

## Pharmacovigilance et Pandémie grippale A (H1N1)

Dans le cadre de la campagne nationale de vaccination contre la grippe A (H1N1) et de l'utilisation massive de traitements antiviraux en cas de pandémie grippale, l'encadrement de la sécurité d'emploi du vaccin et des antiviraux utilisés repose sur un programme organisé. Il est coordonné par le service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information (SURBUM) de l'Afssaps, en collaboration étroite avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les laboratoires pharmaceutiques concernés.

L'Afssaps met en place une surveillance des effets indésirables médicamenteux (EIM) des vaccins grippaux A (H1N1) et des antiviraux (oseltamivir et zanamivir) sur le territoire français, s'intégrant dans le plan de gestion des risques coordonné par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Son objectif est de réaliser une évaluation continue de la tolérance des vaccins H1N1 et des médicaments antiviraux afin d'être dans la capacité de prendre rapidement les mesures de minimisation du risque qui s'imposeraient.

En cas de signal d'alerte susceptible de conduire à une réévaluation du rapport bénéfice-risque, tant des vaccins H1N1 que des médicaments antiviraux, les autorités compétentes des états membres de la communauté européenne s'informeront mutuellement afin de prendre des dispositions concertées.

Ce dispositif de gestion des risques s'articule autour de trois axes :

→ **le recueil** des effets indésirables avec, notamment, des modalités spécifiques de déclaration ; Il sera possible, pour les professionnels de santé qui le souhaitent, de faire une télé-déclaration des effets indésirables directement au moyen d'un formulaire adapté disponible sur le site de l'afssaps (avec comme particularité pour les vaccins, la nécessité de préciser le rang vaccinal, le nom commercial avec son numéro de lot). Les autres modalités usuelles de déclaration au centre régional de pharmacovigilance restent possibles. L'autre nouveauté est l'existence d'un formulaire de déclaration des effets indésirables pour le grand public, téléchargeable sur le site de l'afssaps.

Afin d'assurer un suivi national, plusieurs centres régionaux de pharmacovigilance ont été désignés pour faire l'analyse avec l'afssaps des données recueillies. Une attention particulière sera portée sur certains effets indésirables, pour les populations à risque ; tout signalement d'exposition au cours de la grossesse à un vaccin antigrippal A(H1N1)v ou à un médicament antiviral fera l'objet d'un suivi jusqu'à la naissance de l'enfant.

» <b>Pharmacovigilance</b>	
• Troubles du comportement observés avec des médicaments dopaminergiques (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité) .....	2
» <b>Biovigilance</b>	
• Le rapport annuel de biovigilance .....	3
» <b>Pharmacovigilance/ Erreurs médicamenteuses</b>	
• Spécialités de la gamme Orocal Vitamine D3 : risques d'erreurs identifiés .....	4
» <b>Erreurs médicamenteuses</b>	
• Anneaux, points, bouchons et autres marques de couleurs présents sur les ampoules et autres petits conditionnements de solution injectable : attention aux erreurs .....	4
» <b>Erreurs médicamenteuses</b>	
• Risque d'erreur médicamenteuse avec la nouvelle formulation de « COVERSYL 2.5 mg, 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé » (perindopril arginine) et le perindopril tert butylamine .....	5
» <b>Stupéfiants et psychotropes / Addictovigilance</b>	
• Mise en garde sur la consommation de GBL (gamma-butyrolactone) .....	5
» <b>Matériorvigilance</b>	
• Kératites chez les porteurs de lentilles de contact : enquête de matériorvigilance .....	6

→ **un suivi pharmaco-épidémiologique** qui s'appuiera sur une série d'études prospectives de cohorte de sujets vaccinés avec une surveillance durant les 6 mois suivant la vaccination ou sur d'autres études complémentaires.

→ **un programme d'information** comprenant des documents actuellement disponibles sur le site afin de présenter les médicaments antiviraux et les vaccins anti-grippaux concernés, émettre des recommandations de bon usage de ces médicaments, expliquer ce dispositif de pharmacovigilance et répondre aux questions déjà posées (modalités pratiques d'utilisation, populations à risque, innocuité des adjuvants ou du thiomersal contenu dans les vaccins, risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré post-vaccinal ...). Par la suite, un bilan actualisé et synthétique des données de pharmacovigilance sera publié sous la forme d'un bulletin hebdomadaire sur le site.

Par ailleurs, en dehors de la vigilance, l'Afssaps s'assure de la disponibilité des produits et du suivi de la qualité du stock d'Etat. L'Agence contrôle et libère les lots pour les vaccins, inspecte les sites de fabrication, évalue et autorise les essais cliniques sur notre territoire.

N'hésitez pas à consulter sur le site internet de l'Afssaps [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) toute autre information sur la pandémie grippale/ produits de santé : liste des médicaments et des dispositifs médicaux indispensables en cas de pandémie, recommandations sur les gels et produits hydro-alcooliques, sur les masques,...

## ► Pharmacovigilance

## Troubles du comportement observés avec des médicaments dopaminergiques (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité)

Les médicaments dopaminergiques (voir liste) sont des médicaments indiqués chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson. Certains d'entre eux sont également autorisés dans le traitement du syndrome des jambes sans repos ou dans le cadre de certains troubles endocriniens.

En France, au 1<sup>er</sup> décembre 2008, une centaine de cas de troubles du comportement ont été rapportés<sup>1</sup> chez des patients traités avec un ou plusieurs médicaments dopaminergiques.

Ils se présentent sous la forme de :

- ▶ troubles compulsifs à type de jeu pathologique (dépendance aux jeux, notamment de hasard et d'argent se traduisant par une pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu) ;
- ▶ punding (comportements répétitifs sans but) ;
- ▶ augmentation de la libido ou une hypersexualité, et plus rarement des troubles du comportement conduisant à des achats compulsifs.

Même si ces cas sont rarement rapportés, ils peuvent avoir des conséquences graves, notamment sociales, professionnelles et familiales.

L'analyse de ces observations permet de préciser les points suivants :

- ▶ la majorité des cas sont survenus chez des patients traités dans le cadre d'une maladie de Parkinson. Les observations sont plus rares dans le cadre du traitement du syndrome des jambes sans repos et exceptionnelles lors de traitement pour des troubles endocriniens.
- ▶ les effets rapportés sont généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement.

Une évaluation de ces effets indésirables a également été conduite au niveau européen pour l'ensemble des médicaments dopaminergiques.

Les résultats de cette évaluation ont conduit à la modification des résumés des caractéristiques des produits (RCP) de tous les médicaments dopaminergiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en France, quelle que soit leur indication, afin d'y mentionner le risque de survenue de ce type d'effets indésirables. Les notices destinées aux patients ont également été mises à jour.

### Liste des médicaments dopaminergiques disponibles sur le marché français

Nom commercial	DCI
ADARTREL	Ropinirole
APOKINON	Apomorphine
AROLAC	Lisuride
BROMO KIN	Bromocriptine
CARBIDOPA LEVODOPA TEVA	Lévodopa + carbidopa
CELANCE	Pergolide
DOPERGINE	Lisuride
DOSTINEX	Cabergoline
DUODOPA	Lévodopa + carbidopa
MODOPAR	Lévodopa + bensérazide
NORPROLAC	Quinagolide
PARLODEL	Bromocriptine
REQUIP	Ropinirole
ROPINIROLE MERCK	Ropinirole
ROPINIROLE QUALIMED	Ropinirole
SIFROL	Pramipexole
SINEMET	Lévodopa + carbidopa
STALEVO	Lévodopa + carbidopa + entacapone
TRIVASTAL	Piribédil

**En conclusion, les recommandations de l'Afssaps auprès des professionnels de santé, des patients et de leur entourage sont les suivantes :**

- ▶ **nécessité d'être attentif à toute modification du comportement chez un patient traité par médicament(s) dopaminergique(s) ;**
- ▶ **nécessité d'une consultation médicale en cas de troubles du comportement, d'attirance compulsive pour les jeux, notamment d'argent, ou en cas de comportement impulsif et/ou de pulsions sexuelles, constatés par les patients eux-mêmes ou par leur entourage ;**
- ▶ **importance de ne pas arrêter ou modifier le traitement dopaminergique sans avis médical.**

Ces recommandations ont fait l'objet d'un point d'information et d'une lettre aux professionnels de santé concernés (médecins généralistes, neurologues de ville et hospitaliers, psychiatres de ville et hospitaliers, neuropsychiatres et pharmaciens de ville). Ces documents sont consultables sur le site Internet de l'Afssaps<sup>2</sup>.

Florence.cardona@afssaps.sante.fr - Département de pharmacovigilance

<sup>1</sup> Données obtenues après interrogation de la base nationale de Pharmacovigilance et auprès de l'ensemble des laboratoires commercialisant des spécialités dopaminergiques

<sup>2</sup> [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/9554e887dac6275953177c8a6845bcd9.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/9554e887dac6275953177c8a6845bcd9.pdf)

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information-Points-d-etape/Troubles-du-comportement-observe-avec-des-medicaments-dopaminergiques-indiques-essentiellement-dans-la-maladie-de-Parkinson-ou-le-syndrome-des-jambes-sans-repos>

## Le rapport annuel de biovigilance

Dans le cadre de ses missions de vigilance sanitaire, l'Afssaps est destinataire des rapports annuels de synthèses (RAS). Ils lui sont adressés, au plus tard, le 31 mars de l'année suivante, par les correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'établissements possédant une unité de thérapie cellulaire ou une banque de tissus. L'Agence de la Biomédecine adresse également à l'Afssaps son rapport annuel de synthèse relatif aux activités ayant trait aux prélèvements et aux greffes d'organes.

L'analyse de ces RAS, complétée par les données relatives aux effets indésirables graves, aux incidents graves et aux faits nouveaux survenus dans le cadre des activités de recherche biomédicales concernant les organes, les tissus et les préparations de thérapie cellulaire, constitue la source principale des informations exploitées dans le rapport annuel de biovigilance de l'Afssaps.

**Les principaux objectifs de ce rapport sont de fournir des données nationales sur les déclarations d'effets indésirables et d'incidents survenus au cours de l'année passée, d'analyser globalement l'évolution temporelle de la fréquence des événements et d'identifier les actions qui doivent être menées.**

### Le rapport de biovigilance 2008

Le rapport de biovigilance 2008, rédigé par la cellule de biovigilance de l'Afssaps, est désormais accessible sur le site internet de l'Afssaps ([http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/ea0f680804cc68412fa71e409ed0a7ae.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ea0f680804cc68412fa71e409ed0a7ae.pdf)). S'agissant du premier exercice de ce genre, ce document reste perfectible et nécessite une certaine prudence de lecture notamment dans l'interprétation des données quantitatives. Le lecteur doit en effet être averti des limites concernant les données chiffrées relatives aux activités de prélèvements et de greffes de tissus et de cellules. Ces données n'ont pour objectif que d'apporter un ordre de grandeur destiné à replacer les effets indésirables et les incidents dans leur contexte. Le nombre d'incidents et d'effets indésirables déclarés en biovigilance reste relativement faible au regard des activités thérapeutiques complexes mises en œuvre. Ceci peut s'expliquer par le fait que cette vigilance est relativement récente.

De plus, les déclarations considérées comme graves et mises en exergue dans ce rapport, ont été classées dans cette catégorie selon des critères définis par le code de la santé publique et les directives européennes. Néanmoins, cette classification a été réalisée uniquement par la cellule de biovigilance de l'Afssaps et non pas par le correspondant local de biovigilance.

Par ailleurs, ce rapport a été conçu de façon à faciliter l'extraction des données destinées à l'Europe.

Enfin, de façon à présenter une vision la plus large possible auprès des acteurs du réseau, les données concernant les essais cliniques sur les organes, tissus ainsi que sur les préparations de thérapie cellulaire ont été présentées isolément. Ce choix a été fait en raison des particularités propres aux recherches biomédicales car si en théorie les effets indésirables et faits nouveaux constatés lors d'essais cliniques de thérapie cellulaire n'entrent pas dans le champ de la biovigilance, ils sont cependant traités par la cellule de biovigilance. En conséquence, leur présentation dans le corps de ce rapport permet, notamment aux sites participant à la transformation de ces produits, d'avoir une appréciation de leur volume.

*Jacques-olivier.galdbart@afssaps.sante.fr - Cellule de biovigilance*



## Spécialités de la gamme Orocal Vitamine D3 : risques d'erreurs identifiés

Un risque d'erreurs médicamenteuses a été clairement identifié avec les spécialités de la gamme Orocal vitamine D3.

En effet, cette gamme est constituée de :

- ▶ 2 spécialités, à base de carbonate de calcium et de cholecalciférol se présentant sous forme de comprimés à sucer : «Orocal vitamine D3 500mg/200UI, et «Orocal vitamine D3 500mg/400UI»;
- ▶ d'une 3<sup>ème</sup> spécialité, à base de phosphate tricalcique et de cholecalciférol se présentant sous forme d'une poudre pour suspension buvable en sachet-dose : «Orocal vitamine D3 1200mg/800 UI» (anciennement Ostram Vitamine D3).

Aussi, même si ces 3 spécialités appartiennent à la même gamme, la troisième diffère non seulement par son dosage mais aussi par sa composition et sa forme d'administration.

**Or, Orocal vitamine D3 1200mg/800 UI, poudre pour suspension buvable en sachet-dose est contre indiqué chez l'insuffisant rénal chronique du fait de la présence de phosphate tricalcique.**

De ce fait, la substitution des spécialités à base de sels de calcium doit être envisagée avec prudence.

Aussi, afin de limiter ce risque d'erreur, la mention encadrée suivante: « **contre indiqué chez l'insuffisant rénal chronique** » sera apposée sur les faces du conditionnement extérieur de la spécialité « **Orocal vitamine D3 1200mg/800 UI, poudre pour suspension buvable en sachet-dose** ».

*Veronique.tonnay@afssaps.sante.fr - Département pharmacovigilance  
Dorothee.durand@afssaps.sante.fr - Cellule erreurs médicamenteuses*

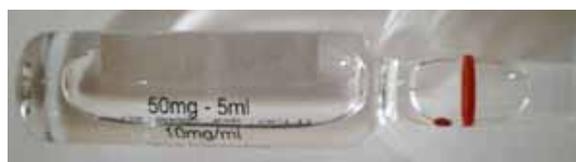
## Anneaux, points, bouchons et autres marques de couleurs présents sur les ampoules et autres petits conditionnements de solution injectable : **attention aux erreurs**

Le guichet «Erreurs Médicamenteuses» a été destinataire de nombreux signalements mettant en évidence la sélection d'un produit, par un professionnel de santé, en fonction de repères comme les anneaux, points, capsules flip-off et bouchons de couleurs présents sur le col des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables.

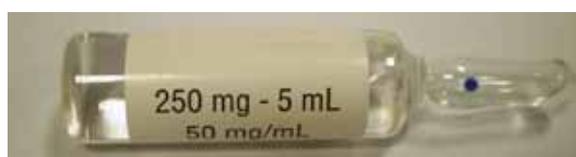
Ces éléments sont des marques utilisées par les industriels à des fins de sécurisation de la chaîne de production ; ils ne constituent pas une caractéristique de l'étiquetage d'une spécialité. Par conséquent, ils peuvent être modifiés à tout moment sans que les professionnels de santé en soient informés.



Capuchon flip-off



Anneau de couleur



Point de couleur

- ▶ Ne pas utiliser ces caractéristiques comme critères d'identification des ampoules
- ▶ Tenir compte uniquement des mentions figurant sur l'étiquetage d'une spécialité ; elles en permettent une parfaite identification.

*Jeanne.stirmweiss@afssaps.sante.fr - Dorothee.durand@afssaps.sante.fr - Cellule Erreurs Médicamenteuses*

► Erreurs médicamenteuses

## Risque d'erreur médicamenteuse avec la nouvelle formulation de « COVERSYL 2.5 mg, 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé » (perindopril arginine) et le perindopril tert butylamine

L'Afssaps a été destinataire de plusieurs signalements d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse avec la nouvelle formulation de la spécialité COVERSYL.

La nouvelle formulation de **COVERSYL 2.5 mg, 5 mg et 10 mg**, mise à disposition en avril 2009, est composée de **périndopril arginine**, à la différence des médicaments génériques commercialisés à ce jour qui sont composés de périndopril **tert butylamine** et dosés à **2 mg, 4 mg et 8 mg**.

Il existe une équivalence de posologie entre les 2 sels de perindopril :

Périndopril tert butylamine (Médicaments génériques)	Périndopril arginine (COVERSYL nouvelle formulation)	Equivalent en périndopril (fraction thérapeutique active)
2 mg	2,5 mg	1,67 mg
4 mg	5 mg	3,35 mg
8 mg	10 mg	6,73 mg

L'Afssaps rappelle que la prescription de ces médicaments, inscrits dans un groupe générique, doit mentionner la dénomination commune internationale (DCI), c'est-à-dire, soit « périndopril (arginine) », soit « périndopril (tert butylamine) », suivie du dosage correspondant selon le tableau d'équivalence ci-dessus (Cf. article L. 5125-23 du code de la santé publique).

**La spécialité COVERSYL peut être substituée par les médicaments génériques composés de périndopril tert butylamine, du fait de l'égalité des fractions thérapeutiques actives en périndopril.**

**Il est indispensable de faire attention à cette équivalence lors de toute substitution et/ou délivrance de spécialités à base de perindopril** et de consulter le répertoire des génériques avant toute substitution

[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/ed26ef87ec2a7481344bd8a5141f85db.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ed26ef87ec2a7481344bd8a5141f85db.pdf)

*Jeanne.stirmweiss@afssaps.sante.fr - Dorothee.durand@afssaps.sante.fr - Cellule Erreurs Médicamenteuses*

► Stupéfiants et psychotropes / Addictovigilance

## Mise en garde sur la consommation de GBL (gamma-butyrolactone)

La GBL (gamma-butyrolactone) est un produit chimique liquide très utilisé comme solvant et entrant, notamment, dans la composition de diverses solutions nettoiyantes. La GBL est un précurseur du GHB (gamma-hydroxybutyrate), substance classée comme stupéfiante depuis 1999 en France.

Ces derniers mois, la consommation de GBL dans les discothèques et des soirées a entraîné des cas d'intoxication grave ayant nécessité une prise en charge en réanimation. En effet, l'absorption de GBL peut provoquer des nausées, des vomissements, des difficultés respiratoires, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Sa consommation est généralement suivie d'une amnésie. Ces effets sont augmentés en cas d'association avec de l'alcool et/ou d'autres substances psychoactives (médicaments ou drogues).

Les effets de la GBL rendant également son consommateur plus vulnérable, il est recommandé d'être particulièrement vigilant, et notamment d'être attentif aux boissons consommées. Par exemple, toute boisson au goût ou à l'aspect inhabituel ne doit pas être bue.

La mise en garde sur les dangers liés à l'usage de GBL et la conduite à tenir en cas de consommation ont fait l'objet d'un communiqué de presse diffusé le 24 septembre 2009 par les autorités publiques (Afssaps, DGS, OFDT, InVS et MILDT<sup>1</sup>) :

[http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-de-presse/Mise-en-garde-sur-la-consommation-de-GBL-gamma-butyrolactone-communique/\(language\)/fr-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-de-presse/Mise-en-garde-sur-la-consommation-de-GBL-gamma-butyrolactone-communique/(language)/fr-FR)

*Nathalie.richard@afssaps.sante.fr - Marie-anne.courme@afssaps.sante.fr - Département stupéfiants et psychotropes*

<sup>1</sup> Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
DGS : Direction générale de la Santé  
OFDT : Observatoire français des drogues et toxicomanies  
InVS : Institut de veille sanitaire  
MILDT : Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie

► **Matériorvigilance**

## **Kératites chez les porteurs de lentilles de contact : enquête de matériorvigilance**

L'Afssaps est régulièrement interrogée sur les affections oculaires liées au port de lentilles de contact et à l'utilisation de leurs produits d'entretien. Les incidents enregistrés en matériorvigilance ne suffisent pas à répondre à ces questions. En effet, ces affections étant une complication connue, et non systématiquement liées aux dispositifs, elles ne donnent pas toujours lieu à une déclaration de matériorvigilance.

Aussi, afin de répondre à cette préoccupation de santé publique et d'estimer la fréquence des kératites graves et leurs principaux facteurs de risque, l'Afssaps a entrepris, en octobre 2007, une remontée d'information nationale concernant les kératites chez les porteurs de lentilles de contact hospitalisés en 2006.

L'ensemble des correspondants locaux de matériorvigilance ont été informés de cette enquête, de même que les sociétés savantes concernées et les différents syndicats de fabricants de lentilles de contact/produits d'entretien.

Les 43 établissements de soins ayant souhaité participer à l'enquête ont recensé 1 509 patients hospitalisés en 2006 pour kératite, dont 1485 cas inclus dans l'enquête. Sur ces 1485 cas de kératites, 303 patients étaient porteurs de lentilles de contact (soit 20 %).

La plupart utilisaient des lentilles souples (84%), correctrices (79%). Le type de port n'était renseigné que pour un peu moins de la moitié des patients et les caractéristiques du produit d'entretien n'ont pas été renseignées pour plus de deux tiers des patients.

Pour 26% des 303 cas de kératites porteurs de lentilles de contact, au moins un défaut dans les modalités d'utilisation des lentilles, du produit d'entretien ou de l'étui des lentilles a été identifié dans le dossier d'hospitalisation.

D'après les statistiques nationales 2006 des données du programme de médicalisation des systèmes d'information PMSI, 3875 séjours d'hospitalisation avaient comme diagnostic principal un codage de kératite. Dans l'enquête Afssaps, 1485 cas de kératites en 2006 ont été recensés, ce qui représente 38% des cas attendus. Parmi ces cas, 20% étaient porteurs de lentilles de contact. En extrapolant, il est possible d'estimer que, parmi les 3875 séjours d'hospitalisation pour kératites de 2006, 775 étaient porteurs de lentilles de contact. Sachant que selon les statistiques du Syndicat des Fabricants et Fournisseurs d'Optique de Contact (SYFFOC), il y a environ 3 millions de porteurs de lentilles de contact en France, la fréquence annuelle d'hospitalisation pour kératite chez les porteurs de lentilles de contact en France est alors estimée à 0,03%, comparable à celui rapporté dans la littérature.

Les résultats de cette enquête montrent que le sujet des kératites chez les porteurs de lentilles n'est finalement pas aussi préoccupant que laissaient présager certaines sources récentes (fréquence faible). Aussi, il ne semble pas nécessaire, à l'heure actuelle, d'engager d'actions complémentaires en lien avec cette problématique.

Les résultats détaillés de cette enquête ont été publiés sur le site internet de l'Afssaps :  
[http://www.afssaps.fr/Activites/Materiorvigilance/Enquetes/\(offset\)/5](http://www.afssaps.fr/Activites/Materiorvigilance/Enquetes/(offset)/5)

L'Afssaps tient à adresser ses sincères remerciements à tous les établissements de santé ayant participé à cette enquête.

*Sophie.vaillot@afssaps.sante.fr*  
Unité matériorvigilance des implants et consommables

*Directeur de la publication : Jean Marimbert - Rédacteur en chef : Pascale Maisonneuve - Secrétariat de rédaction : Florence Lepagnol  
Ont collaboré à ce bulletin : L'équipe « Pandémie grippale », Florence Cardona, Marie-Anne Courne, Dorothee Durand, Jacques-Olivier Galdbart, Nathalie Richard, Jeanne Stirnweiss, Veronique Tonnay, Sophie Vaillot.*

**Afssaps :**  
143-147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis cedex  
[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)  
ISSN 1629-3533