



Edito

L'Afssaps a engagé un travail d'harmonisation et d'amélioration de la lisibilité des étiquetages de médicaments en solution injectable.

Cette activité vise à améliorer l'identification du médicament lors de son administration et ainsi à aider au bon usage des médicaments dans un souci de sécurité du patient.

Dans ce contexte, en concertation avec la Commission d'AMM, après consultation des personnels soignants hospitaliers et des instituts de formation en soins infirmiers, des recommandations générales relatives à l'étiquetage de ces médicaments ont été émises.

Les changements apportés concernent la couleur des mentions (du rouge au noir), le changement de graphisme et la disposition des mentions sur l'ampoule. De plus, un mode unique d'expression de la concentration en substance active figurant sur l'ampoule a été défini. Celui-ci permet aux professionnels de santé d'identifier la quantité totale de substance active par ampoule, le volume total de solution et la concentration en substance active par ml de solution.

La mise en œuvre de ces recommandations concerne dans un premier temps, les médicaments contenant de la morphine en solution injectable ; la mise à disposition des ampoules nouvellement étiquetées aura lieu à partir de juin 2005.

Cette harmonisation visera progressivement les autres médicaments injectables pour lesquels des risques de confusion ont été signalés par les professionnels de santé.

L'Afssaps insiste sur le fait que l'harmonisation des étiquetages de médicaments ne saurait dispenser les professionnels de santé d'une lecture attentive de l'étiquetage du médicament avant son administration.

Des informations complémentaires sont disponibles sur le site de l'Afssaps (communiqué du 20 mai 2005).

France Rousselle
Adjointe au Directeur, chargée des affaires réglementaires
Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques

Alertes

Suite à une réclamation provenant d'une pharmacie d'un établissement de santé, il a été mis en évidence sur un lot, une erreur d'impression figurant sur la face latérale des étuis : il est mentionné LARGACTIL 5 mg / 5 ml au lieu de LARGACTIL 25 mg / 5 ml. Les informations figurant sur les autres faces de l'étui, sur la notice et sur l'étiquette de chaque ampoule restent conformes.

Après investigation, il s'avère que ce défaut est présent sur 11 lots de LARGACTIL 25 mg / 5 ml, solution injectable, boîte de 5 ampoules. En conséquence, en accord avec l'Afssaps il a été décidé de retirer les 11 lots dès que le laboratoire AVENTIS serait en mesure d'approvisionner le marché avec de nouveaux étuis corrigés. En effet, une rupture de stock sur cette spécialité n'était pas envisageable, car le changement de spécialité pour les patients " équilibrés " est délicat. Ce rappel a été effectué le 27/04/05 (alerte MED 05/A12/B08).

Suite à une réclamation d'un centre hospitalier, il a été mis en évidence la présence de particule blanche d'environ 1 mm dans deux ampoules deux pointes de 20 ml d'eau pour préparations injectables Aguetant du Laboratoire Aguetant. Après investigation, il apparaît que ces particules sont des particules de polypropylène, issues des cristalliseurs d'ampoules vides. A la demande de l'Afssaps, le laboratoire Aguetant a procédé au retrait du lot incriminé en prévenant directement les établissements de santé destinataires du lot retiré, le 27/04/05 (pas de numéro d'alerte).

Myriam Malotaux : Département des Alertes
myriam.malotaux@afssaps.sante.fr

Biovigilance

L'annuaire des correspondants locaux de biovigilance

Près de 18 mois après la publication du décret n° 2003-1206 portant organisation de la biovigilance, le réseau national de biovigilance compte approximativement 145 correspondants locaux de biovigilance (CLB) officiellement désignés auprès de l'Afssaps.

En accord avec la diversité des éléments et produits du corps humain qui entrent dans le champ de la biovigilance, les profils des CLB sont également très variés. Ainsi, parmi ces 145 CLB, on trouve notamment :

coordination des prélèvements, infirmier ou médecin	14
personnel de bloc opératoire	53
- chirurgiens	31 (dont 16 orthopédistes)
- surveillante/IDE/cadre supérieur	7
- réa-anesthésie	15 (dont 12 médecins)
responsable assurance qualité AQ, pharmacien	18
ophtalmologistes	6 (2 cliniques, 4 hôpitaux)
autres praticiens hospitaliers PH, médecins	12
surveillante/IDE/cadre supérieur (hors bloc)	3
biologistes	7 (dont 2 dans un laboratoire d'assistance médicale à la procréation AMP)
unité de thérapie cellulaire UTC, banque de tissus	10
directeur d'établissement, affaires réglementaires,...	

Il est intéressant de constater que certains CLB cumulent leur fonction de biovigilant avec 1, 2 voire 3 autres vigilances réglementées.

- 19 CLB sont également hémovigilant : 9 EFS, 2 cliniques, 8 hôpitaux
- 10 CLB sont également matériovigilant : 3 EFS, 4 cliniques, 1 UTC privé, 2 hôpitaux
- 4 CLB sont également réactovigilant : 1 EFS, 1 clinique, 1 UTC privé, 1 hôpital
- 8 CLB sont également pharmacovigilant : 5 cliniques, 3 UTC privés
- 1 CLB est également pharmacovigilant et réactovigilant : 1 clinique
- 1 CLB est également pharmacovigilant, matériovigilant et réactovigilant : 1 UTC privé
- 1 CLB est également matériovigilant, hémovigilant et réactovigilant : 1 EFS

A ce jour, l'annuaire national des CLB n'est pas exhaustif, de nombreux établissements ou structures n'ayant pas communiqué les coordonnées de leur CLB à la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

Au regard de l'article R.1211-41 du décret de biovigilance, il est rappelé que l'identité, la qualité et l'expérience du CLB désigné doivent obligatoirement être communiquées à l'Afssaps pour mise à jour de l'annuaire national. L'Etablissement français des greffes doit également être informé de toute nomination d'un correspondant local de biovigilance.

Karine Martinière / Unité de biovigilance
karine.martiniere@afssaps.sante.fr

Réactovigilance

Erreurs d'interprétation de résultats obtenus avec les lecteurs de glycémie Lifescan

L'Afssaps a été informée par la société Lifescan de plusieurs dizaines de signalements en Europe concernant des erreurs d'interprétation de résultats obtenus avec les lecteurs de glycémie One Touch Ultra.

Ces incidents seraient dus à des modifications involontaires de l'unité de mesure (mg/dl ou mmol/L) par les utilisateurs. Il est en effet possible de modifier l'unité de mesure de la glycé-

mie sur tous les lecteurs Lifescan en effectuant une manipulation simple. Le risque d'effectuer cette modification par inadvertance n'est pas négligeable dans la mesure où l'ensemble des réglages de la date, de l'heure et des unités ainsi que l'accès aux résultats antérieurs se fait en utilisant la même touche de réglage. Or l'utilisateur est amené à programmer certains de ces paramètres à chaque fois qu'il remplace les piles.

Pour prévenir ce risque, la société Lifescan a décidé de ne plus commer-

cialiser en France que des lecteurs One Touch Ultra programmés exclusivement en mg/dl.

Pour les lecteurs One Touch Ultra et Euroflash vendus préalablement à cette décision, une mise en garde à l'ensemble des clients répertoriés ainsi qu'aux professionnels de santé est prévue (courrier, notice banderole, site internet).

Sophie-Charlotte Cesbron
Unité de réactovigilance
sophie-charlotte.cesbron@afssaps.sante.fr

Alka-Seltzer® : Restriction d'indication/Information sur la présence d'aspirine

Les indications de la spécialité Alka-Seltzer® ont fait l'objet d'une révision de ses indications du fait de l'inadéquation entre la composition de cette spécialité (acide acétylsalicylique : 0,324g/comprimé, bicarbonate de sodium : 1,625g/comprimé et acide citrique : 0,965g/comprimé) et les indications (traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles, maux de tête avec inconfort gastrique passager consécutif à des excès de table).

L'indication dans les inconforts gastriques n'était pas justifiée, étant

donné que cette spécialité contient de l'acide acétylsalicylique, principe actif reconnu pour être susceptible d'entraîner des effets secondaires digestifs. Des publications récentes ont montré que l'aspirine, même à faible dose, pouvait être associée à un risque de complications gastro-intestinales hautes et que l'association de l'aspirine à des produits tampon, ne constituait pas une protection contre ce risque. La spécialité Alka-Seltzer® semblait être principalement utilisée en cas d'inconfort gastrique et de ce fait tendait à sélectionner les patients à risque de toxicité digestive. De plus, il est fort probable que la plupart des utilisateurs de ce produit, qui est commercialisé en vente libre en pharma-

cie, ne savaient pas que ce produit contenait de l'aspirine.

Par conséquent, il a été proposé de restreindre les indications en ne retenant que celles qui relèvent des propriétés pharmacologiques de l'acide acétylsalicylique : "traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles" et de faire apparaître la mention "ce médicament contient de l'aspirine" sur le conditionnement extérieur. Enfin, les allégations relatives à une meilleure tolérance digestive de l'aspirine présentée sous forme soluble effervescente tamponnée sont supprimées.

Sara Henry / Unité de pharmacovigilance
sara.henry@afssaps.sante.f

Risque de confusion entre Génésérine® (éséridine), spécialité pharmaceutique indiquée dans le traitement d'appoint des troubles dyspeptiques chez l'adulte et Gineservice® Grossesse, complément alimentaire à base de vitamines et sels minéraux.

Plusieurs Centres Régionaux de Pharmacovigilance ont été alertés par la confusion entre ces deux produits : une dizaine de cas d'exposition à la Génésérine® au cours de la grossesse leur ont été notifiés. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une erreur de délivrance due à une confusion avec le produit Gineservice® Grossesse. L'erreur pourrait se produire par manque de précision au niveau de la dénomination du produit de la part du prescripteur (" gineservice " inscrit seul au lieu de " gineservi-

ce grossesse ") et/ou par erreur de délivrance par le pharmacien (orthographe très voisines). Le nombre de cas rapportés sur cette courte période constitue, de ce fait, un signal d'alerte car il semblerait que ce complément alimentaire ne soit commercialisé en France que depuis 2002.

Ces erreurs n'ont pas conduit à la survenue d'effets indésirables mais ces confusions ont suscité une inquiétude importante chez les patientes enceintes. Il est rappelé qu'il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'éséridine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse (cf. libellé du RCP).

Une enquête publiée dans le Moniteur des pharmacies du 9 avril 2005 va dans le même sens puisqu'elle montre que la probabilité de confusion entre Génésérine® et Gineservice® Grossesse figure parmi les plus importantes.

En outre, une erreur de délivrance entre le complément alimentaire précité et la spécialité Griséfuline® (griséofulvine), médicament tératogène chez l'animal et ayant montré un possible effet malformatif chez l'homme, nous a également été notifiée.

Il est rappelé que vous pouvez signaler à vos centres régionaux de pharmacovigilance toute erreur médicamenteuse et toute information sur un risque de confusion de ce type.

Sara Henry / Unité de pharmacovigilance
sara.henry@afssaps.sante.f

La mesure de restriction urgente en pharmacovigilance

Il existe au niveau européen une procédure de modification en urgence de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) appelée mesure de restriction urgente ou urgent safety restriction.

Depuis l'adoption du décret n°2005-156 du 18 février 2005 relatif aux modifications d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain, cette mesure peut dorénavant s'appliquer à des médicaments enregistrés selon une procédure nationale.

La mesure de restriction urgente consiste en une modification provisoire de l'AMM effectuée en cas de

risque pour la santé publique et visant à restreindre les indications ou la posologie d'un médicament, ou à ajouter une contre-indication, un effet indésirable ou une mise en garde ou une précaution d'emploi.

Cette procédure permet de modifier l'AMM après le respect d'un délai de 24 heures et peut être initiée par un laboratoire pharmaceutique ou imposée par le directeur général de l'Afssaps. Les modifications d'AMM effectuées en urgence imposent que celles-ci soient communiquées aux professionnels de santé par le biais d'une lettre d'information qui pourra être accompagnée d'un communiqué de presse de l'Afssaps. Les modalités

d'information et de mises en œuvre des modifications apportées à l'AMM sont définies par l'Afssaps en accord avec le(s) laboratoire(s) pharmaceutique(s) concerné(s).

Les mesures prises étant provisoires, elles nécessiteront l'envoi par le(s) laboratoire(s) pharmaceutique(s) dans les 15 jours suivant leur introduction d'une demande de modification définitive de l'information (DMI).

Une recommandation de l'Afssaps relative à ces mesures de restriction urgente est en cours d'élaboration et sera diffusée prochainement aux laboratoires pharmaceutiques.

Alban Dhanani / Unité de pharmacovigilance
alban.dhanani@afssaps.sante.f

Cosmétovigilance

Ethers de glycol

Dès 2003, la réflexion sur les éthers de glycol de la série E (dérivés de l'Éthylène glycol) utilisés dans les produits cosmétiques a conduit la commission de cosmétologie, sur la base des données disponibles, à émettre un avis sur :

- l'EGPhE (Phénoxyéthanol) : Actuellement autorisé par la réglementation européenne comme conservateur à la concentration maximale de 1% dans des produits cosmétiques, la commission de cosmétologie réunie le 6 mai 2003 s'est déclarée favorable au maintien de la concentration maximale autorisée .

- l'EGBE (Butoxyéthanol): Ce solvant est utilisé dans les colorations capillaires et n'est pas réglementé actuellement. La commission de cosmétologie réunie le 5 février 2004 s'est montrée favorable à une limitation de la concentration de l'EGBE dans les teintures capillaires à 2% pour les teintures non diluées avant application (coloration non oxydante) et 4% pour les teintures diluées au 1/2 avant application (coloration d'oxydation).

Le DEGBE (Butoxydiglycol), solvant utilisé dans les teintures capillaires, n'est pas réglementé actuellement. La commission de cosmétologie réunie le 5 février 2004 s'est montrée favorable à une demande de limitation d'utilisation au niveau européen de cette substance afin de restreindre l'utilisation de cet éther de glycol aux teintures capillaires et de limiter la concentration à 9% maximum.

Le DEGEE (Ethoxydiglycol), solvant utilisé dans les crèmes pour le visage et pour le corps, n'est pas réglementé actuellement. En considérant un scénario maximaliste prenant en compte des résultats actuellement disponibles de pénétration cutanée et de toxicité chronique, la commission de cosmétologie du 3 mars 2005 s'est prononcée en faveur d'une limitation provisoire du DEGEE dans les produits cosmétiques à la concentration maximum de 1.5%. Cette concentration pourra être révisée sur la base des résultats d'une étude demandée par les experts, à savoir une étude de toxicité chronique d'une durée de 6 mois chez un non-rongeur (choix de l'espèce à valider par la firme). En tout

état de cause, une réévaluation sera proposée au niveau communautaire d'ici un an.

Ainsi, au vu des données toxicologiques actuellement disponibles et après avis de la commission de cosmétologie du 12 mai 2005, le Directeur Général de l'Afssaps va proposer au ministre chargé de la santé un projet d'arrêté visant à réglementer sur le territoire français 3 éthers de glycol : l'EGBE (Butoxyéthanol), le DEGBE et le DEGEE.

Cet arrêté sera notifié dans le cadre de la clause de sauvegarde prévue par la directive à la Commission européenne.

Il est à noter qu'au niveau européen, une présentation de l'état de l'évaluation pour ces 3 éthers de glycol ainsi que les propositions de réglementation pour l'EGBE et le DEGBE ont été effectuées par l'Afssaps en avril 2004, au groupe de travail permanent des produits cosmétiques de la Commission européenne (COMCOS).

Florence Lepagnol / Département de l'évaluation des produits cosmétiques
florence.lepagnol@afssaps.sante.fr

Pharmacodépendance

Classement comme stupéfiant de plusieurs plantes et substances utilisées à des fins hallucinogènes

Banisteriopsis caapi, également appelé Ayahuasca, est une liane géante aux propriétés hallucinogènes utilisée essentiellement en Amazonie, en médecine traditionnelle ou lors de rites initiatiques ou religieux. L'"ayahuasca" est aussi le nom donné à une boisson (infusion, macération ou décoction) préparée à base d'Ayahuasca ou de plantes similaires.

L'Ayahuasca contient des principes actifs tels que l'harmine, l'harmaline et la diméthyltryptamine (DMT) qui sont à la base du pouvoir hallucinogène de la plante. Ses effets chez l'Homme consistent essentiellement en des effets hallucinogènes et une altération profonde de l'état de conscience associés à des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), neurovégétatifs (sudation, vertiges,

tremblements) et cardiaques (tachycardie, HTA).

En France, l'Ayahuasca ainsi que les plantes possédant des propriétés similaires ne sont pas d'usage courant. L'utilisation de cette plante tend néanmoins depuis quelques années à se développer en Europe, hors du cadre traditionnel initial, au sein de populations particulières (associations sectaires, séminaires) ou par la voie de sites Internet proposant l'achat de cette plante.

Dans ce contexte, l'examen des données actualisées effectué par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes montre que l'Ayahuasca possède des effets psychoactifs et un potentiel d'abus avéré. Il a également été mis en évidence que cette plante est neurotoxique chez l'Animal et entraîne des effets somatiques importants.

Au vu de ces éléments, sur avis de la

Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes réunie en décembre 2004 et sur proposition de l'Afssaps, ont été inscrites sur la liste des stupéfiants :

- la plante *Banisteriopsis caapi* ("Ayahuasca") ainsi que d'autres plantes pouvant faire l'objet d'une utilisation similaire (*Peganum harmala*, *Psychotria viridis*, *Diplopterys cabrerana*, *Mimosa hostilis*, *Banisteriopsis rusbyana*),

- des substances entrant dans la composition de la boisson appelée ayahuasca : harmine, harmaline, tétrahydroharmine, harmol et harmalol. La diméthyltryptamine (DMT) figure déjà sur la liste des stupéfiants ;

Cette mesure fait l'objet d'un arrêté publié au Journal officiel du 3 mai 2005.

Marie-Anne Courne
Unité stupéfiants et psychotropes
marie-anne.courne@afssaps.sante.fr

Hémovigilance

L'archivage du dossier transfusionnel

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a renforcé l'accès des usagers du système de santé aux informations concernant leur santé. L'article L. 1111-7 précise que " toute personne a accès à l'ensemble des informations concernant sa santé détenues par des professionnels et établissements de santé, qui sont formalisés et ont contribué à l'élaboration et au suivi du diagnostic et du traitement ... ".

Le décret n° 2002-637 du 29 avril 2002 relatif à l'accès aux informations personnelles détenues par les professionnels et les établissements de santé en application des articles L. 1111-7 et L. 1112-1 du code de la santé publique a précisé d'une part, le contenu du dossier médical, et d'autre part, ses modalités de conservation.

1 - LE CONTENU DU DOSSIER MÉDICAL

L'article R. 1112-2 du code de la santé publique précise qu'un dossier médical est constitué pour chaque patient hospitalisé dans un établissement de santé public ou privé et liste les infor-

mations qui doivent figurer dans le dossier médical. Le dossier transfusionnel fait partie du dossier médical du patient. L'article R. 1112-2 précise notamment que figure dans le dossier médical : " 1) La mention des actes transfusionnels pratiqués sur le patient et, le cas échéant, copie de la fiche d'incident transfusionnel mentionnée au deuxième alinéa de l'article R. 1221-40. "

2 - LES MODALITÉS D'ARCHIVAGE

L'article R. 1112-7 prévoit les modalités de conservation de ces informations en distinguant les établissements de santé publics, des établissements de santé privés.

Dans les établissements publics de santé et les établissements de santé privés participant à l'exécution du service public hospitalier, les informations concernant la santé des patients sont conservées conformément à la réglementation relative aux archives publiques hospitalières.

Dans les établissements de santé privés ne participant pas à l'exécution du service public hospitalier, ces informations sont conservées dans l'établissement sous la responsabilité d'un ou

de plusieurs médecins désignés à cet effet par la conférence médicale.

3 - LES DURÉES DE CONSERVATION

La réglementation relative aux archives publiques hospitalières précitée est notamment constituée de l'arrêté interministériel du 11 mars 1968 portant règlement des archives hospitalières. Cet arrêté définit le contenu, les règles et le lieu de conservation des archives médicales ainsi que leur durée de conservation.

Dans les établissements publics de santé et les établissements de santé privés participant à l'exécution du service public hospitalier, il est prévu que le dossier transfusionnel soit conservé au moins 20 ans.

Dans les établissements de santé privés ne participant pas à l'exécution du service public hospitalier, aucun délai minimal de conservation n'est fixé par des dispositions normatives mais celle-ci devrait prendre en considération l'intérêt du malade.

Karine Martinière / Cellule de Biovigilance/Unité Hémovigilance et Nadine Spielvogel / SAJE
karine.martiniere@afssaps.sante.fr
nadine.spielvogel@afssaps.sante.fr

Veille toxicologique

Parabens

Les parabens sont des conservateurs essentiellement utilisés dans les cosmétiques et, de façon plus marginale, dans les médicaments et dans certains aliments. Ils regroupent les esters de l'acide parahydroxybenzoïque (methyl paraben, ethyl paraben, propyl paraben, butyl paraben).

L'Afssaps, en collaboration avec l'Afssa et l'InVS, a engagé en juin 2004 une évaluation de leur sécurité d'utilisation et mis en place un groupe d'experts.

Sur la base de l'analyse des données de la littérature et des données de pharmacovigilance, il apparaît que les parabens sont peu toxiques et bien tolérés, bien que des réactions allergiques puissent survenir chez certai-

nes personnes.

Des études récentes ont cependant établi que ces conservateurs pourraient être à l'origine d'une faible perturbation du système endocrinien.

En l'état actuel des connaissances, les données toxicologiques et épidémiologiques ne permettent pas de caractériser ni de quantifier le risque, notamment cancérigène, qui pourrait être associé à la perturbation endocrinienne.

En revanche, des effets toxiques du propyl paraben et du butyl paraben sur la reproduction ont été mis en évidence chez le jeune rat. Les études ont été réalisées à des doses susceptibles d'être compatibles avec les expositions humaines et suggèrent un risque potentiel pour la fertilité mascu-

line. Aucun effet n'a été mis en évidence avec le methyl paraben ni avec l'ethyl paraben.

Le groupe d'experts a estimé que des études complémentaires de reprotoxicité sont nécessaires pour préciser le risque lié à l'utilisation des deux conservateurs concernés (réversibilité des effets).

Il préconise également la conduite d'une étude permettant de caractériser le devenir des parabens dans l'organisme (évaluation de la distribution, de l'accumulation éventuelle, de l'élimination). L'Agence mettra en place un programme permettant de gérer les risques inhérents à l'utilisation de ces conservateurs.

Vincent Gazin / Veille toxicologique
vincent.gazin@afssaps.sante.fr

Tous les bulletins de l'Afssaps sont consultables sur
www.afssaps.sante.fr