

10 juin 2008

### Héparines d'origine chinoise : point d'actualité sur le dossier

Des héparines sodiques ont été à l'origine d'effets indésirables graves aux Etats-Unis et en Allemagne. La présence d'un contaminant a rapidement été identifiée dans des lots dont la matière première provenait de Chine. En France, après le blocage des héparines sodiques d'origine chinoise, l'attention s'est tournée vers les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) fabriquées avec une matière première d'origine chinoise. Certains lots d'énoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) sont concernés par cette contamination, à des concentrations toutefois très inférieures à celles relevées dans les cas américains et allemands. Une stratégie a été mise en place pour veiller à l'approvisionnement du marché français en héparines de bonne qualité tout en assurant la continuité d'approvisionnement de ces médicaments anticoagulants.

L'héparine est un anticoagulant utilisé en prévention ou en traitement des thromboses (caillot dans une veine ou une artère). Il s'agit d'un médicament très couramment utilisé, en particulier en milieu hospitalier pour des besoins vitaux. Sa disponibilité constitue donc un enjeu élevé pour le traitement des patients.

### Présence d'héparine sodique contaminée sur le marché mondial

Début 2008, la Food and Drug Administration (FDA) rapporte une augmentation du nombre d'événements indésirables graves (allergies, baisse de tension), dont certains fatals, chez les patients ayant reçu de l'héparine sodique par voie intraveineuse fabriquée à partir de matière première d'origine chinoise. Aucun autre pays ne rapporte de cas similaires.

Au début du mois de mars 2008, la FDA identifie le contaminant, la chondroïtine sursulfatée ou persulfatée (CP) ce qui la conduit à spécifiquement mettre en place et à publier deux techniques de contrôle sur son site Internet : l'Electrophorèse Capillaire (EC) et la RMN du proton.

L'Allemagne notifie ensuite des effets indésirables dans les mêmes circonstances, aucun cependant n'ayant entraîné de décès.

Les taux de contamination en CP des lots d'héparine associés aux effets indésirables notifiés, sont compris entre 15 et 45 % aux USA et entre 15 et 20 % en Allemagne.

Une surveillance des marchés européens des héparines est initiée par les autorités nationales, même si aucun autre Etat n'a reçu de notification d'effets indésirables graves potentiellement liés à cette contamination.

Une réunion des autorités sanitaires<sup>1</sup>, à laquelle l'Afssaps participe, est organisée par la FDA en avril 2008 pour faire le point sur la situation, et adopter une stratégie coordonnée de contrôle des matières premières d'origine chinoise utilisées pour la fabrication des héparines.

---

<sup>1</sup> Allemagne, Australie, Canada, Danemark, Chine, Etats-Unis, France, Hollande, Japon, Singapour, Suisse, Agence européenne d'évaluation des médicaments, FDA, représentants de la pharmacopée européenne et américaine.

## Contexte français

En France, l'Afssaps organise un contrôle du marché national des héparines. Pour cela, ses laboratoires utilisent la technique de contrôle électrophorèse capillaire (EC) et font appel au laboratoire de l'Agence suédoise du médicament pour pratiquer la RMN du proton.

### HEPARINES SODIQUES

Le contrôle national des héparines sodiques (administration par voie intraveineuse) porte sur 52 lots de produits finis et 46 lots de matières premières, destinés au marché français ou à l'export à partir de la France.

La chondroïtine persulfatée, substance contaminante, est retrouvée sur des produits fabriqués à partir de sources chinoises sur une partie de l'année 2007 (10 lots de produits finis et 2 lots de matière première). En conséquence, ces lots sont soit rappelés soit bloqués. Le taux maximal de contamination retrouvé est de 8%.

Des impuretés naturelles sont également mises en évidence par ces deux techniques, dont l'une est le dermatan sulfate (DS) présent dans 35 lots de produits finis et dans 21 lots de matières premières, tous correspondant à une production d'origine chinoise. Une autre impureté non identifiée à ce jour a également été détectée dans une partie des lots contrôlés d'origine chinoise.

Il est à noter que 80 % des héparines sodiques présentes sur le marché français sont fabriquées avec une matière première d'origine non chinoise et que l'ensemble des lots contrôlés issus de ces sources non chinoises par l'Afssaps sont exempts de contamination et d'impuretés naturelles.

### HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) (administration par voie sous-cutanée), qui représentent la majorité des utilisations actuelles d'héparines, sont synthétisées à partir d'héparine sodique. Elles sont donc entrées dans le champ de recherche d'une possible contamination par de la CP, bien qu'aucun cas d'effets indésirables n'aient été signalés à l'Afssaps. Le contrôle, toujours en cours au sein des laboratoires de l'Afssaps, porte sur 35 lots de produits finis, 41 lots de matières premières fractionnées et 117 lots de matières premières sodiques d'origines chinoise ou européenne. Deux HBPM dont la matière première est d'origine chinoise sont présentes sur le marché français : l'énoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) et la dalteparine (Fragmine<sup>®</sup>). A ce jour, la CP a été retrouvée dans des lots de matière première sodique servant à la fabrication d'énoxaparine.

Les contrôles effectués par les fabricants montrent que l'énoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) est à ce jour le seul produit potentiellement concerné pour le marché français, avec de faibles taux détectés sur une partie des lots distribués (maximum 5%, très inférieur à celui observé avec l'héparine sodique associée aux effets indésirables notifiés aux Etats-Unis, compris entre 15 et 45%). Les contrôles de l'Afssaps sont en accord avec les contrôles des fabricants.

## Gestion de l'approvisionnement d'HBPM en France

La situation du marché des HBPM se caractérise par une forte prédominance de l'énoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) sur le marché français. En conséquence, il est impossible de procéder au retrait des lots contaminés sans risquer de créer une rupture d'approvisionnement préjudiciable en termes de santé publique, compte tenu des indications des HBPM et de leur très large utilisation. De ce fait, l'Afssaps décide que les lots d'énoxaparine déjà distribués qui contiennent de la CP seront retirés progressivement du marché français au fur et à mesure de la disponibilité de quantités suffisantes d'HBPM ne contenant pas de CP. Pour disposer d'un outil de suivi de données et de prise de décision, l'Afssaps met en place une surveillance comportant deux volets : le contrôle systématique par les fabricants de CP dans chaque lot et le contrôle de la situation globale d'approvisionnement en HBPM, pour éviter une rupture d'approvisionnement de médicaments vitaux.

L'Afssaps, en liaison avec les compagnies pharmaceutiques concernées, étudie les possibilités de compensation du marché par des HBPM non contaminées : énoxaparine non contaminée (Lovenox<sup>®</sup>), dalteparine (Fragmine<sup>®</sup>), nadroparine (Fraxiparine<sup>®</sup>), tinzaparine (Innohep<sup>®</sup>) en vue de la mise en quarantaine et du retrait progressif des lots de Lovenox faiblement contaminés déjà libérés et, à cet effet, met en place une démarche en avril 2008 :

1. mise en quarantaine immédiate des lots de Lovenox<sup>®</sup> non encore distribués et identifiés comme contaminés. Simultanément, une recommandation préconisant de ne pas utiliser le Lovenox<sup>®</sup> par voie intraveineuse est diffusée, les effets indésirables n'ayant été observés qu'après l'administration par voie intraveineuse d'héparine sodique ;
2. à partir de mi-mai, le retrait progressif du marché français des lots de Lovenox<sup>®</sup> est organisé, en commençant par les plus contaminés (entre 2 et 5% de chondroïtine persulfatée) ;
3. le retrait complet des lots les plus faiblement contaminés (entre 1 et 2%) est envisagé dans un dernier temps (courant juin) une fois établies les possibilités de compensation totale par les autres HBPM, daltéparine (Fragmine<sup>®</sup>) en particulier.

Le rétablissement d'un approvisionnement normal en Lovenox<sup>®</sup> exempt de tout contaminant persulfaté est prévu pour la fin du mois de juillet 2008.

### **Hypothèse sur l'origine de la contamination**

La chondroïtine est une substance présente naturellement dans certains tissus biologiques (cartilages, trachée de différentes espèces animales). L'hypersulfatation de la chondroïtine, par ajout d'acide sulfurique, lui procure une activité anticoagulante, comme l'héparine.

L'héparine et les HBPM dont elles dérivent, sont des médicaments d'origine biologique, fabriqués à partir d'extrait de muqueuses intestinales de porc.

L'approvisionnement du marché mondial en héparines nécessite d'abattre près d'un milliard de porcs chaque année. Or, la production porcine chinoise assure environ la moitié de la production mondiale d'héparine brute et il est connu que des épidémies apparues en 2007 dans les élevages de porc en Chine ont pu être à l'origine de la réduction du cheptel porcin.

Une des hypothèses posées est que certains producteurs chinois pourraient avoir compensé cette perte en recourant durant l'année 2007 à de la chondroïtine persulfatée qui présente une structure proche de celle de l'héparine.

Dans ce contexte, l'Afssaps s'est interrogée sur la qualité du matériau biologique utilisé notamment au regard du mélange d'espèces, et a demandé aux fabricants de lui fournir les garanties attestant que la matière première utilisée pour la fabrication de l'héparine est exclusivement d'origine porcine.

### **Dispositions prises pour prévenir une récurrence de contamination**

Les autorités chinoises ont annoncé au début du printemps un contrôle systématique de la qualité des héparines brutes produites en Chine.

Dans ce contexte mondial, les pharmacopées européennes et américaines ont décidé de renforcer les exigences relatives au contrôle de la pureté des matières premières d'héparine. Une révision des monographies de la pharmacopée européenne, relative aux héparines sodique et calcique (fabriquée à partir de l'héparine sodique), a été initiée. Elle prend en compte d'une part la détection d'un contaminant sur-sulfaté, et d'autre part la détection des impuretés naturelles de type glycosaminoglycane (comme le dermatan sulfate) pour lesquelles un taux limité sera désormais fixé.

Les laboratoires de l'Afssaps et la pharmacopée nationale contribuent aux actions de révision de ces monographies et échangent les résultats des contrôles avec l'ensemble du réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments.

L'harmonisation et la coordination des inspections des sites de production seront organisées par l'Agence européenne du médicament (EMA) comme le préconise la récente opinion scientifique émise par le CHMP. Enfin, prochainement un forum international sur la question des inspections des sites de fabrication des matières premières des médicaments dans les pays émergents sera organisé.