

Vigilance sur les héparines de bas poids moléculaire Message destiné aux professionnels de santé

9 avril 2008

Des effets indésirables graves (de nature allergique) ont été observés aux Etats-Unis et en Allemagne à la suite de l'administration intra-veineuse d'héparine sodique, fabriquée à partir de matière première d'origine chinoise. Les analyses faites sur les lots concernés ont montré la présence d'une substance anormale (chondroïtine persulfatée).

L'Afssaps a décidé le retrait des lots d'héparine contaminées de même origine que les lots retirés en Allemagne, par mesure de précaution, malgré l'absence de tout signalement d'effet indésirable grave en France

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont fabriquées à partir d'héparine sodique, et le mode de fabrication ne permet pas d'éliminer cette substance anormale.

L'enquête en cours sur les HBPM, conduite avec les fabricants par l'Afssaps a permis d'identifier deux HBPM fabriquées avec une matière première d'origine chinoise : l'Enoxaparine (constitutive du Lovenox®) et la Dalteparine (constitutive de la Fragmine®) ; une contamination par la chondroïtine persulfatée n'a été retrouvée que dans des lots d' Enoxaparine.

L 'Afssaps recommande, par précaution et dans l'attente des résultats consolidés :

- de limiter l'usage des HBPM à la voie sous-cutanée, cette voie n'étant pas associée à la survenue des effets indésirables graves cités ci-dessus ;
- de prévoir le remplacement de l'Enoxaparine par une autre HBPM (Fraxiparine®, Fraxodi®, Innohep® ou Fragmine®), en cas de nécessité d'administrer une HBPM par voie intra-veineuse dans le cadre de l'AMM (hémodialyse).

Message actualisé : 10 avril 2008

La poursuite des investigations en cours sur les héparines potentiellement contaminées par la CP met en évidence l'absence de contamination de l'Enoxaparine (Lovenox ®) conditionnée en flacons de 30 000 UI.

En conséquence, l'Afssaps complète ses recommandations, dans l'attente de résultats consolidés :

- limiter l'usage des HBPM à la voie sous-cutanée, cette voie n'étant pas associée à la survenue des effets indésirables graves cités ci-dessus .
- en cas de nécessité d'administrer une HBPM par voie intra-veineuse, prévoir sauf urgence vitale immédiate le remplacement de l'Enoxaparine (sauf celle conditionnée à 30 000 UI anti-Xa/3ml) par une autre HBPM : nadroparine (Fraxiparine®), tinzaparine (Innohep®), ou Dalteparine (Fragmine®) ou par de l'héparine sodique. L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Fraxodi® (nadroparine) ne prévoit pas la voie d'administration intra-veineuse

Message actualisé : 22 septembre 2008

Depuis fin avril 2008, seuls des lots de LOVENOX exempts de chondroïtine persulfatée (CPS) peuvent être distribués en France ; cette mesure a provoqué des tensions globales sur l'approvisionnement en HBPM, sans qu'il ait toutefois été constaté de rupture d'approvisionnement complète.

Depuis fin août 2008, le retour à la normale de l'approvisionnement en lots de Lovenox se confirme, permettant ainsi de clore le dispositif de surveillance de l'approvisionnement du marché français en HBPM mis en place par l'Afssaps.

Au vu de ces éléments, les dernières boîtes de Lovenox restant sur le marché, contenant des traces de chondroïtine persulfatée et distribuées avant mai 2008 ont été retirées le 16 septembre par Sanofi Aventis, en accord avec l'Afssaps. Ces lots avaient été laissés jusqu'ici sur le marché dans une logique de bénéfice/risque pour garantir la couverture des besoins thérapeutiques dans des pathologies majeures, compte tenu de la présence d'un taux très faible de CPS compatible avec une utilisation sans risque par voie sous-cutanée. Pour mémoire, un premier retrait (MED08/A15/B14) avait eu lieu en mai 2008 et concernait des lots présentant des taux plus élevés, toutefois très inférieurs à ceux relevés dans les cas d'effets indésirables graves à l'étranger des Héparines non fractionnées par voie IV) .Il faut préciser par ailleurs que le suivi de pharmacovigilance de LOVENOX n'a montré aucune augmentation d'effets indésirables graves sur cette période.

Dans ce contexte, le retour à l'utilisation de Lovenox dans les conditions préconisées par l'AMM (indications, posologie, voies d'administration) est de nouveau possible, en particulier, par voie intraveineuse (notamment dialyse) et sous-cutanée.

De manière générale, l'Afssaps a renforcé les exigences relatives au contrôle de pureté des matières premières d'héparine qui s'imposent désormais à l'ensemble des fabricants d'héparine et d'HBPM.