaluation de l'efficacité dans le cadre d'une procédure d'autorisation de mise sur le marché.

En l'absence de données pertinentes, aucune garantie sur la qualité, la sécurité virale, la biodisponibilité et le rapport bénéfice/risque d'Immunoplex N n'est disponible. Dans ces conditions, la promotion et la vente de ce médicament relève du charlatanisme. Par ailleurs, on constate que le danger repose moins sur la composition du produit que sur le fait que la prescription et l'utilisation d'Immunoplex N peuvent entraîner une perte de chance importante pour le patient, celui-ci n'étant plus pris en charge pour le traitement de sa pathologie.

La décision du 10 mars 2010 suspend la prescription, l'importation, l'utilisation, la commercialisation et la publicité d'Immunoplex N en France jusqu'à mise en conformité avec la réglementation en vigueur.



Kareen.benmaor@afssaps.sante.fr
Département de la veille sanitaire

► Matéiovigilance

 **Sécurisation des dispositifs médicaux utilisés en don du sang par aphérèse**

Il a été porté à la connaissance de l'Afssaps un accident grave survenu à l'EFS (établissement français du sang) de Lyon entraînant le décès d'une donneuse en plasmaphérèse. Les investigations menées ont mis en évidence une substitution de la poche de sérum physiologique par la poche d'anticoagulants (citrate). Il est apparu que plusieurs confusions entre les poches de sérum physiologique et d'anticoagulants avaient déjà été constatées dans les EFS sans toutefois entraîner de conséquences cliniques graves. Cette confusion s'explique par le fait que les systèmes de connexion des poches de sérum physiologique et de poches d'anticoagulants aux kits utilisés en don par aphérèse sont les mêmes et que les étiquetages de ces poches sont très proches.

Les conséquences cliniques d'un tel incident sont potentiellement graves et ce risque concernant les donneurs n'est pas acceptable.

Une réflexion a donc immédiatement été lancée par l'Afssaps avec les fabricants des dispositifs médicaux d'aphérèse et les utilisateurs, l'EFS et le CTSA (centre de transfusion sanguine des armées), afin de déterminer une solution qui permettrait d'éradiquer le risque d'inversion des poches d'anticoagulants et de chlorure de sodium (NaCl) et également de diminuer le risque d'inversion des solutés de conservation.

Une solution s'est rapidement dégagée. Elle consiste à modifier les connexions des différentes poches au kit avec l'ajout d'un connecteur Luer femelle sur la tubulure de l'anticoagulant, l'ajout d'un connecteur Luer mâle sur la tubulure des solutés de conservation et le maintien de la connexion actuelle, à savoir un perforateur, sur la tubulure de sérum physiologique. Cette position a été portée au niveau européen dans un objectif d'harmonisation.

Après différents échanges avec les fabricants concernés et les utilisateurs, la solution consensuelle a été entérinée et la mise en œuvre sur site des dispositifs ainsi modifiés a été fixée à début 2011. Cette date prend en compte les différents plannings de production des dispositifs modifiés par les fabricants ainsi que les délais d'approvisionnement et de validation de ces dispositifs sur les sites utilisateurs.

Au cours des échanges relatifs à la sécurisation des dispositifs d'aphérèse, il est apparu que d'autres procédures de soins, utilisant des poches d'anticoagulants, sont susceptibles d'engendrer le même risque d'inversion de connexion entre l'anticoagulant et un autre soluté. Ces différentes procédures sont en cours d'identification par l'Afssaps et des actions vont être lancées prochainement. Dans l'attente de la mise en place de solutions techniques, un courrier a été adressé aux établissements de santé afin de les informer de ce risque. Par ailleurs, il leur a été recommandé d'être attentifs à ce type d'incident et de prendre en compte ce risque d'inversion dans l'organisation et le suivi des procédures de soins.

Assia.allalou@afssaps.sante.fr
Département des vigilances sur les dispositifs médicaux

Directeur de la publication : Jean Marimbert - Rédacteur en chef : Pascale Maisonneuve - Secrétariat de rédaction : Florence Lepagnol
Ont collaboré à ce bulletin : Assia Allalou - Kareen Benmaor - Nathalie Deleau - Stephane Lucas - Dina Sanctussy - Imad Sandid - Jeanne Stirnweiss - Yasmine Tobbal

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