

## Edito

**N**ous vous avons soumis, il y a quelques temps, un mini-questionnaire pour recueillir votre avis sur le bulletin des Vigilances. Près de 500 questionnaires nous ont été retournés, ce qui constitue un beau score. Les réponses nous permettent de tirer plusieurs enseignements. Tout d'abord, ce bulletin est vécu comme un outil de travail. Il est toujours attendu et il est lu avec attention.

Les professionnels de santé (praticiens, pharmaciens mais pas seulement) sont unanimes sur l'intérêt à disposer d'un bilan rapide de l'actualité des différentes vigilances. Le côté concis du bulletin est donc un point fort.

Nous avons bien sûr analysé attentivement les commentaires de fond et de forme que vous nous avez adressés. Beaucoup sont très pertinents. Nous allons en tenir compte et faire progressivement évoluer ce bulletin pour le rendre plus clair, en introduisant notamment des repères de lecture et en précisant dans la mesure du possible les catégories de professionnels particulièrement concernées par certains articles.

Dès ce numéro, nous inaugurons l'introduction d'un sommaire et proposons une lecture pleine largeur, plus accessible à l'écran.

Tous nos remerciements pour vos remarques pertinentes.

L'équipe de rédaction

### DANS CE NUMÉRO :

**Pharmacodépendance** : bilan du dernier mandat de la Commission nationale des Stupéfiants et des Psychotropes

**Pharmacovigilance** : vitamine K1 chez le nourrisson

**Veille toxicologique** : sécurité d'emploi de certains dérivés mercuriels dans les médicaments

**Réactovigilance** : recommandations concernant le dosage ACE avec le réactif Beckman

**Hémovigilance** : les accidents transfusionnels de grade 0 : analyse descriptive nationale sur 2 ans de pratique française

**Actualité en biovigilance**

### Bilan du dernier mandat de la Commission nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (février 2003-juin 2006)

Au cours de son dernier mandat (23 février 2003-23 juin 2006), la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) a rempli avec succès ses missions d'évaluation du risque d'abus et de pharmacodépendance des substances psychoactives, d'expertise et de conseil auprès du Directeur général de l'Afssaps et du Ministre de la Santé.

Ces missions ont été réalisées grâce à l'expertise technique du réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), réseau de vigilance de l'Afssaps.

Lors de ces trois ans, la Commission a proposé des mesures visant à favoriser le bon usage des médicaments psychoactifs. Quelques exemples : le Tranxène® 50mg (clorazépate dipotassique), suite à une évaluation défavorable de son rapport bénéfice/risque, a été retiré du marché. La CNSP a souhaité que les conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 20 mg, commercialisé en octobre 2005 soient renforcées. Suite à des cas d'intoxications accidentelles graves chez des enfants, la sécurité d'emploi de la Méthadone Chlorhydrate® a été améliorée par la mise en place d'un bouchon de sécurité. De même, un système de récupération des médicaments usagés a été proposé pour Actiq® et Lonsys®, deux spécialités renfermant du fentanyl.

La Commission s'est aussi prononcée pour le maintien en réserve hospitalière des anesthésiques généraux renfermant du fentanyl ou des dérivés du fentanyl, du midazolam et de la kétamine. La CNSP a souhaité que la mention du risque de pharmacodépendance soit rajoutée dans l'AMM de l'Acupan® (néfopam), du Stablon® (tianeptine) et des médicaments à base de zolpidem et de zopiclone.

A la demande de la CNSP et afin en particulier d'éviter son abus et son détournement, le Xyrem® (oxybate de sodium) aura un circuit de distribution sécurisé, des conditions strictes de prescription et de délivrance et fera l'objet d'une surveillance européenne particulière par le biais d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) validé par la Commission.

Dans le cadre de ses missions, la CNSP a également évalué le potentiel d'abus et de dépendance de substances et plantes non médicamenteuses. Ainsi a-elle proposé d'inscrire sur la liste des stupéfiants, l'Ayahuasca (une liane géante ainsi que plusieurs autres plantes et substances entrant dans la composition de la boisson appelée Ayahuasca) et quatre drogues de synthèse (TMA-2, 2CT2, 2CT7 et 2CI), en raison de leurs propriétés hallucinogènes. La CNSP a également proposé d'interdire la vente au public de la gammabutyrolactone (GBL), précurseur du GHB et faisant l'objet d'abus.

Par ailleurs, la CNSP a engagé une large réflexion sur le bon usage des médicaments de substitution aux opiacés en s'appuyant sur les données des CEIP, de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), de l'Assurance Maladie et des services répressifs.

La CNSP a confirmé l'intérêt majeur de ces médicaments dans la prise en charge des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Néanmoins, le Subutex® fait l'objet d'un trafic manifeste aux niveaux national et international et d'un usage détourné à l'origine de problèmes de santé publique.

La CNSP a ainsi souhaité l'application d'un certain nombre de mesures réglementaires afin de renforcer le trinôme patient-médecin-pharmacien. Ces recommandations ont été reprises par la Conférence de consensus sur les traitements de substitution (Lyon, 2004).

Après saisine de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) en décembre 2005, la CNSP a proposé d'inscrire la buprénorphine haut dosage sur la liste des stupéfiants afin de lutter contre le trafic de ce médicament sans limiter son accès aux patients. Cet avis n'a pas été suivi par le Ministre de la Santé.

La CNSP s'est montrée favorable à la mise sur le marché de la Buprénorphine Arrow® (buprénorphine), premier générique du Subutex® et de la Méthadone AP-HP®, gélule sous réserve de la mise en place d'un cadre strict de prescription et de délivrance et d'un (PGR) adapté et spécifique.

La CNSP participe activement à l'enquête nationale sur la soumission chimique mise en place par l'Afssaps depuis juillet 2003. Au vu des résultats de cette enquête, la CNSP a émis un avis défavorable à la mise sur le marché d'une forme effervescente de zolpidem, en raison d'un risque d'utilisation à des fins criminelles. Elle souhaite la création d'un groupe de travail spécifique qui sera chargé d'élaborer des recommandations galéniques visant à limiter les risques de détournement des médicaments.

L'évaluation nationale du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives repose sur plusieurs systèmes de surveillance et d'alertes mises en place par le réseau des CEIP. L'évolution de la consommation des psychotropes chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés est étudiée par OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) identifie le palmarès des médicaments les plus détournés. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) permet d'identifier les substances impliquées dans les décès par surdose. ASOS (Antalgiques Stupéfiants, ordonnances Sécurisées) fournit des informations sur la prescription et la délivrance des antalgiques stupéfiants en France.

Chaque année, la CNSP examine les données provenant de ces dispositifs qui constituent véritablement un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social.

## Pharmacovigilance

### Vitamine K1 Roche chez le nourrisson

UTILISER LA FORME NOURRISSON ET BIEN INFORMER SUR LE RYTHME DE PRISE QUAND IL S'AGIT D'UNE PRISE HEBDOMADAIRE

Nous avons déjà attiré votre attention sur l'utilisation faite chez le nourrisson d'ampoules de vitamine K1 Roche 10 mg par méconnaissance de l'existence d'une forme adaptée au nourrisson à 0,2 ml (2mg). Un centre de pharmacovigilance a signalé 6 cas de surdosage en vitamine K1 survenus cet été : 2 résultaient de cette erreur de délivrance (utilisation de la forme dosée à 10 mg au lieu de la forme nourrisson à 2 mg) et 4 cas étaient dus à une administration quotidienne au lieu d'une administration hebdomadaire. Ces surdosages n'ont pas entraîné d'effet indésirable.

sheherazade.ouaret@afssaps.sante.fr  
Unité de pharmacovigilance

## Veille toxicologique

### Sécurité d'emploi de certains dérivés mercuriels dans les médicaments

Les dérivés mercuriels tels que le thiomersal et les sels de phénylmercure sont utilisés comme conservateurs dans les collyres et les vaccins. En 1998, l'EMA et l'Afssaps avaient demandé aux fabricants de remplacer les conservateurs mercuriels des vaccins par d'autres conservateurs sans mercure. Pour les spécialités pharmaceutiques concernées, il a été recommandé de faire figurer toute présence de thiomersal sur le conditionnement externe et d'inclure une mise en garde sur le risque de sensibilisation lié au thiomersal dans le résumé des caractéristiques du produit.

En ce qui concerne les collyres, peu de spécialités contenant du nitrate ou du borate de phénylmercure sont encore commercialisées. Elles induisent de faibles apports journaliers en dérivés mercuriels, inférieurs aux limites recommandées dans les formulations pharmaceutiques et à la dose journalière admissible (DJA) de mercure élémentaire fixée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'oxyde de mercure, utilisé en tant que principe actif dans les formulations pharmaceutiques à usage ophtalmique est indiqué dans le traitement des blépharites infectieuses et parasitaires. Au plan préclinique, des effets embryofœto-toxiques et des anomalies du développement ont été observés chez la souris et le rat après administration par voie orale. Cependant, il faut noter que les doses utilisées dans ces études sont importantes comparées à celles qui sont administrées en clinique. L'oxyde de mercure n'est pas cancérigène.

Les quantités quotidiennes de mercure inorganique apportées par les différentes formulations ophtalmiques à base d'oxyde de mercure encore commercialisées sont sensiblement égales à la dose journalière tolérable (DJT) fixée par l'Institut National de Santé Publique et d'Environnement Hollandais. Il semble qu'il y ait peu d'alternatives thérapeutiques, notamment en ce qui concerne les blépharites parasitaires. On peut donc considérer que la balance bénéfique/risque est positive. Cependant, il faut noter qu'aucune posologie n'est précisée chez l'enfant dans le résumé des caractéristiques du produit. Les posologies semblent être les mêmes pour un adulte ou un enfant sans limite d'âge. Or, la DJT est déterminée pour un adulte. La DJT ajustée au poids corporel de l'enfant conduit à des apports quotidiens en mercure inorganique supérieurs à cette limite. Néanmoins, au vu de l'absence de propriétés cancérigènes de l'oxyde de mercure et de la durée limitée de traitement en clinique, ces apports journaliers ne semblent pas susceptibles d'engendrer un risque toxique particulier. Par contre, pour éviter les éventuels effets cumulatifs à long terme du mercure, notamment chez l'enfant, la durée de traitement fixée dans le cadre de l'AMM doit être strictement respectée.

paul.houeto@afssaps.sante.fr  
Unité Veille toxicologique

## Réactovigilance

### Recommandations concernant le dosage ACE avec le réactif Beckman

En mai 2006, la société Beckman a informé l'Afssaps que, suite à plusieurs signalements aux USA, des investigations préliminaires ont confirmé que les résultats du dosage ACE réalisé sur les prélèvements préalablement congelés peuvent être sous-estimés de façon significative.

En attendant la fin des investigations, la société Beckman a adressé aux utilisateurs, un courrier leur demandant de réajuster le dosage avant congélation, rappelant que le paramètre ACE reste stable 48 heures si l'échantillon est conservé à +4°C.

Le GBEA concernant les marqueurs tumoraux précise que les échantillons doivent être conservés un an à -20°C. Beckman France souhaitant proposer comme solution transitoire de diluer au 1/5 dans le diluant spécifique ACE les échantillons préalablement congelés avant analyse, une expertise complémentaire a donc été réalisée, à la demande de l'Afssaps, en collaboration avec l'expert mandaté sur ce dossier pour évaluer l'impact de la dilution sur l'exactitude des résultats. Cette étude (plage de mesure testée : 0.8 à 400 ng/ml) a montré que la dilution au 1/5 permet de pallier la survenue de l'anomalie et que le phénomène est aléatoire et n'est pas patient-dépendant.

Ainsi, en septembre 2006, Beckman France, en accord avec l'Afssaps, a adressé un second courrier d'information en complément du premier courrier envoyé en mai 2006 précisant que si l'analyse est reportée au delà de 48 heures, l'échantillon doit être congelé. Le dosage réalisé ultérieurement devra être effectué après dilution au 1/5 dans le diluant spécifique ACE. Cette mesure doit rester en vigueur jusqu'à ce que l'origine de cette sous-estimation soit identifiée et que des mesures correctives soient mises en place.

thu.koskas@afssaps.sante.fr  
Unité de réactovigilance

## Hémovigilance

### Les accidents transfusionnels de grade 0 : analyse descriptive nationale sur deux ans de pratique française

Un incident transfusionnel de grade zéro se définit comme la transfusion inappropriée d'un produit sanguin labile consécutive à un ou plusieurs dysfonctionnements, sans conséquence clinique ou biologique chez le receveur. La déclaration des incidents transfusionnels de grade zéro a été rendue obligatoire par une Décision du Directeur Général de l'Afssaps en octobre 2002 et ce, dans un souci de mise en œuvre d'actions de prévention compte-tenu de l'examen des incidents rapportés depuis 1994.

L'analyse, réalisée à partir de la base de données nationale e-fit de déclaration des incidents transfusionnels, a porté sur les incidents transfusionnels de grade zéro survenus en 2003 et 2004 \*. 269 incidents transfusionnels ont été retenus et ont fait l'objet d'une double analyse. La première, à partir de la base de données e-fit, est le reflet du renseignement des différents items de la fiche d'incident transfusionnel (FIT) par les acteurs du réseau national d'hémovigilance. La seconde analyse découle de la lecture individuelle de chaque FIT et, le cas échéant, des différents documents complémentaires rédigés par les correspondants d'hémovigilance en collaboration avec les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH).

La déclaration des incidents transfusionnels de grade zéro a progressé de 5.3% entre 2003 et 2004, passant de 1.8 à 2% par rapport aux incidents transfusionnels de grade 1 à 4 (les données disponibles sur 2005 confirment le pourcentage de 2.0 %). Certaines régions semblent d'ores et déjà s'être appropriées le grade zéro comme outil de progrès. Cependant, la reconnaissance de l'erreur ne semble pas unanime et le travail de sensibilisation des professionnels de santé, effectué sur le terrain notamment par les CRH et déjà largement engagé dans certaines régions, doit être poursuivi, approfondi et adapté.

Sur les 269 incidents transfusionnels étudiés, 129 étaient accompagnés de documents d'analyses complémentaires plus ou moins exhaustifs. L'analyse au cas par cas a permis de confirmer que la transfusion inappropriée de PSL peut être la conséquence de plusieurs dysfonctionnements survenus à des étapes différentes du processus transfusionnel. En moyenne, chaque incident transfusionnel de grade zéro est relié à 2 dysfonctionnements.

L'absence de contrôle de concordance de documents à la réception dans le service clinique (26%), l'absence de contrôle ultime de concordance d'identité au moment de l'acte transfusionnel (59.9%) ainsi que les mauvaises conditions de conservation des PSL dans les services cliniques (11.5%) représentent les trois dysfonctionnements les plus fréquemment retrouvés au niveau de l'établissement de santé. La majorité des dysfonctionnements dans les services cliniques relèvent de l'intervention du personnel paramédical dans la chaîne transfusionnelle ; cependant l'analyse détaillée des incidents montre que les erreurs de prescription par le personnel médical sont retrouvées dans 9% des grades zéro.

Enfin, pour 23% des incidents transfusionnels de grade zéro, on retrouve au moins un contexte transfusionnel particulier à savoir l'urgence, les gardes de nuit ou de week-end (personnel restreint et surcharge de travail) et le personnel nouveau, en formation, vacataire ou intérimaire. Ces trois contextes favorisant la survenue des dysfonctionnements ne sont bien entendu pas exclusifs et il est possible de constater le cumul, pour un même incident transfusionnel, de deux voire trois situations défavorables.

karine.martiniere@afssaps.sante.fr  
Cellule de biovigilance

\* K. Martinière, MP. Vo Mai, JJ. Cabaud, H. Schweizer, JF. Legras, P. Zorzi. Les incidents transfusionnels de grade zéro : analyse descriptive nationale sur deux ans de pratique – Transfusion clinique et biologique 12 (2005) 412-422

## Biovigilance

### Actualité en biovigilance

- Le guide d'aide à la mise en place de la biovigilance annoncé dans le bulletin des vigilances n°33 a été rendu public sur le site internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) à la rubrique « Biovigilance – Actualités »
- L'arrêté portant organisation à la commission nationale de biovigilance est paru au journal officiel le 21 septembre 2006

## En bref

### Les listes de diffusion sur le site de l'Afssaps : une réorganisation pour plus de clarté

Depuis le mois de septembre, l'Afssaps propose de nouvelles listes de diffusion sur son site internet. Désormais, il est possible de s'abonner soit à une liste "alertes" soit à une autre liste proposant toutes les nouvelles informations diffusées, à l'exclusion des alertes. Il est bien sûr également possible de s'abonner aux deux listes pour recevoir l'intégralité des informations publiées par l'Agence. Ce réaménagement des listes de diffusion fait suite à des demandes réitérées d'internautes qui souhaitaient depuis longtemps une distinction entre ces deux types d'informations.

L'abonnement et le désabonnement sont des formalités simples. N'hésitez pas à vous inscrire en cliquant sur le lien qui figure en page d'accueil du site. Cette démarche vous permettra, par exemple, d'être informé en temps réel de la parution du dernier numéro de Vigilances.