

Le bulletin **VIGILANCES** n°0 a été testé début avril 2000 auprès des partenaires des réseaux de vigilance. Il s'agissait en effet pour le comité de coordination de mesurer l'intérêt de ce vecteur d'information auprès de ceux qui évaluent les notifications d'effets indésirables et/ou participent aux prises de décision.

Le premier objectif de ces bulletins est de transmettre rapidement l'information les problèmes de sécurité d'emploi des produits de santé. Il doit également apporter toute information réglementaire ou méthodologique permettant de compléter la compréhension des outils de la vigilance sanitaire.

A tout moment d'un acte médical, un patient peut être exposé à un produit de santé : la surveillance et la réduction de la iatrogénie repose sur la reconnaissance des accidents ou incidents liés à l'utilisation de ces produits, mais aussi sur le respect du bon usage. Les professionnels de santé jouent un rôle majeur puisque ce sont eux qui identifient les effets indésirables.

Nous souhaitons que vous puissiez servir de relais auprès d'eux en leur diffusant largement le bulletin et en leur rappelant qu'ils peuvent le consulter sur le site Internet de l'Agence <http://afssaps.sante.fr>.

Nous vous remercions aussi de nous transmettre vos réactions à la lecture des deux premiers bulletins.

Anne Castot
Coordination des Vigilances

■ Accidents

Alerte médicament : Depuis le 4 novembre 1999, chaque message d'alerte comporte un numéro d'ordre pour faciliter le contrôle par les pharmaciens, de la réception des informations d'alerte. Ce numéro est constitué des éléments suivants :

- type de produit (MED pour les médicaments) ;
- année de l'alerte (00 pour 2000) ;
- catégorie de destinataires en fonction de la distribution des lots concernés ;
 - A : distribution en ville (pharmaciens d'officine, propharmaciens)
 - B : distribution à l'hôpital (pharmaciens des établissements de santé)
- numéro chronologique, pour l'année, de l'alerte pour chaque catégorie concernée (A et/ou B). Ainsi MED 00 / A08 / B06 était la 8ème alerte diffusée aux pharmaciens d'officine et la 6ème concernant les pharmaciens des établissements de santé pour l'année en cours.

Deux systèmes de diffusion de l'alerte sont utilisés par les industriels à la demande du département Accidents :

- **le système grossistes répartiteurs** qui depuis 1993 permet de prévenir, au moyen d'un bordereau d'alerte déposé dans les caisses de livraison, les pharmaciens d'officine (métropole et D.O.M.) dans un délai théorique maximum de 24 heures ;
- **le système "viafax"** mis en place en novembre 1999 permet, grâce au fichier de l'Ordre des pharmaciens régulièrement remis à jour, de prévenir en 2 à 4 heures, par télécopie les pharmaciens des établissements de santé, les propharmaciens, les centres anti-poison, les pharmaciens d'officine des T.O.M.

Les alertes sont disponibles sur internet :
<http://www.afssaps.sante.fr> . Tel Département accidents : 0155873921

Contrôle du Marché : par décision de police sanitaire du directeur général de l'Afssaps parue au JO du 25 mars, les activités de la société SPBF/VIBRAMED basée en Belgique, sont suspendues sur le territoire national. Cette société importe, stocke, assure la promotion et distribue par voie pos-

Directeur de la Publication : Philippe Duneton - Rédacteur en Chef : Anne Castot - Secrétaire de rédaction : Henriette Chabrian - Ont collaboré à ce bulletin : Christiane d'Agata, Christiane Angot, Dominique Costagliola Bernard David, Jacques Galdbart, Chantal Gatignol, Sandra Julian, Carmen Kreft-Jais, Dominique Pigé, Rachida Merad, Nathalie Richard, Faith Sari, Isabelle Salvetat, Christine Weber.

taille des produits présentés comme des remèdes d'homéopathie vibratoire en vue de traiter diverses affections. Il s'agit des produits des gammes "VIBRAMED" et "SPENGLERSAN" (environ 110 références). Outre que ces produits sont soumis à l'autorisation de mise sur le marché, l'analyse des éléments recueillis a mis en évidence :

- **des risques** pour la santé publique liés à la nature des produits dont certains contiennent des substances d'origine biologique humaine ou animale, interdites ou devant faire l'objet d'une évaluation de sécurité virale par l'Afssaps en raison du risque potentiel de transmission de contaminants viraux ou d'agents infectieux non conventionnels.
- **des erreurs** grossières en terme de taxonomie des virus, bactéries citées et de référence biologique dans la documentation associée, laissant suspecter fortement la qualité et la sécurité de ces produits.

■ Cosmétovigilance

Le camphre, en tant qu'ingrédient cosmétique, est actuellement autorisé dans les produits cosmétiques sans aucune restriction et condition d'emploi. Or, en tant que principe actif entrant dans la composition de spécialités pharmaceutiques appliquées par voie cutanée, il est contre indiqué chez le nourrisson de moins de 30 mois en raison d'effets indésirables neurologiques. Il paraît indispensable qu'une mesure analogue soit prise pour les produits cosmétiques. Ainsi, la mention suivante : "contient du camphre - Ne pas appliquer chez l'enfant de moins de 30 mois" devrait figurer sur l'étiquetage des produits cosmétiques dès lors que l'ingrédient dénommé camphre est ajouté à la composition. Les produits cosmétiques formulés à partir d'ingrédients contenant naturellement du camphre tels que les huiles essentielles ne feraient pas l'objet de cette mention restrictive en raison des faibles quantités essentiellement utilisées en tant que parfum. La Commission Européenne a été parallèlement saisie.

■ Epidémiologie

L'épidémiologie est un ensemble d'outils méthodologiques qui permet :

- **de décrire** : en estimant la prévalence ou l'incidence de certains états, en général morbides ; on parle alors d'épidémiologie descriptive. En pharmacovigilance, on a ainsi récemment cherché à estimer l'incidence de l'infarctus du myocarde chez les patients séropositifs pour le VIH pour la comparer à celle observée dans une population de même âge et de même sexe.
- **d'associer** pour déterminer les facteurs liés à la survenue d'un état donné à partir d'études cas-témoins d'études de cohorte ; on parle alors d'épidémiologie analytique. Dans le domaine de la vigilance, on a pu déterminer que l'exposition aux anorexigènes était associée à un risque plus élevé d'hypertension pulmonaire primitive en utilisant une approche cas-témoins.
- **d'évaluer** pour étudier l'impact d'une intervention individuelle (essai clinique) ou collective (essai d'intervention) ; on parle alors d'épidémiologie évaluative. Dans le domaine de la vigilance, on a rarement recours à cette dernière approche après la mise sur le marché, alors qu'elle constitue la méthode de base pour évaluer l'efficacité des médicaments.

■ Hémovigilance

Les contaminations VHC secondaires à la transfusion sanguine entre 1997 et 1999. Au 9 mars 2000, l'analyse des données d'hémovigilance sur la déclaration des séropositivités VHC post-transfusionnelles chez les receveurs transfusés entre le 1er janvier 1997 et le 31 décembre 1999, permet de mettre en évidence la faible implication des contaminations transfusionnelles. Sur 246 déclarations, plus de 50 % (129) sont sans rapport avec la transfusion sanguine (imputabilité exclue) après investigations.

Seules 4 enquêtes ont permis de retrouver la notion d'au moins un donneur positif pour le VHC ayant été à l'origine du don contaminant. Parmi ces 4 contaminations, 2 concernent des receveurs transfusés en 1997, et 2 en 1998. Aucune déclaration d'un receveur ayant présenté une séro-conversion VHC à partir d'un don contaminant n'a été observée en 1999.

Ces chiffres confirment la baisse des contaminations VHC liées à la transfusion compte tenu des mesures de dépistage mises en place depuis 1990.

■ Matérovigilance

La Commission nationale de matériovigilance prévue par l'article R. 665-54 du code de la santé publique vient d'être renouvelée pour, une durée de trois ans, par l'arrêté du 24 mars 2000 publié au Journal officiel du 30 mars 2000. Elle a été installée par le Directeur général de l'AFSSAPS le 30 mars 2000 qui a insisté sur le travail engagé par l'agence dans le domaine des vigilances en vue d'harmoniser les concepts et les méthodes d'information des professionnels de santé, en tenant compte des spécificités propres à chaque vigilance. Le professeur Guy FRIJA, Chef du service d'imagerie de l'hôpital européen Georges Pompidou (AP-HP), nouveau président de la Commission nationale de matériovigilance, a indiqué qu'il fallait également assurer la coordination des travaux de la commission avec ceux des commissions compétentes en matière d'évaluation du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux et d'évaluation du service médical rendu qui seront prochainement créées.

■ Pharmacodépendance

Le point sur les "poppers"... Ils sont apparus à la fin des années 70 dans les sex-shops sous forme d'ampoules de verre destinées à être inhalées. Il s'agissait essentiellement de nitrites de butyle ou de pentyle. Leur utilisation s'est étendue à une population plus jeune qui l'utilise dans un but récréatif et dans un contexte d'utilisation collective. Les poppers sont vendus aujourd'hui sous de nombreux noms, évocateurs ou non, et disponibles sur Internet. Leur absorption entraîne une libération de monoxyde d'azote induisant une vasodilatation intense et une relaxation des muscles lisses accompagnées d'un effet euphorisant. L'intoxication peut provoquer des nausées, des vomissements, une hypotension, des dermatites de contact, des irritations cornéennes et des signes hématologiques tels qu'une méthémoglobinémie et une hémolyse. Le premier cas d'intoxication aiguë en France a été rapporté à Marseille en 1982. Actuellement, les données des centres anti-poisons et de Toxicovigilance rapportent 310 cas d'intoxication.

En 1985, la saisine du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France avait conduit à "l'interdiction de vente ou de distribution gratuite des produits dits poppers contenant des nitrites de butyle ou de pentyle" par Décret n°90-274 du 26 mars 1990. Depuis, sont apparus sur le marché les nitrites d'amyle ou de cyclohexyle pour lesquels il n'existe aucune réglementation. La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a donc proposé la saisine du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France pour classement éventuel comme substances dangereuses et une modification du décret du 26 mars 1990 afin de l'élargir à tous les nitrites d'alkyle aliphatiques et cycliques.

■ Pharmacovigilance

Héparine de bas poids moléculaire : recommandations d'utilisation

Fraxiparine®, Fraxodil®, Fragmine®, Lovenox®, Innohep® et Clivarine® sont des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sur le marché depuis 1985 pour la plus ancienne. Elles sont indiquées principalement dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé et dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées.

Une enquête nationale de pharmacovigilance a montré que des accidents hémorragiques graves survenus sous HBPM (hématomes et hémorragies le plus souvent sévères, dont quelques cas ont évolué vers le décès) sont principalement liés:

- à la prescription en dehors des indications (prévention en médecine?),
- au non-respect des schémas posologiques recommandés, avec surdosage et/ou traitements prolongés au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours,
- à l'administration à des patients très âgés (à partir de 75 ans) et/ou présen-

tant une insuffisance rénale.

En conséquence, les HBPM sont dorénavant contre-indiquées dans l'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine < 30 ml/min) à doses curatives. Cette mesure ne s'applique pas à la dialyse, qui est une indication octroyée à certaines spécialités.

Par ailleurs, les précautions d'emploi du RCP mentionnent clairement le risque hémorragique inhérent à certaines situations à risque (sujet âgé, insuffisant rénal, traitement prolongé au-delà de 10 jours, non respect des modalités thérapeutiques conseillées) ou la nécessité d'évaluer systématiquement la fonction rénale des patients âgés de 75 ans ou plus à l'aide de la formule de Cockcroft, avant d'instaurer un traitement par HBPM.

Névirapine (VIRAMUNE®) : atteintes cutanées et hépatiques graves

(antirétroviral - inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Le profil de tolérance de la névirapine se caractérise par la survenue d'atteintes cutanées et hépatiques graves, parfois fatales. Afin d'améliorer leur prévention et leur prise en charge, de nouvelles recommandations concernant la suivi de la tolérance ont été diffusées :

- strict respect de la posologie initiale pendant les 14 premiers jours (200 mg/j chez l'adulte) ;
- surveillance étroite de la tolérance cutanée et hépatique pendant les 2 premiers mois (en particulier, bilan hépatique tous les 15 jours) ;
- arrêt immédiat et définitif en cas d'atteinte cutanée grave (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, ou éruption cutanée associée à des symptômes ou signes généraux) ou d'élévation des transaminases > 2 N, associée à des signes cliniques d'hypersensibilité ou d'atteinte hépatique.

■ Réactovigilance

La surveillance biologique lors des traitements curatifs par les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) au moyen de la mesure de l'activité antifacteur Xa est recommandée dans certaines situations particulières tel le sujet âgé, le sujet à risque hémorragique et le sujet atteint d'insuffisance rénale. L'agence a enregistré 17 réactifs, fabriqués par 8 industriels, pour cette indication. Ces réactifs déterminent l'activité antifacteur Xa par deux types de méthodes : les méthodes chronométriques qui font appel à la mesure d'un temps de coagulation et les méthodes amidolytiques qui utilisent des substrats chromogènes. Plusieurs signalements ont mis en évidence l'hétérogénéité des résultats obtenus pour un même patient en fonction de la méthode utilisée. Cette hétérogénéité serait due à une plus grande sensibilité à l'activité antithrombine des techniques chronométriques. Une redéfinition des zones thérapeutiques d'activité anti Xa pour chaque HBPM commercialisée, en fonction de la technique de mesure utilisée est en cours.

■ Veille Toxicologique

Les éthers de glycol : Miscibles à l'eau, aux corps gras et aux solvants organiques, ils constituent d'excellents solvants dont l'usage s'est massivement étendu ces dernières décennies. On les trouve dans les produits à usage industriel, domestique, cosmétique et pharmaceutique.

En août 1999, 2 éthers de glycol de la série éthylénique et de leurs acétates correspondants (EGME : 2-éthoxyméthanol, EGEE : 2-éthoxyéthanol) ont été interdits dans les produits à usage domestique, dans les cosmétiques et les médicaments, en raison d'une toxicité sur les fonctions de reproduction chez l'animal (effets testiculaires et effets sur le développement). D'autres éthers de glycols entrent dans la composition des produits de santé, en particulier, l'EGPhE (2-phenoxyéthanol) utilisé comme antiseptique dans les vaccins à raison de 2,5 à 5 µl/dose et comme excipient (promoteur d'absorption et antiseptique) dans quelques produits topiques (jusqu'à 0,5 %). Il est irritant, légèrement hémolytique chez l'animal ; de très rares cas de troubles neurologiques ont été décrits chez l'homme. Ces données, compte tenu des doses et des conditions d'emploi n'impliquent pas de mesures d'urgence.

Les autres produits, l'EGBE (butoxyéthanol ou butylglycol) et le DEGEE (2-2 éthoxyéthoxyéthanol) sont en cours d'évaluation et feront l'objet d'une information dans un prochain bulletin. Les dérivés de la série propylénique ne sont actuellement pas remis en cause.