

## Edito

A ce jour, plus de 100 000 sites Internet sont consacrés à la santé. Environ 8000 sont francophones. A elle seule, la page d'accueil du principal annuaire français de sites en recense plus de 3800.

De plus en plus de systèmes de certification, de labélisation ou de simples recommandations sont publiés pour permettre aux internautes de s'orienter parmi ces informations de santé d'inégale qualité. L'un des derniers documents est un avis de la commission des communautés européennes publié en novembre 2002 sur les critères de qualité applicables aux sites web consacrés à la santé.

Dans cette multitude de sites et de référentiels disponibles, le site Internet de l'Afssaps doit se positionner auprès des professionnels de santé et du public comme le site de référence sur les produits de santé.

Les professionnels de santé doivent trouver rapidement l'information spécifique et technique qu'ils cherchent : la contre-indication d'un médicament en

ATU de cohorte, les recommandations d'utilisation d'un dispositif médical, la remise à disposition d'un médicament en rupture de stock, les dernières informations sur les ruptures de prothèses de hanche à tête zircone, un avis de la transparence ou le dernier répertoire de médicaments génériques....

Le public ou plutôt les publics (usagers, citoyens, malades, associations de malades, de victimes ...) doivent trouver des informations sur les bénéfices et sur les risques des différents produits de santé, sur leur bon usage, sur des questions relatives à leur traitement hormonal substitutif ou leur traitement anticoagulant, sur l'état des connaissances scientifiques concernant le bénéfice risque de la DHEA....

Comment satisfaire ces internautes aux attentes si différentes ?

Internet le permet.

En stratifiant l'information, il est possible en deux ou trois clics de souris de passer d'une information générale du type "que faire si on oublie de prendre son Anti-Vitamine K" aux résultats

scientifiques des dernières études épidémiologiques sur les anticoagulants.

Le chantier est ouvert. Certaines pistes ont été dégagées, et le nombre croissant de visiteurs du site, (5000 par jour), les 4800 abonnés en 4 mois à la liste de diffusion électronique laissent penser que nous nous rapprochons des attentes de ces internautes, même si le travail est loin d'être achevé.

Mais, à peine commencée la mise à disposition de l'information qu'une autre aventure avec des enjeux eux aussi considérables doit être entreprise : celle de la circulation de l'information. Elle comprend la télédéclaration des informations, leur qualification au niveau local puis régional ou national voire européen et enfin pour boucler la boucle, leur mise à disposition sur Internet sous des formes et dans des conditions qui restent à définir.

Ce chantier s'ouvre dans des domaines très larges mais toutes les vigilances sont concernées, et les vigilants devront en être les pivots

Laurent FLEURY - Cellule Internet

## Veille toxicologique

### Ethers de glycol : décisions relatives à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF)

Suite à l'avis du CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France) d'interdire sept éthers de glycol classés reprotoxiques de catégorie 2 (toxicité probable pour l'espèce humaine) (EGME, EGEE et leurs acétates, EGDME, DEGDME et TEGDME), l'Afssaps devrait étendre par mesure de précaution, la décision d'interdiction d'août 1999 visant l'EGME, EGEE et leurs acétates, aux éthers de glycol suivants : EDGME, DEDGME, et le TEDGME.

Ces éthers de glycol ne font pas actuellement l'objet d'une utilisation dans la formulation de médicaments, ne sont pas répertoriés parmi les ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques et n'entrent pas dans la

composition des dispositifs médicaux.

Actuellement, le DEGEE commercialisé sous le nom de Transcutol® et le phénoxyéthanol utilisés dans les produits de santé ont fait l'objet d'une évaluation par les groupes de travail pré-clinique de l'Afssaps et de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Concernant le DEGEE, en juin 1998, l'EMA avait demandé une étude de reprotoxicité chez le rat. Les résultats de cette étude ne montrent aucun effet sur le développement fœtal jusqu'à la dose de 300 mg/kg/j. Des doses très élevées (1000 et 2000 mg/kg/j) provoquent un retard de l'ossification des os du crâne. Par ailleurs, l'étude du métabolisme du Transcutol®, réalisée *in vitro* sur hépatocytes (de rats et humains), montre l'absence d'apparition d'acide éthoxyacétique identifié comme responsable de la toxicité des

éthers de glycols. Ces études toxicologiques permettent de qualifier le DEGEE, selon les recommandations ICH, comme un excipient dépourvu de toxicité.

L'EGPhE a remplacé le Thiomersal® dans les vaccins, à la suite des décisions prises par les autorités sanitaires du retrait de ce conservateur. Si l'on considère le calendrier vaccinal (élaboré par le Comité technique de vaccination et validé par le CSHPF), les enfants jusqu'à 1,5 ans seraient exposés à une quantité totale de 10 mg de EGPhE. Les études toxicologiques relèvent une faible toxicité générale et une toxicité testiculaire probable pour de fortes doses. L'utilisation de cet éther de glycol n'est pas de nature à poser un risque de santé publique ni à remettre en cause la balance/bénéfice risque des médicaments en contenant.

## Matériorigilance

### Les lits médicaux et la matériorigilance

Les lits médicaux, dispositifs médicaux marqués CE, font l'objet d'un grand nombre de déclarations d'incident de matériorigilance malgré l'apparence inoffensive de ces dispositifs trop souvent considérés comme du " mobilier " (bien qu'ils soient des dispositifs médicaux de classe 1). Sur l'année 2002, les lits médicaux ont représenté 2,2% du nombre total de déclarations d'incident, soit 13% des déclarations sur les équipements médicaux.

Ces déclarations émanent principalement d'établissements hospitaliers mais aussi de fabricants, de prestataires de service ou de particuliers dans le cas de lits médicaux installés au domicile des patients. Les typologies d'incidents sont diverses : de la rupture d'un élément mécanique (cadre, potence, roue, effondrement de som-

mier ou de relève buste...) aux problèmes électriques (automouvement, échauffement, rupture de vérin ou relais...) en passant par les piégeages de patients par un élément du lit.

Les piégeages, dont les conséquences pour les patients peuvent être très graves voire mortelles (dans 25% des cas), représentent l'essentiel des efforts actuels en terme d'évaluation et de communication de l'Afssaps sur les lits médicaux.

La presque totalité des piégeages concernent les barrières de lit et font l'objet d'un protocole spécifique. Ce protocole a pour but de définir les zones de piégeages et les populations de patients à risques afin d'établir au besoin des recommandations d'utilisation des barrières, de faire remonter les informations au groupe chargé de la révision de la normalisation, ou d'agir éventuellement auprès des fabricants. Les données sont collectées

par l'intermédiaire d'un questionnaire à remplir par le déclarant, disponible sur le site de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

Un nouveau type de piégeage est apparu récemment suite au développement des lits électriques à hauteur variable et de la commande pied (ou pédale) de hauteur variable. Ces piégeages sont provoqués par la chute ou l'appui involontaire du patient sur la pédale de commande de hauteur variable du lit provoquant la descente de celui-ci et entraînant l'écrasement du patient. Une information sur ces incidents a été diffusée à l'ensemble des établissements de santé le 25 février 2003 (voir site internet de l'agence). En juillet 2002, l'Afssaps a également diffusé des recommandations d'installation, d'utilisation et d'entretien des lits médicaux installés au domicile du patient à l'intention des prestataires de service.

## Pharmacodépendance

### Potentiel d'abus et de dépendance du Subutex®

La mise sur le marché du Subutex® (buprénorphine) en 1996, dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, a permis de diminuer le nombre de décès par overdose d'héroïne et d'améliorer la qualité de vie et l'accès aux soins des toxicomanes.

Néanmoins, sa large utilisation (environ 80 000 patients) est à l'origine d'effets indésirables graves, d'abus et d'usage détourné augmentant considérablement la morbidité et la mortalité des patients.

L'injection intraveineuse du Subutex® concerne jusqu'à 30% des consommateurs. Outre le risque de contamination virale, cette pratique d'administration majore le risque de dépression

respiratoire et de surdosage. Elle provoque également des complications locales (abcès, phlegmons, nécroses, thromboses veineuses) ou systémiques (candidoses), parfois sévères.

L'association du Subutex® avec d'autres produits psychoactifs, notamment l'alcool et les benzodiazépines, concerne jusqu'à 40% des patients et majore les risques de surdosage et de dépressions respiratoires.

De rares atteintes hépatiques de type cytolitique (1 cas pour 3150 patients), d'évolution le plus souvent favorable, ont été observées avec le Subutex® dans les conditions normales d'utilisation. Toutefois, elles peuvent être sévères, en cas de non respect des recommandations préconisées par l'AMM et conduire au décès.

Un circuit parallèle du médicament

avec, notamment, un phénomène de trafic de rue, de revente ou de troc, a été confirmé par des rapports de police, des enquêtes sur le terrain et des observations de professionnels de santé.

Face à cette situation préoccupante, l'Afssaps souhaite sensibiliser les professionnels de santé sur le bon usage du Subutex® par la diffusion d'une lettre aux prescripteurs et d'une mise au point sur les traitements de substitution aux pharmacodépendances majeures aux opiacés. La politique de substitution est aujourd'hui reconnue. Néanmoins, sa réussite est conditionnée par le respect des recommandations sur la prise en charge globale des toxicomanes et sur le bon usage des médicaments de substitution, et tout particulièrement du Subutex®.

## Alertes

### Information sur Viraferon PEG®

Les professionnels de santé et les patients signalent des difficultés pratiques de manipulation des stylos pré-remplis lors de l'utilisation du Viraferon PEG®, poudre et solvant pour solution injectable (Schering- Plough) :

- au moment de la reconstitution ;
- au moment du choix de la dose à administrer (forçage de la graduation) ;

- au moment de l'injection (bloquage du piston et inquiétude quant à la dose administrée).

Dans tous les cas, on observe le verrouillage du stylo qui interdit toute utilisation ultérieure et peut nécessiter de différer l'administration.

Viraferon PEG® est uniquement disponible sous forme de stylo pré-rempli depuis le 23 octobre 2002 à

l'hôpital et le 20 janvier 2003 en officine.

L'utilisation de ce stylo nécessite une manipulation attentive. Avant toute utilisation, il est important de lire l'intégralité du mode d'emploi et de respecter toute les étapes mentionnées dans l'annexe de la notice.

## Pharmacovigilance

### **Ethylol® (amifostine) et réactions cutanées sévères / AMM européenne (reconnaissance mutuelle)**

L'Ethylol® est utilisé dans le cadre du traitement de certains cancers par certaines chimiothérapies ou radiothérapie pour prévenir le risque de neutropénie ou de néphrotoxicité ou de xérostomies.

Depuis 1994, un total de 35 cas sur 128 000 patients traités (dont 24 cas pour 32 000 traités en radioprotection)

a été rapporté à travers le monde. Il s'agit d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de toxidermie et de rash bulleux.

Au vu de ces données, les précautions d'emploi seront les suivantes :

\* Evaluer l'état cutané avant chaque administration, en particulier au niveau d'une muqueuse, de la paume des mains ou de la plante des pieds, du tronc

\* Rechercher une dermatite radio-

induite ou toute autre étiologie possible.

\* Arrêter définitivement l'Ethylol® :

- en cas d' érythème polymorphe, de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome de Stevens-Johnson, ou de dermatite exfoliative,
- et quand on ne pourra pas attribuer à une autre étiologie

\*une réaction cutanée associée à une fièvre et/ou survenue à distance du point d'injection ou en dehors du territoire irradié,

\*tout autre signe général.

### **Suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'Exolise® (gallate d'épigallicatéchol)**

Exolise® est un médicament de phytothérapie préparé à partir d'un extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert (*Camellia sinensis*), " traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants ".

L'Afssaps a décidé d'en suspendre l'AMM en raison de la notification de

13 cas d'atteinte hépatique, dont 4 graves, survenus depuis la commercialisation de ce médicament en 1999. Cette suspension s'est accompagnée du retrait de tous les lots disponibles sur le marché.

Parallèlement, les laboratoires Arkopharma ont suspendu la commercialisation d'Exolise® dans les pays où ce médicament était disponible.

L'Afssaps informe les professionnels

de santé que cette décision concerne une spécialité dont le mode de préparation est particulier (extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert) et ne s'applique pas aux autres médicaments composés de thé vert autorisés en France. Elle ne remet pas en question l'utilisation traditionnelle du thé vert en phytothérapie ou dans l'alimentation.

communiqué sur [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

### **Risque de toxicité mitochondriale des INTI**

Une lettre concernant la toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), co-signée par l'Afssaps et l'Anrs, a été adressée le 18 mars dernier aux gynécologues-obstétriciens, pédiatres, infectiologues, hépato-gastro-entérologues, internistes, réanimateurs et urgentistes.

L'objectif de ce courrier est de rappeler aux médecins les risques de toxicité mitochondriale associée à la prise

de Rétrovir®, Epivir®, Zerit®, Videx®, Hivid®, Combivir®, Ziagen® et Trizivir®, qui peut conduire au maximum à la survenue d'une acidose lactique potentiellement fatale.

Ce courrier rappelle les recommandations pour la surveillance et la prise en charge de cette toxicité chez l'adulte et l'enfant traité. Une surveillance particulière est de plus préconisée pour certains patients :

- les femmes enceintes, qui doivent bénéficier d'une surveillance clinique et biologique renforcée à partir du 3è

trimestre de grossesse

- les enfants séronégatifs exposés in utero, qui doivent faire l'objet d'un suivi biologique et clinique régulier et prolongé, en particulier neurologique

- et les patients co-infectés VIH et VHC qui doivent bénéficier d'un suivi renforcé en cas de traitement associé par ribavirine puisque cette dernière molécule est un analogue nucléosidique qui majorerait le risque de toxicité mitochondriale des autres INTI.

Courrier disponible sur le site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

### **Rappel sur le bon usage du Serevent® (salmétérol) dans le traitement de fond de l'asthme**

Une large étude post-AMM menée aux Etats-Unis sur le Sérévent® (Salmétérol), un b-agoniste à longue durée d'action, vient d'être arrêtée prématurément en raison d'une augmentation significative d'épisodes d'asthme, parfois mortels, mis en évidence dans un groupe particulier traité par ce produit, la population afro-américaine. L'étude avait été initiée en 1996, et près de 26 000 patients étaient inclus à ce jour, permettant une première analyse des résultats.

L'étude SMART (Salmétérol Multi-

center Asthma Research Trial) était construite pour évaluer la sécurité d'emploi du Sérévent®, vs placebo, dans le traitement de l'asthme. L'objectif était d'évaluer le nombre de décès liés à un événement respiratoire, et les effets respiratoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital (intubation et ventilation mécanique). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes traités (Salmétérol vs placebo). Néanmoins, une analyse en sous-groupe montre une augmentation significative et inattendue des épisodes asthmatiques pouvant mettre en jeu la vie du patient, et des décès dus à l'asthme dans la population afro-américaine

(17% de l'effectif de l'étude), ces événements survenant dans presque tous les cas après la période de suivi de 28 semaines. A ce jour, aucune explication n'est avancée, aussi des études complémentaires s'imposent.

Par ailleurs, il ressort de cette étude que moins de la moitié des patients utilisaient des corticoïdes inhalés en association avec le Salmétérol, comme cela est préconisé dans la prise en charge de l'asthme.

En France, les produits commercialisés contenant du Salmétérol sont indiqués en thérapie adjuvante des corticoïdes inhalés pour le traitement d'un asthme nécessitant la prise quotidienne

## Pharmacovigilance (suite)

de b-agonistes à courte durée d'action et/ou en présence de symptômes nocturnes, et qu'ils sont également indiqués pour prévenir l'asthme d'effort sans prise nécessaire de corticoïdes

inhalés. Rappelons que le Sérévent® utilisé dans le traitement de fond de l'asthme n'est pas un traitement à lui tout seul, mais est toujours associé à une corticothérapie inhalée. En aucun

cas, les b-agonistes à courte durée d'action ne sont concernés par ces résultats.

## Cosmétovigilance

### Produits dépilatoires

A la suite du signalement de plusieurs cas d'effets indésirables avec des produits dépilatoires contenant de l'acide thioglycolique, le groupe de travail "sécurité d'emploi des produits cosmétiques" a été saisi afin de rendre un avis sur les risques liés à l'utilisation de ce type de produits. Les principales conclusions sont les suivantes.

De part leur formulation, les produits dépilatoires sont des produits corrosifs avec des pH très basiques, compris en 12,5 et 12,6. Ce pH est indispensable pour avoir une activité du produit. Ainsi, la corrosivité est due aux bases fortes et aux mercaptans

dont l'acide thioglycolique qui sont indispensables à l'efficacité du produit. La substitution de l'acide thioglycolique semble difficile car c'est un ingrédient très efficace, les autres mercaptans étant beaucoup moins tout en étant aussi corrosifs.

Les effets indésirables avec les produits dépilatoires sont de type chimique (corrosivité). Ils consistent en des irritations ou des brûlures, le plus souvent réversibles sans laisser de séquelles.

Les firmes qui développent ce type de produits mettent en place des essais de réversibilité pour vérifier qu'en cas d'irritation ou brûlure, la réaction sera

effectivement réversible.

Compte tenu des risques liés à l'utilisation de ce type de produits, il est donc nécessaire de disposer de précautions d'emploi très complètes, très précises et surtout lisibles sur les emballages de ces produits à l'attention du consommateur. Le consommateur se doit de lire ces précautions d'emploi et de les respecter.

A titre indicatif, les produits dépilatoires actuellement sur le marché disposent pour la plupart d'une liste de précautions d'emploi qui dépasse de beaucoup la liste des ingrédients présents.

## Réactovigilance

### Problème de phénotypage RH5 avec le dispositif sur microplaque Phénoplac (société Diagast)

Au mois de novembre 2002, la Société Diagast a informé les utilisateurs de ce dispositif d'un éventuel affaiblissement de réactivité de l'anti-e nécessitant par mesure de précaution un contrôle systématique à l'aide d'un autre réactif de tous les phénotypes " e " négatifs obtenus avec Phénoplac. De façon concomitante, de nombreux signale-

ments de résultats de phénotype " e " faussement négatifs avec différents lots de Phénoplac ont été reçus à l'unité réactovigilance. Après enquête, il semble que la suppression, plusieurs mois auparavant, du dessiccant contenu dans le sachet unitaire de chaque microplaque soit à l'origine de l'affaiblissement de la réactivité au cours du temps de l'anti-e contenu dans ces dispositifs.

L'ensemble des lots de Phénoplac Total, Rh-Kell et Standard, a donc été

retiré du marché et remplacés par de nouveaux lots conditionnés selon un process de fabrication réintroduisant un dessiccant dans chaque sachet unitaire de microplaque.

Toutefois, un contrôle mensuel sur échantillothèque de ces nouveaux lots sera réalisé par le fabricant pour s'assurer de leur niveau de performance et les utilisateurs doivent rester vigilants sur la qualité des résultats rendus avec ce dispositif.

## Hémovigilance

### Le bon produit au bon patient : la vigilance est toujours d'actualité

La transfusion est toujours plus sûre et les risques de transmission de pathologies virales apparaissent aujourd'hui extrêmement faibles et mieux maîtrisés.

Par contre, depuis la mise en route du système de déclaration obligatoire en 1994, le nombre d'accidents transfusionnels dus à une erreur d'attribution ou de groupage est resté important même si il a diminué ces deux derniè-

res années.

Un accident récent ayant entraîné le décès du patient est venu rappeler que ce risque est toujours bien réel. L'analyse de cet incident a montré que les défaillances sont multiples, impliquant plusieurs étapes du processus et plusieurs personnes, allant du groupage du malade jusqu'à la pose de la transfusion, en passant par l'attribution du produit, le transport, la réception dans le service de soins et la vérification des identifications. Le réseau d'hémovigilance a par ailleurs été sen-

sibilisé à la détection et à l'analyse des erreurs d'attribution y compris en l'absence de conséquences pour le patient.

Ces incidents sont analysés régulièrement et une actualisation de la réglementation sur la réalisation du contrôle ultime au lit du patient (circulaire du 17 mai 1985) devrait être prochainement publiée. L'analyse des erreurs d'attribution sera poursuivie par un groupe de travail multidisciplinaire permettant l'amélioration des moyens de prévention.