

☑ Sommaire

➤ Toxicologie

- Cigarettes électroniques :
vigilance sur les solutions
de « e-liquides » contenant de la nicotine 3

➤ Stupéfiants et psychotropes/ Addictovigilance

- Dangers liés à la consommation
de Datura à des fins récréatives 5

➤ Pharmacovigilance

- Risque de survenue de réactions
d'hypersensibilité avec Ferrisat®
(complexe hydroxyde ferrique et dextran) 6

➤ Erreurs médicamenteuses

- Liste des confusions de noms recensées
au Guichet Erreurs Médicamenteuses 7

➤ Veille sanitaire

- Mise en place de recommandations
sur la traçabilité des bouteilles
de gaz médicaux 9

☑ Édito

Point d'information sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance)

L'AMP vigilance est un dispositif de vigilance récent, dont la mise en œuvre a été confiée à l'Agence de la biomédecine et dont les missions sont définies par la loi de bioéthique du 6 août 2004 (article L.1418-1 du Code de la santé publique). Elle a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux, et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation (AMP) ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation.

Les incidents et les effets indésirables sont déclarés à l'Agence de la biomédecine par le biais des correspondants locaux d'AMP vigilance qui sont dans les centres d'AMP et dans les laboratoires d'insémination artificielle intra-couple. Il n'y a pas d'échelon régional. Pour cette vigilance transversale, la coordination avec les autres systèmes de vigilance sanitaire est particulièrement importante au niveau national. Au niveau européen, l'Agence de la biomédecine est impliquée dans le projet Soho V&S (substances of human origin Vigilance and surveillance) et est en charge d'une mission dédiée à l'AMP vigilance. Le dispositif d'AMP vigilance s'appuie sur un groupe de travail technique composé de professionnels gynécologues et biologistes de la reproduction, spécialistes de l'AMP, qui s'est beaucoup impliqué pour élaborer les outils du dispositif d'AMP vigilance et est régulièrement sollicité pour l'expertise des cas. Il existe aussi une commission nationale d'AMP vigilance qui



Édito suite



s'est réunie pour la première fois début juin 2010 à l'Agence de la biomédecine qui en assure le secrétariat. Cette commission est chargée notamment de donner un avis sur les informations recueillies et d'adopter le rapport annuel d'AMP vigilance. Elle peut être saisie par le ministre en charge de la Santé.

Il existe une fiche spécifique de déclaration ainsi qu'un guide d'aide à la mise en place du dispositif d'AMP vigilance. En outre, depuis mars 2010, une application informatique, AMP Vigie, permet la déclaration et l'expertise en ligne des signalements par le correspondant local d'AMP vigilance au travers d'un portail sécurisé situé sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine.

Le bilan des signalements déclarés à l'Agence de la biomédecine en 2009 fait état de 213 déclarations d'AMP vigilance dont 1/3 d'incidents et 2/3 d'effets indésirables. 77 % de ces événements indésirables ont été considérés comme graves. Ce sont principalement des événements relatifs à la stimulation ovarienne (54 %), des événements relatifs à un acte d'AMP (17 %) et des événements relatifs à la perte d'embryons ou de gamètes (16 %).

Pour plus de précisions, le site Internet de l'Agence de la biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr/professionnels/amp-vigilance.html>) permet d'accéder à toutes les informations sur cette vigilance comme le guide d'aide à la mise en place du dispositif, le rapport annuel d'AMP vigilance et la fiche de déclaration.

florence.lepagnol@afssaps.sante.fr
Cellule coordination des vigilances

ann.parientekhayat@biomedecine.fr
Agence de la biomédecine, Direction médicale et scientifique, pôle sécurité-qualité

► Toxicologie

⤵ Cigarettes électroniques : vigilance sur les solutions de « e-liquides » contenant de la nicotine

Depuis l'interdiction de fumer dans les lieux publics, les cigarettes électroniques se sont développées. Il s'agit de dispositifs électriques ayant l'apparence de cigarettes classiques, dont la partie « tabac » présente à une extrémité une diode simulant visuellement la combustion et à l'autre extrémité une résistance plongeant dans la partie « filtre ». Cette partie est une cartouche contenant un support imbibé d'une solution à base de propylène glycol ou de glycérine, incluant divers arômes et éventuellement de la nicotine. L'échauffement de cette solution lors de l'aspiration produit une vapeur qui est inhalée par l'utilisateur. Aujourd'hui, les cigarettes électroniques ne bénéficient d'aucun contrôle institutionnel de la qualité des matières premières utilisées préalablement à leur mise sur le marché, la prudence est donc recommandée.

Du point de vue de la légalité de la vente de ces produits, si un sevrage tabagique est revendiqué, alors la cigarette électronique est considérée comme relevant de la réglementation du médicament (médicament par présentation) et une autorisation de mise sur le marché (AMM) est requise. Le dispositif réutilisable répond à la définition de dispositif médical et doit être à ce titre marqué CE. Si la cigarette électronique contient de la nicotine, substance pharmacologiquement active, elle peut répondre à la définition du médicament par fonction. Sa classification dépendra de la quantité de nicotine: la quantité de 10 mg dans la cartouche est aujourd'hui considérée comme référence dans la mesure où le seul médicament à base de nicotine inhalée disponible en France se présente sous la forme de cartouches dosées à 10 mg.

Les « e-liquides » sont des solutions de recharge utilisées pour certains types de cigarettes électroniques. Ils sont présentés sous forme de flacon compte-goutte de 10 à 50 ml et contiennent parfois de la nicotine à des concentrations allant jusqu'à



► Toxicologie

17 mg/ml d'après les mesures effectuées par les laboratoires de l'Afssaps. La nicotine est une substance chimique familière du fait de sa présence dans les cigarettes et dans les produits de substitution nicotinique. Il est néanmoins rappelé que la nicotine est extrêmement toxique aussi bien par ingestion que par contact cutané. La nicotine bloque la transmission nerveuse d'un certain type de neurones et provoque après plusieurs minutes des effets sur les systèmes digestif (salivation, vomissements, diarrhée), respiratoire, cardio-vasculaire (hypertension, tachycardie), neurologique (tremblements des extrémités) pouvant aboutir à une perte de conscience avec convulsions, à une insuffisance respiratoire et éventuellement au décès. La quantité de 40 mg par ingestion ou par contact cutané peut être mortelle pour une personne adulte, alors que les enfants sont probablement plus sensibles (on peut estimer qu'un enfant développera des symptômes d'intoxication pour des doses supérieures à 0,1 mg/kg). La nicotine est toujours utilisée dans certains pays comme insecticide mais ne l'est plus en France (décision de retrait du 14 mars 2009, JORF n°0062). La nicotine est classée substance «très dangereuse» (classe Ib) par l'OMS et le règlement européen 1272/2008 relatif aux substances dangereuses prescrit l'étiquetage suivant pour les préparations contenant plus de 0,1% m/m de nicotine (soit approximativement 1 mg/ml) : « mortel par contact cutané » et « toxique en cas d'ingestion ». Toute manipulation de ces préparations, incluant les étapes de fabrication, nécessite des protections cutanées et oculaires adéquates. Alors que l'exposition à la nicotine via les cigarettes classiques et les produits de substitution nicotinique est limitée et contrôlée (arrêté du 5 mars 2003, réglementation du médicament), les préparations de nicotine telles que les « e-liquides » contiennent des quantités parfois très élevées, sous forme de solution, forme particulièrement susceptible d'entraîner une exposition cutanée ou orale accidentelle, notamment chez des enfants, et pouvant entraîner des intoxications graves.

vincent.gazin@afssaps.sante.fr
Département Toxicologie

▶ Stupéfiants et psychotropes/addictovigilance

 **Dangers liés à la consommation de Datura à des fins récréatives**

Datura désigne à la fois les plantes du genre *Datura*, notamment *Datura stramonium* (*Datura officinal*) et des plantes du genre *Brugmansia* (*Datura arborescent*) :

- ▶ *Datura stramonium* est une plante herbacée portant divers noms (*stramoine*, *herbe du diable*, *herbe aux sorcières*, *endormeuse*, *pomme poison*, etc) qui pousse naturellement sur l'ensemble du territoire français dans lieux dits « incultes » comme les décombres, les terrains vagues et les champs ;
- ▶ les plantes du genre *Brugmansia* ont été introduites récemment dans un but ornemental (jardins publics ou particuliers).

Depuis plusieurs années, le datura fait l'objet d'une surveillance par les réseaux d'addictovigilance et de toxicovigilance. Il est en effet parfois consommé à des fins récréatives du fait de ses propriétés hallucinogènes. L'expérience est toutefois le plus souvent désagréable, et n'est généralement pas renouvelée. Les parties de la plante les plus consommées sont les graines. L'alcool et/ou le cannabis peuvent être associés à la consommation de datura. Le datura semblerait être également devenu une alternative à l'*Ayahuasca* et à l'*Iboga* depuis leur classement comme stupéfiant.

Entre 2002 et 2008, 537 signalements d'exposition au datura dont 377 notifications d'abus volontaire à la recherche d'effets psychoactifs ont ainsi été colligés. Les consommateurs sont surtout des adolescents ou des jeunes adultes de sexe masculin. Les principaux symptômes observés sont en lien avec les propriétés pharmacologiques des alcaloïdes contenus dans la plante (atropine, hyoscyamine et scopolamine) : troubles de la vision (mydriase), troubles de l'accommodation et hallucinations sont fréquemment rapportés, suivis de troubles cardiaques (tachycardie), agitation, confusion mentale et sécheresse des muqueuses.

Ces expositions semblent le plus souvent bénignes et d'évolution favorable. Cependant, deux décès ont été notifiés durant cette période, dont un est survenu dans un contexte d'intoxication volontaire.

En outre, plusieurs publications ont fait état de complications somatiques sérieuses et/ou de décès survenus au décours d'une consommation volontaire de datura. Ces décès sont rares et souvent liés à des actes inconsidérés (noyade, défenestration, insolation...).

Compte tenu des dangers liés à la consommation du datura à des fins récréatives et de son caractère ubiquitaire en France, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a recommandé de prendre des mesures de prévention. L'objectif est de sensibiliser aux risques liés à la consommation de datura et de limiter son accès, en particulier en évitant de le planter dans les espaces publics ou dans des zones accessibles aux jeunes enfants, adolescents et jeunes adultes (crèches et écoles).

En mai 2010, l'Afssaps et la MILDT¹ ont ainsi diffusé ces recommandations aux différents ministères afin qu'ils sensibilisent à leur tour, les collectivités territoriales, les organismes et les établissements susceptibles de disposer d'espaces verts ou de jardins publics.

catherine.messina-gourlot@afssaps.sante.fr
Département stupéfiants et psychotropes

1 - MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

► Pharmacovigilance

 **Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité avec Ferrisat® (complexe hydroxyde ferrique et dextran)¹**

L'administration de Ferrisat^{®2}, peut être à l'origine de réactions sévères de type anaphylactique se traduisant par la survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate (réactions anaphylactoïde, anaphylactique ou des symptômes évocateurs d'une réaction allergique). L'analyse des cas français (jusqu'au 15 juillet 2009) a montré des taux de notification des événements de type allergique de 125/100 000 patients traités et de 44/100 000 pour les observations mettant en jeu le pronostic vital (grade III de la classification de Ring et Mesmer). Le délai d'apparition des symptômes était court (66% des cas survenaient dans les 10 premières minutes et 75% dans l'heure suivant le début de la perfusion). La plupart des réactions de type allergique avec mise en jeu du pronostic vital sont survenues dès la première injection de Ferrisat[®], mais il existe des cas où ces réactions sévères sont apparues après plusieurs perfusions.

→ Sur la base de ces informations,

► **il existe un risque de réactions allergiques graves lié à l'administration de fer dextran : certaines réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital.** Ces réactions surviennent dans les toutes premières minutes de l'administration et se caractérisent par l'apparition brutale d'une détresse respiratoire et/ou d'un collapsus cardiovasculaire. Si des manifestations d'hypersensibilité apparaissent durant l'administration, le traitement devra être arrêté immédiatement.

→ Les recommandations d'utilisation sont les suivantes :

- la solution injectable de Ferrisat[®] peut être administrée en perfusion IV (à utiliser de préférence pour réduire le risque d'hypotension) ou en injection IV lente ;
- **il est nécessaire de pratiquer une dose test (correspondant à 25mg de fer) avant d'administrer la première dose de Ferrisat[®] à un nouveau patient pour limiter ce risque.** Ces 25 mg de fer seront administrés à vitesse contrôlée (régulière et constante) en 15 minutes. Pendant cette période, **une surveillance clinique particulière devra être mise en place ;**
- lors de l'administration de Ferrisat[®], le matériel nécessaire à une réanimation cardio-respiratoire doit être à la disposition du personnel soignant.

Un courrier a été adressé :

- aux établissements hospitaliers publics et privés à l'attention du pharmacien, du chef de service de néphrologie, du chef de service de gynécologie obstétrique, du chef de service de gastro-entérologie et du chef de service d'orthopédie traumatologie ;
- ainsi qu'aux centres de dialyse publics et privés pour le pharmacien et les médecins prescripteurs.

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/09e6e781802a30336a1e79014f4f96b1.pdf

veronique.tonnay@afssaps.sante.fr
Département de pharmacovigilance

1 - Laboratoires Pharmacosmos (titulaire de l'AMM)

2 - FERRISAT[®] (réservé à l'adulte) est indiqué dans le traitement de la carence martiale dans les situations suivantes :
- Intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée au traitement martial oral
- Nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves de fer.

► Erreurs médicamenteuses

Liste des confusions de noms recensées au Guichet Erreurs Médicamenteuses

L'Afssaps, au travers du Guichet Erreurs Médicamenteuses recueille les signalements d'erreur ou de risque d'erreur liés, notamment, à la présentation ou à la dénomination des médicaments, et coordonne la gestion des signalements susceptibles de présenter un risque pour la santé publique.

À ce jour, la liste des différentes confusions de noms de médicaments (confusions entre noms de marques ou dénominations communes) rapportées au Guichet Erreurs Médicamenteuses depuis 2005 est la suivante :

ADVILTAB®	et	ADVILCAPS®	KIVEXA®	et	KALETRA®	ROTARIX®	et	REVAXIS®
AMYCOR®	et	CLAMYCOR® ¹	METHOTREXATE®	et	METEOXANE®	RECTOGESIC®	et	DUROGESIC®
AVANDAMET®	et	AVODART®	METHOTREXATE®	et	METHYLPREDNISOLONE	SALBUMOL®	et	SALBUTAMOL
BRISTOPEN®	et	BRISTAMOX®	LAMICTAL®	et	LAMISIL®	SERETIDE®	et	SEREVENT®
CIFLOX®	et	CIBLOR®	LEXOMIL®	et	LAMISIL®	SEROPLEX®	et	SEROPRAM®
CONTRAMAL®	et	COLTRAMYL®	MOCLAMINE®	et	MODAMIDE®	SIBELIUM®	et	SILETTUM®
COVERSYL®	et	CORVASAL®	MODANE®	et	MODAMIDE®	SPASFON®	et	STABLON®
COZAAR®/HYZAAR®	et	FORTZAAR®	MIOREL®	et	MOVICOL®	TERALITHE®	et	TEGRETOL®
DAFLON®	et	DAFALGAN®	MONO TILDIEM®	et	MONOCRIXO®	TOBREX®	et	TOBRADEX®
DUPHASTON®	et	DUSPATALIN®	OCTALBINE®	et	OCTAGAM®	TIORFAN®	et	TRIFLUCAN®
EPITOMAX®	et	ZITHROMAX®	OXYCONTIN®	et	OXYNORM®	TRIVASTAL®	et	TRIATEC®
ESPERAL®	et	HEPSERA®	OXYCONTIN®	et	MOSCONTIN®	TUSSIDANE®	et	TUSSISEDAL®
FLIXOTIDE®	et	SERETIDE®	PROSTINE®	et	PROSTIGMINE®	VALIUM®	et	VALINOR®
GEVATRAN®	et	VERATRAN®	PARALYOC®	et	PROXALYOC®	VIDEX®	et	VI-DE®
HYPERIUM®	et	HEPT A MYL®	PRITOR®	et	PRITORPLUS®	VOGALENE®	et	VOLTARENE®
HYPERIUM®	et	HYPERICUM®	REMINYL®	et	AMAREL®	WYTENS®	et	WYSTAMM®
						XELEVIA®	et	XELODA®

Récemment, un risque d'erreur médicamenteuse lié à la similitude des noms des médicaments *NODEX ADULTES®*, sirop en récipient unidose (indiqué dans le traitement des toux sèches et des toux d'irritations chez l'adulte) et *NEODEX® 40mg, comprimé sécable* (médicament en ATU de cohorte utilisé dans divers protocoles thérapeutiques en onco-hématologie) a été identifié. Des mesures ont été mises en place pour limiter ce risque d'erreur et celui-ci devrait être temporaire puisque le laboratoire commercialisant Neodex® envisage un changement de dénomination de son médicament s'il obtient une AMM européenne.

1 - Clamycor® n'est pas commercialisée en France

► Erreurs médicamenteuses

Il est à noter que de nombreux risques de confusion ou des confusions entre les dénominations communes des céphalosporines (ex : cefotaxime et cefoxitine) ont également été rapportés. Enfin, des confusions fréquentes entre des noms de médicaments et de compléments alimentaires sont également rapportées à l'Afssaps :

ANGELIQ®	et	ARKOGELULES ANGELIQUE®	GYDRELLE®	et	GYDRELLE PHYTO®
GENESERINE®	et	GINESERVICE® grossesse	PREVISCAN®	et	PRESERVISION®

Aussi, l'Afssaps souhaite attirer l'attention des pharmaciens et des prescripteurs sur ces différents risques et sur la nécessité d'être vigilant lors :

- ▶ de la prescription de ces médicaments ;
- ▶ de l'analyse de l'ordonnance et de la sélection de ces médicaments.

Pour rappel, 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.

Pour en savoir plus sur le guichet « Erreurs Médicamenteuses » :

- ▶ bilan de 2009 (mis en ligne en juillet 2010) : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/7881b7874c6cf3eb29e3a6657c84fa70.pdf
- ▶ bilan depuis la mise en place (mis en ligne en juin 2009) : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b19d8337d620d33327dface94c166d9b.pdf
- ▶ bilan de la phase pilote (mis en ligne en 2008) avec communiqué de presse : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Le-Guichet-Erreurs-Medicamenteuses-de-l-Afssaps-bilan-de-30-mois-de-phase-pilote>

angelique.arnoux@afssaps.sante.fr
Cellule Erreurs médicamenteuses

► Veille sanitaire

↳ Mise en place de recommandations sur la traçabilité des bouteilles de gaz médicaux

Dans le cadre de ses missions, l'Afssaps autorise et surveille les bouteilles d'oxygène à usage médical car ces produits ont le statut de médicament. L'autorisation de mise sur le marché est accordée pour le gaz contenu, la bouteille et son robinet, et le cas échéant le détendeur intégré au robinet qui a pour fonction de réduire la pression du gaz en sortie du robinet de la bouteille.

À la suite d'un accident grave* avec une bouteille d'oxygène à usage médical munie d'un robinet détendeur intégré, survenu en octobre 2008 dans un service d'un établissement de santé, il a été mis en évidence différentes anomalies dans la gestion de la traçabilité de ces produits.

Elles concernaient d'une part, **en amont de la mise sur le marché**, le suivi :

- ▶ des différentes parties composant une bouteille de gaz médical à robinet détendeur intégré, à savoir la bouteille, le manodétendeur (y compris le chapeau) et le gaz contenu. Il est à noter que chacun de ces constituants est caractérisé par un numéro de série ou de lot qui peut changer lors d'opérations de fabrication, de maintenance ou de révision, ou suite à un changement de référence ou de série de tout ou partie de l'article de conditionnement ;
- ▶ des différentes opérations effectuées (assemblage, remplissage...) ;
- ▶ des interventions des différents fournisseurs, prestataires et sous-traitants (maintenance).

Et d'autre part, en aval, l'identification et la localisation des bouteilles de gaz médical distribuées auprès des destinataires (Services Départementaux d'Incendie et de Secours, établissements de santé, structures dispensatrices d'oxygène à domicile, patients...) et des intermédiaires éventuels.

En conséquence, il a été décidé de constituer un groupe de travail relatif à la traçabilité amont et aval des bouteilles de gaz médical. L'objectif de ce groupe était de faire, dans un premier temps, un état des lieux des pratiques existantes chez les différents fabricants de gaz médicaux et d'établir, dans un deuxième temps, des recommandations à partir d'une synthèse des points positifs de ces pratiques.



* l'accident a consisté en un « coup de feu », c'est-à-dire en l'inflammation brutale de la bouteille d'oxygène à usage médical munie d'un robinet détendeur intégré.

► Veille sanitaire

Le Groupe de Travail a été constitué en décembre 2008, à partir des industriels concernés, d'évaluateurs et d'inspecteurs de différentes directions de l'Agence et d'experts du groupe de travail GAZ.

Les recommandations ont été finalisées en janvier 2010 et portent sur 5 domaines majeurs au niveau industriel à savoir :

- ▶ la mise en place de cahiers des charges et d'audits pour tous les prestataires intervenant notamment dans la fabrication des articles de conditionnement ;
- ▶ un suivi précis de la maintenance ;
- ▶ un système de traçabilité rigoureux entre les différents éléments (bouteilles, robinets, gaz) ;
- ▶ la validation des systèmes informatiques, supports de cette traçabilité ;
- ▶ la déclaration des modifications substantielles en tant que variations d'AMM.

À la suite de ces recommandations et en complément des bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables, il est nécessaire de rappeler l'importance de la continuité de cette traçabilité au niveau des utilisateurs notamment au niveau des établissements de santé, des SDIS et des structures de dispensation d'oxygène à domicile afin de maintenir ce suivi des bouteilles jusqu'aux patients dans un souci de santé publique.

Elles ont été diffusées largement auprès des fabricants et, pour information, vers les SDIS, les ARS et le Ministère (Direction Générale de l'Offre de Soins, Direction Générale de la Santé).

Ces recommandations peuvent être consultées sur le site de l'Afssaps dans le dossier thématique consacré aux gaz à usage médical ([http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Gaz-a-usage-Medical/Gaz-a-usage-Medical/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Gaz-a-usage-Medical/Gaz-a-usage-Medical/(offset)/0)). Ce dossier porte notamment sur la réglementation en vigueur et les recommandations d'utilisation des gaz à usage médical ainsi que sur la surveillance et le signalement des incidents.

brigitte.briand@afssaps.sante.fr
Département de la veille sanitaire - DIE

Contacts

Directeur de la publication : Jean Marimbert - Rédacteur en chef : Florence Lepagnol - Secrétariat de rédaction : Isabelle Vernhes - Comité de relecture : Nedjwa Hanène Abbad, Irène Bidault, Pascale Maisonneuve, Nathalie Richard, Anne-Charlotte Saily

Ont collaboré à ce bulletin : Brigitte Briand - Vincent Gazin - Catherine Messina-gourlot - Ann Parientekhayat - Aïssatou Sow - Véronique Tonnay

Afssaps :

143-147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis cedex

www.afssaps.fr

ISSN 1629-3533