

La coordination des vigilances se met progressivement en place...

Une des missions de l'Afssaps, définie par la Loi du 1er Juillet 1998, est d'assurer les vigilances des produits de santé à usage humain. Il existe déjà des dispositifs de surveillance des médicaments, des produits sanguins stables et labiles, des dispositifs médicaux et des réactifs de laboratoires ; la vigilance des greffes d'organes, tissus et cellules est en cours d'organisation, de même la cosmétovigilance.

Pour renforcer la veille sanitaire des produits qui sont dans son champ de compétence, et améliorer la cohérence des différents systèmes, l'Afssaps a créé un comité de coordination des vigilances en charge :

- ✓ d'analyser et de gérer les risques sanitaires communs en s'appuyant sur l'unité veille toxicologique, dans la mesure où les préoccupations transversales seront en partie toxicologiques, comme le montre le dossier des phtalates.
- ✓ de définir et d'adopter des outils communs pour faciliter la compréhension et augmenter l'adhésion de tous les notificateurs.
- ✓ de participer à l'organisation de la coordination au niveau local
- ✓ d'élaborer une stratégie d'information et de formation ...ce premier bulletin comme les suivants est l'occasion d'être au courant des principaux faits marquants qui ont fait l'objet d'un échange au cours d'une réunion mensuelle du comité de coordination.

Le comité de coordination regroupe les représentants de chaque vigilance, du département accident et de la veille toxicologique. Ce comité travaille en collaboration avec chaque réseau de vigilance.

Philippe Duneton

Glossaire des vigilances

Un glossaire des termes des vigilances est en cours d'élaboration, une première réflexion sur les termes les plus usités tels que "événement, effet indésirable, incident, accident,..." montre que chacune des vigilances les définit différemment. Le but est donc de proposer à l'ensemble des notificateurs un répertoire unique des définitions en essayant qu'elles soient le plus souvent possible consensuelles. Bien entendu, les réseaux de vigilance seront consultés.

Accidents

Retrait définitif des insulines 40 UI et du matériel d'injection correspondant :

Dans le cadre d'une harmonisation européenne et afin de réduire les risques de confusion, le 30 mars 2000, toutes les insulines U40 (40 UI/ml) et les seringues U40 seront retirées du marché. Seule l'insuline U100 (100 UI/ml) et le matériel d'injection correspondant seront délivrés dans les pharmacies d'officine et les établissements de santé. Cette opération est organisée avec une large diffusion de l'information afin d'éviter tout risque de rupture de stock mais aussi tout accident de surdosage.

Directeur de la Publication : Philippe Duneton

Rédacteur en Chef : Anne Castot - Ont collaboré à ce bulletin : Christiane d'Agata, Christiane Angot, Gérard Berthier, Irène Bidault, Bernard David, Nathalie Deleau, Jacques Galdbart, Chantal Gatignol, Carmen Kreft-Jaïs, Sylvie Lerebours, Rachida Merad, Nathalie Richard, Isabelle Salvétat.

Biovigilance

La biovigilance assure la sécurité sanitaire des organes, tissus, cellules, d'origine humaine ou animale, utilisés à des fins thérapeutiques. Elle inclut aussi les produits thérapeutiques annexes qui entrent en contact au moment de leur préparation.

Cette vigilance repose essentiellement sur le signalement de tout événement indésirable lié ou pouvant être lié à l'utilisation et ou l'administration de ces produits. Un décret devrait prochainement préciser les responsabilités et les missions de tous les acteurs impliqués. Il faut rappeler que la loi du 1er juillet 1998 a confié la vigilance de ces produits à l'Afssaps. Les autres acteurs sont l'Etablissement Français des Greffes chargé de coordonner les activités de greffes mais aussi tous les établissements préleveurs, transformateurs, distributeurs et utilisateurs de ces produits de santé.

Cosmétovigilance

La sécurité des produits cosmétiques est prise en compte dans la réglementation française (loi du 10 juillet 1975 modifiée par celle du 1er juillet 1998) et la réglementation européenne.

Pour répondre à sa mission de sécurité de ces produits, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail "produits cosmétiques" en attente de la nomination de la Commission de Cosmétologie prévue par un décret devant être publié incessamment.

Ce groupe de travail est actuellement chargé notamment de formuler des avis sur :

- * la sécurité des produits cosmétiques,
- * leur composition,
- * la toxicité d'ingrédients entrant ou susceptibles d'entrer dans la composition de ces produits,
- * les effets indésirables graves liés à leur utilisation.

Des réflexions ont déjà été menées sur certains ingrédients comme le camphre ou certaines familles d'ingrédients comme les phtalates, les éthers de glycol, ou encore les substances d'origine animale entrant dans la composition des produits cosmétiques.

Hémovigilance

Un incident transfusionnel rare mais significatif : les accidents de surcharge.

Les accidents de surcharge volémique sont bien connus des transfuseurs mais leur fréquence et surtout leur gravité est elle bien connue ? Sur un total de 31 307 incidents répertoriés depuis 1994, le diagnostic de surcharge a été rapporté 810 fois (2,6%). La mise en place du réseau d'hémovigilance a favorisé le signalement de ce type d'incident, et le taux est passé de 2% à 3% et l'année 1999 a permis de dénombrier 180 surcharges volémiques. Ces incidents sont souvent peu graves puisque 73% sont de grade 1 OMS, soit sans menace vitale immédiate. Cependant, ces surcharges peuvent également être graves. 186 incidents (23%) ont été signalés de grade 3 (menace vitale immédiate et nécessité de geste de réanimation) et 27 décès (3%) ont été rapportés dont 13 étaient directement liés à l'acte transfusionnel. Une récente étude sur les circonstances favorisantes de ce type d'incident menée dans les Hôpitaux de Strasbourg a montré la présence d'antécédents cardiaques ou pulmonaires dans plus de 85% des cas. Une recherche systématique de ces facteurs favorisants et une attitude préventive doivent être recommandées.

■ Matérovigilance

Lentilles cristalliniennes Orion IFP3D6 et Acryflex SC60B-OUV

Ce sont des lentilles acryliques hydrophiles utilisées pour le traitement de la cataracte, identiques du point de vue du matériau et de la géométrie. Il faut noter que la lentille Acryflex n'est plus commercialisée depuis 1999.

Ces deux lentilles cristalliniennes ont été à l'origine de douze signalements de matérovigilance, déclarés entre septembre 1999 et février 2000, et faisant état de 14 opacifications survenues 3 à 24 mois après leur implantation. Ces opacifications ont entraîné une baisse de l'acuité visuelle des patients et elles ont nécessité à ce stade, 7 explantations. Comme l'origine de l'opacification n'a pas encore pu être déterminée et que cette opacification entraîne le remplacement de l'implant, il est prévu de suspendre l'utilisation de ces lentilles et de faire pratiquer des analyses afin d'identifier l'origine de cette opacification par le Laboratoire National d'Essai.

■ Pharmacodépendance

Signalements de détournement d'usage de protoxyde d'azote

Les premiers cas de détournement ont été recueillis par les Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP) en 1998. Le décret du 31 mars 1999 et une circulaire de la Chambre Syndicale des Gaz de novembre 1999 ont contribué à des notifications : 18 vols d'obus dans des cliniques et des centres hospitaliers ont été signalés à l'Afssaps depuis septembre 1999.

Le protoxyde d'azote est détourné de son usage pour être utilisé pour ses propriétés euphorisantes lors de "Rave party" où il est reconditionné sous forme de ballons vendus à l'unité.

L'exposition au protoxyde d'azote peut provoquer des manifestations digestives et des neuropathies périphériques en cas d'utilisation prolongée ou répétitive.

Actuellement, le mélange protoxyde d'azote-oxygène médical est inscrit sur la liste II des substances vénéneuses et est réservé à l'usage hospitalier. Il bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation depuis mars 1998, les demandes d'A.M.M seront examinées au cours du 2ème semestre 2000. Mais les sources de protoxyde d'azote ne sont pas que médicales : l'industrie en génère dans le cadre de la fabrication de produits chimiques (production fatale) et il est utilisé comme gaz de compression dans l'industrie alimentaire ; d'où la difficulté de son statut réglementaire.

Les établissements ayant subi un vol d'obus de protoxyde d'azote le signalent aux services de police, à l'Inspection Régionale de la Pharmacie et à l'Afssaps (Unité Stupéfiants et Psychotropes).

■ Pharmacovigilance

Millepertuis (*Hypericum perforatum* ou herbe de Saint-Jean ou St John's wort)

Des cas d'interactions liées notamment à l'effet inducteur du millepertuis, plante médicinale, avec certains médicaments à faible marge thérapeutique (digoxine, théophylline, anti-vitamines K, ciclosporine), l'indinavir, les contraceptifs oraux et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ont été publiés dans la presse scientifique. Dans l'état actuel des connaissances et aux vues de la commercialisation étendue de cette plante, l'Afssaps recommande :

- de ne pas associer de millepertuis aux traitements médicamenteux ;
- de ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis sans avis médical ;
- aux professionnels de la santé, d'interroger leurs patients sur la prise éventuelle de millepertuis, de les informer des risques d'interactions, de notifier tous les cas d'interactions médicamenteuses à leur centre régional de pharmacovigilance.

■ Pharmacovigilance (suite)

Gélules de doxycycline

Une enquête de pharmacovigilance a confirmé qu'il y avait une fréquence plus importante des atteintes oesophagiennes avec la doxycycline sous forme de gélule qu'avec les comprimés. Les gélules ont été retirées du marché, cependant, il faut demeurer vigilant lors de la prise des comprimés. Les recommandations de prévention sont les suivantes : prendre le comprimé, au moment des repas, avec un grand verre d'eau, et au moins une heure avant de s'allonger.

■ Réactovigilance

Qu'est ce que la " réactovigilance " ?

Comme son nom l'indique, il s'agit d'un système de surveillance des effets néfastes résultant de l'utilisation de réactifs de biologie médicale. Cette surveillance s'étend également à l'ensemble des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DM-DIV) qui incluent outre les réactifs, les instruments, appareils, récipients pour échantillons ainsi que leurs accessoires à visée diagnostique. La directive européenne relative aux DM-DIV n°98/79/CE modifie la réglementation française : *en remplaçant l'enregistrement des réactifs effectué à l'Afssaps par le marquage CE apposé par le fabricant pour la plupart des DM-DIV ou après attestation de conformité par un organisme notifié pour les réactifs les plus sensibles.*

Cette nouvelle réglementation, en cours de transposition dans le droit français, s'accompagnera du développement de la vigilance pour le diagnostic in vitro.

■ Veille Toxicologique

Phtalates

Les phtalates sont utilisés comme plastifiants et entrent dans la composition des PVC souples. Leur risque de relargage et leur éventuelle toxicité constituent une préoccupation actuelle.

A la demande du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, et à la suite de la décision de ce dernier d'interdire l'utilisation de 7 phtalates dans les jouets et articles de puériculture (DINP-DIDP-DEHP-DBP-DNOP-BBP). Une réunion conjointe Afssaps/ Afssa/ Industriels s'est tenue le 6 décembre 1999 à l'Afssaps afin d'identifier les intérêts, les risques respectifs et les possibilités de substitution des phtalates dans les aliments, les dispositifs médicaux, les médicaments et les cosmétiques.

Les thèmes abordés concernaient les données générales sur la toxicité de 3 phtalates DEHP-DINP et DIDP ayant fait l'objet d'une évaluation Européenne, les rappels des différentes utilisations et des avantages de ces produits, leur détermination dans les liquides biologiques ainsi que l'éventualité d'alternatives possibles.

Les données expérimentales sur le DEHP le plus utilisé et le mieux connu ont mis en évidence chez le rongeur une toxicité testiculaire et pour l'ensemble des phtalates une hépato-cancérogénèse attribuable au potentiel d'induction des proliférateurs de peroxysomes considéré comme spécifique au rongeur.

L'ensemble des informations plaide en faveur d'un faible danger et d'un risque marginal.

Au stade actuel d'investigations et dans l'attente de données toxicologiques manquantes et des résultats de l'expertise européenne, aucune mesure d'urgence ne s'impose, et ce d'autant que le CIRC/IARC dans sa dernière monographie (vol 77 du 15-22 février 2000) reclasse le DEHP préalablement dans la catégorie 2B "as possibly carcinogenic to human" en catégorie 3 "not classifiable as to carcinogenic to humans".