

Édito

Le site Internet de l'Afssaps se métamorphose....

L'Afssaps est heureuse de vous annoncer la mise en ligne de son nouveau site Internet : www.afssaps.fr depuis le 12 janvier 2009.

Ce nouveau site permet une meilleure classification des informations selon plusieurs modes de navigation via un moteur de recherche et favorise ainsi l'accès à l'information. Il est désormais possible de filtrer les documents recherchés par type de public (professionnels de santé, experts, grand public, industriels et presse) ou par type de produit de santé. Les messages d'alertes se distinguent des autres informations de sécurité selon des critères spécifiques (gravité et mesures à prendre). L'internaute peut s'abonner à une liste de diffusion par type de produit de santé et choisir le type de message qu'il souhaite recevoir (recommandations, retraits de lots...).

Concernant les vigilances des produits de santé, les huit vigilances de l'Afssaps ont chacune leur portail pour présenter leur organisation, leur rôle, leur travaux... Une des grandes nouveautés du site consiste aussi en la mise en place d'un portail « coordination des vigilances » pour introduire la notion de vigilance sanitaire et permettre une bonne articulation des huit vigilances de l'Afssaps. Ce portail présente des informations générales sur les vigilances ainsi que les travaux du comité de la coordination des vigilances et ses publications comme le bulletin des vigilances. Il permet aussi de consulter des documents pratiques tels que l'annuaire des vigilants, les modalités de déclarations des correspondants des vigilances à l'Afssaps, les tableaux synthétisant l'organisation des vigilances et les dispositions réglementaires en vigueur... Il s'adresse essentiellement aux professionnels de santé mais peut être consulté par tous les publics. N'hésitez donc pas à nous faire remonter vos éventuels commentaires.

Toute l'équipe de la coordination des vigilances vous souhaite une excellente année 2009.

florence.lepagnol@afssaps.sante.fr
pascale.maisonnette@afssaps.sante.fr
Coordination des vigilances

► Pharmacovigilance

Risque de paraplégie/tétraplégie au cours d'injection radioguidée de glucocorticoïdes aux rachis lombaire et cervical

Quatre cas de paraplégie/tétraplégie avec récupération motrice partielle ont été notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) à la suite d'infiltration de prednisolone dans les rachis lombaire et cervical. Deux cas concernaient la voie épidurale et un autre la voie intraforaminale. Ces injections ont été réalisées dans le cadre du traitement de pathologies rhumatismales, en particulier de rachialgies ou radiculalgies communes, syndrome du canal lombaire rétréci et lomboradiculalgies sur rachis opéré.

Des cas similaires sont publiés après administration de glucocorticoïdes, notamment de triamcinolone, méthyprednisolone, bétaméthasone ou hydrocortisone associé ou non à un produit de contraste et/ou un anesthésique local. Aucun facteur de risque n'a pu être clairement identifié. Des antécédents de chirurgie du rachis étaient présents dans plusieurs cas.

Un mécanisme d'action d'origine vasculaire est évoqué, par occlusion d'une artère à destination médullaire, mettant en cause la taille des particules du glucocorticoïde ou l'excipient.

L'Afssaps rappelle qu'il faut utiliser les glucocorticoïdes injectables dans le respect strict de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) :

► seuls le cortivazol et la prednisolone disposent d'une AMM par voie épidurale dans le traitement des radiculalgies et, en cas d'échec des injections épidurales, la prednisolone peut être utilisée par voie intradurale ;

► les autres glucocorticoïdes, parmi lesquels la triamcinolone et l'acétate de méthyprednisolone, sont uniquement indiqués pour un usage local extrarachidien (intra-articulaire, péri-articulaire et parties molles).

Une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte, et porte sur les effets indésirables neurologiques après injections radioguidées de glucocorticoïdes aux rachis lombaire et cervical.

Les résultats et les conclusions de cette enquête seront communiqués dès qu'ils seront disponibles.

Dans l'attente, il est recommandé de prendre en compte, tout particulièrement dans des pathologies bénignes, la survenue exceptionnelle de paraplégie/tétraplégie dans les indications des injections radioguidées des rachis lombaire et cervical.

Un courrier rédigé en collaboration avec la Société Française de Rhumatologie et la Société Française de Radiologie a été adressé aux radiologues et rhumatologues de ville et hospitaliers.

claire-marie.boutron@afssaps.sante.fr
Département de Pharmacovigilance

Sommaire

► Pharmacovigilance

- Risque de paraplégie/tétraplégie au cours d'injection radioguidée de glucocorticoïdes aux rachis lombaire et cervical..... 1
- Confusion entre deux spécialités à base de tacrolimus : PROGRAF® et ADVAGRAF®..... 2
- XYREM® 500 mg/ml, solution buvable : nouvelles seringues doseuses graduées uniquement en grammes 2

► Stupéfiants et psychotropes

- Résultats 2007 de l'étude DRAMES.. 3

► Erreurs médicamenteuses

- Mise à jour de la liste des confusions de noms 3

► Matéiovigilance

- Accident grave consécutif à l'utilisation du produit anti-poux POUXIT 4

► Réactovigilance

- Sérologie toxoplasmique : prendre en compte les pratiques dans l'évaluation d'une déclaration de réactovigilance..... 4

► Pharmacovigilance

Confusion entre deux spécialités à base de tacrolimus : PROGRAF® et ADVAGRAF®

Ces deux spécialités contiennent du tacrolimus, un immunosuppresseur, mais sont administrées selon des schémas posologiques différents :

Prograf® est une formulation à libération immédiate qui doit être prise deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.

Advagraf® est une formulation à libération prolongée qui doit être prise une fois par jour le matin.

Des posologies incorrectes liées à une confusion entre les spécialités Prograf® et Advagraf® ont été administrées. Ceci a été à l'origine d'effets indésirables graves avec rejets aigus des organes transplantés (confirmés par biopsie), ainsi qu'une toxicité en raison d'un surdosage.

Afin de limiter ce risque, les recommandations sont les suivantes :

Prograf® et Advagraf® ne sont pas interchangeables en l'absence d'un suivi thérapeutique étroit. La substitution ne doit être faite que sous surveillance étroite par un spécialiste en transplantation.

La prescription ne doit se faire qu'en mentionnant le nom de spécialité c'est-à-dire soit Prograf® soit Advagraf®. Les prescripteurs, les pharmaciens et les patients doivent être parfaitement informés du nom de spécialité prescrit et du schéma posologique correspondant.

Afin de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses, les actions correctives suivantes ont été mises en œuvre :

► le conditionnement extérieur d'Advagraf® sera surétiqueté de la mention « une fois par jour » en caractères agrandis. Cette mesure transitoire a pris effet le 12 décembre 2008.

► le nouveau conditionnement extérieur d'Advagraf®, comportant les mentions « une fois par jour » et « gélules à libération prolongée », en caractères agrandis sera disponible à partir du 1^{er} avril 2009.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice d'Advagraf® et de Prograf® seront mis à jour en mars 2009 afin d'inclure des mises en gardes spéciales et précautions d'emploi.

Un courrier d'information a été adressé aux néphrologues, aux chirurgiens cardiaques et digestifs, aux pneumologues, aux pharmaciens hospitaliers et d'officine.

virginie.bacquet@afssaps.sante.fr
Département de pharmacovigilance

► Pharmacovigilance

XYREM® 500 mg/ml, solution buvable : nouvelles seringues doseuses graduées uniquement en grammes

Xyrem® (oxybate de sodium) est un médicament classé stupéfiant indiqué dans le traitement de la narcolepsie chez les patients adultes présentant une cataplexie.

Une seringue et 2 godets doseurs munis de bouchons de sécurité sont fournis dans chaque boîte de solution buvable de Xyrem®. Chaque dose de Xyrem® doit être prélevée à l'aide de la seringue et diluée dans 60 ml d'eau.

Afin de limiter tout risque d'erreur lors de la préparation des doses de Xyrem® par les patients, de nouvelles seringues doseuses sont disponibles depuis décembre 2008. Elles sont **graduées en grammes uniquement**, alors que les seringues disponibles auparavant étaient graduées à la fois en grammes et en millilitres.

Afin d'éviter toute rupture de stock, les deux présentations (renfermant les seringues graduées en grammes d'une part, et celles graduées à la fois en grammes et en millilitres d'autre part), coexisteront sur le marché français pendant quelques semaines.

Aussi, afin d'attirer l'attention des professionnels de santé et des patients, un sticker restera apposé pendant 4 mois sur les boîtes de Xyrem® contenant la nouvelle seringue.

Dans ce contexte, les professionnels de santé devront informer les patients de ce nouveau dispositif et les prescriptions de Xyrem® seront à rédiger **en grammes uniquement**.

Un courrier accompagné d'une représentation de l'ancienne et de la nouvelle seringue, a été adressé aux spécialistes en neurologie, aux médecins exerçant dans les centres du sommeil, aux pharmacies hospitalières, et aux médecins généralistes concernés. Ce courrier est diffusé sur le site Internet de l'AFSSAPS depuis le 3 décembre 2008.

florence.cardona@afssaps.sante.fr
Département de pharmacovigilance
marie-anne.courne@afssaps.sante.fr
Unité Addictovigilance
angelique.arnoux@afssaps.sante.fr
Cellule erreurs médicamenteuses

» Stupéfiants et psychotropes

Résultats 2007 de l'étude DRAMES

L'enquête annuelle DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) recueille auprès d'experts analystes-toxicologues volontaires, les cas anonymisés de décès survenant chez les toxicomanes. Ces experts réalisent les analyses toxicologiques dans le cadre d'une recherche des causes de la mort à la demande des autorités judiciaires. En 2007, 18 experts toxicologues dont 2 CEIP ont notifié 200 cas de décès dont 192 sont directement liés à l'abus de substances (en 2006, 16 experts avaient notifié 177 cas).

Profil des sujets

Dans plus de la moitié des cas, le corps de la victime est retrouvé au domicile par une tierce personne. En 2007, on constate une augmentation du nombre de décès survenant dans des lieux d'hébergement précaires (24% contre 15% des cas en 2006).

Les cas de décès recueillis concernent majoritairement des hommes (86%) jeunes, avec une moyenne d'âge de 33,1 ans. Le stade de l'abus est renseigné dans 48% des cas : 8 sujets n'avaient pas l'habitude de consommer les substances identifiées (sujets dits « naïfs »), 62 consommaient abusivement de façon intermittente ou permanente des substances psychoactives, 23 prenaient un médicament de substitution de la dépendance aux opiacés (MSO) et 3 étaient en cours de sevrage.

Les antécédents médicaux des sujets sont renseignés dans 54% des cas. Des antécédents d'abus ou de pharmacodépendance sont rapportés dans 83% des cas, un éthyisme dans 23%, des troubles psychiatriques dans 10% et un tabagisme dans 8% des cas.

Substances retrouvées

Les substances identifiées par les analyses toxicologiques des 192 décès en relation directe avec un abus sont des stupéfiants illicites (57,3%), des MSO (37,5%) et des médicaments opiacés licites en dehors des MSO (5,2%).

Ces substances sont associées dans 33,9% des cas au cannabis et dans 37% des cas à des médicaments psychoactifs. Dans 32,3% des cas, une alcoolémie supérieure à 0,5 g/l est rapportée.

Stupéfiants illicites : augmentation de l'implication de l'héroïne

Parmi les cas impliquant des stupéfiants illicites, un produit unique est identifié dans 74 cas (54 en 2006) et l'association de plusieurs stupéfiants illicites est rapportée dans 36 décès (41 en 2006). Une association à des médicaments psychoactifs est retrouvée dans 30 cas et une alcoolémie supérieure à 0,5 g/l dans 40 cas.

La cocaïne est retrouvée seule dans 18 cas (13 en 2006) et l'héroïne dans 56 cas (38 en 2006). L'héroïne est associée à un autre stupéfiant illicite dans 30 cas, dont la cocaïne dans 24 cas.

L'héroïne est ainsi en cause dans 43% de l'ensemble des cas de décès recueillis en 2007 (37% en 2006).

Médicaments de substitution aux opiacés (MSO) : augmentation de l'implication de la méthadone

Parmi les 72 cas de décès liés à la prise MSO, 60 cas concernent la méthadone (29 cas en 2006) et 11 cas la buprénorphine (20 cas en 2006). L'association méthadone-buprénorphine est retrouvée dans 1 cas (2 en 2006). Une association avec des médicaments psychoactifs est notifiée dans 37 cas (51,4%) et une alcoolémie supérieure à 0,5g/l dans 21 cas (29,2%).

Les médicaments opiacés licites en dehors des MSO sont mis en cause dans 10 décès (5,2% contre 10,7% en 2006) dont 6 impliquent la morphine et 4 le tramadol.

Conclusion

Le nombre de cas recueillis par l'enquête DRAMES en 2007 est équivalent à celui de 2006, avec un nombre d'experts toxicologues analystes presque identique. On note en 2007 une diminution du nombre de décès impliquant des médicaments opiacés licites (en dehors des MSO) mais un accroissement du nombre de décès impliquant la méthadone, ce chiffre étant cependant à mettre en perspective avec l'accroissement du nombre de patients traités. L'autre fait marquant est l'accroissement de l'implication de l'héroïne dans les cas de décès par overdoses chez les toxicomanes.

marie-anne.courme@afssaps.sante.fr

nathalie.richard@afssaps.sante.fr

Département stupéfiants et psychotropes

» Erreurs médicamenteuses

Mise à jour de la liste des confusions de noms

La cellule Erreurs Médicamenteuses est régulièrement destinataire de signalements d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse mettant en avant une similitude entre les noms des spécialités. Il s'agit le plus souvent d'erreurs de lecture et de préparation des ordonnances. L'Afssaps rappelle la nécessité d'une extrême vigilance lors de l'analyse de l'ordonnance et la sélection des médicaments prescrits.

Une liste des confusions de noms a déjà été diffusée à deux reprises dans le Bulletin des Vigilances (n°33 de juillet 2006 et n°39 de janvier 2008). L'Afssaps souhaite aujourd'hui compléter cette liste par les spécialités suivantes :

Duphaston®	et	Duspatalin®
Kivexa®	et	Kaletra®
Moclamine®	et	Modamide®
Oxycontin®	et	Oxynorm®
Oxycontin®	et	Moscontin®
Paralyoc®	et	Proxalyoc®
Seroplex®	et	Seropram®
Bristopen®	et	Bristamox®
Seretide®	et	Serevent®
Flixotide®	et	Seretide®
Fortzaar® Cozaar®	et	Hyzaar®
Miorel®	et	Movicol®
Sibelium®	et	Silettum®
Adviltab®	et	Advilcaps®
Daflon®	et	Dafalgan®
Tussidane®	et	Tussisidal®
Pritor®	et	Pritorplus®
Epitomax®	et	Zithromax®
Rotarix®	et	Revaxis®

L'Afssaps souhaite également attirer votre attention sur des confusions fréquentes entre les noms de médicaments et de compléments alimentaires et notamment, entre Previscan® et Preservision® ainsi que Geneserine® et Gineservice® grossesse.

Un groupe de travail « dénomination » a été mis en place à l'Afssaps afin de valider les noms commerciaux des médicaments et vérifier tout risque de confusion avec ceux déjà existants.

claire.daubin@afssaps.sante.fr

Cellule Erreurs Médicamenteuses

» Matérovigilance

Accident grave consécutif à l'utilisation du produit anti-poux POUXIT

Le 11 novembre 2008, un accident grave s'est produit après l'application du produit anti-poux Pouxit sur les cheveux d'une utilisatrice qui se sont enflammés au moment où elle allumait une cigarette. Pour rappel, le produit Pouxit doit rester appliqué 8 heures sur la chevelure pour une efficacité maximale.

Ce produit (mélange diméticone / cyclomé-ticone) est commercialisé en Europe sous des noms et statuts différents. En France, c'est un dispositif médical de classe I distribué par la Cooper sous le nom de Pouxit. En Angleterre et au Portugal, le produit a le statut de médicament. Pouxit est commercialisé en France depuis 2006 sous forme de lotion et depuis septembre 2008 sous forme de spray. Ce produit est vendu principalement dans les pharmacies d'officine et dans quelques parapharmacies.

A la suite de cet incident, l'Afssaps a diffusé, le 14 novembre 2008, auprès des pharmaciens d'officine et par voie de presse, une information de sécurité afin d'informer les utilisateurs du risque d'inflammation du produit dans certaines circonstances.

Il a été décidé de modifier l'étiquetage du produit et la notice d'utilisation en ajoutant la mise en garde suivante :

Attention : la chevelure doit être tenue à l'écart de toute flamme, ou de toute source de chaleur intense pendant l'application du traitement et jusqu'au rinçage.

Ne pas fumer.

Les dispositifs en stock chez le distributeur et chez les répartiteurs pharmaceutiques ont été bloqués afin que l'étiquetage et la notice d'utilisation des produits soient modifiés.

Le fabricant a informé les pharmaciens d'officine et leur a demandé d'apposer des étiquettes comportant cette mise en garde sur les conditionnements des produits en stock dans leur officine.

sylvie.borie@afssaps.sante.fr
anne-charlotte.sailly@afssaps.sante.fr
Département des vigilances de la DEDIM

» Réactovigilance

Sérologie toxoplasmique : prendre en compte les pratiques dans l'évaluation d'une déclaration de réactovigilance

Le dosage des IgG anti-toxoplasmiques, associé à la recherche des IgM, est capital dans le cadre du suivi de la grossesse compte tenu des possibles conséquences d'une infection à *Toxoplasma gondii* chez le fœtus. Une femme enceinte présentant un résultat positif en début de grossesse sera considérée comme immunisée et donc « protégeant son fœtus » alors qu'un résultat négatif engendre un suivi sérologique mensuel jusqu'à l'accouchement ainsi que des recommandations hygiéno-diététiques.

Une étude menée dans un centre hospitalier français par la société Roche Diagnostics a mis en évidence des résultats discordants entre le réactif Elecsys Toxo IgG (société Roche Diagnostics) et une technique de référence, le Dye test. Des résultats trouvés positifs par la technique Elecsys n'étaient pas confirmés par le Dye Test.

Un groupe d'experts a alors été constitué par l'Afssaps sur ce sujet. Ce groupe a conclu qu'à ce jour, aucun argument clinique ne permettait d'affirmer que les titres faibles, jusqu'à 30 UI/ml, détectés par la trousse Elecsys et non confirmés par une technique

de référence, garantissent une protection vis à vis du toxoplasme. Cette notion relève d'un consensus basé sur le fait qu'une femme enceinte présentant un titre d'anticorps anti-toxoplasme détectables par une technique historique (Dye test) est protégée et est capable de protéger son fœtus. Cette position a fait l'objet d'une validation de la Commission Nationale des Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro*.

En conclusion, la notice du réactif a été modifiée de façon à étendre la zone grise (d'incertitude) du test, initialement fixée entre 1 et 3 UI/ml, jusqu'à 30 UI/ml. Les personnes dont le résultat est trouvé dans cette nouvelle zone doivent être considérées comme ayant un statut sérologique indéterminé et faire l'objet d'un suivi à 3 semaines.

L'évaluation de ce dossier a fourni à l'Afssaps l'opportunité de rédiger, en collaboration avec le centre national de référence de la toxoplasmose, le document « Point sur la sérologie de la toxoplasmose en France ». Ce document a pour objectif d'attirer l'attention des biologistes et des prescripteurs

sur les variations possibles des titres d'anticorps d'une technique à l'autre et fournit des recommandations afin d'éviter des erreurs d'interprétation. Ce document est disponible sur le site internet de l'Afssaps dans la rubrique réactovigilance.

arnaud.reggiani@afssaps.sante.fr
laurence.burc@afssaps.sante.fr
Unité réactovigilance
Département des vigilances de la DEDIM

Contacts

Directeur de la publication : Jean Marimbert
Rédacteur en chef : Pascale Maisonneuve
Secrétariat de rédaction : Florence Lepagnol
Ont collaboré à ce bulletin : Angélique Arnoux, Virginie Bacquet, Sylvie Borie, Laurence Burc, Claire-Marie Boutron, Florence Cardona, Marie-Anne Courme, Claire Daubin, Arnaud Reggiani, Nathalie Richard, Anne-Charlotte Sailly

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