AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

VIGILANCES

Le bulletin de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Janvier 2003 - Bulletin n° 13

Edito

Avec la loi de sécurité sanitaire et la mise en place des agences chargées de cette veille sanitaire, nous avons beaucoup progressé dans le renforcement de notre vigilance : l'AFSSAPS veille sur tous les produits de santé et les cosmétiques, l'AFSSA surveille l'eau et les aliments, troupeaux et cheptel, l'AFSSE va bientôt se joindre à nous pour renforcer une vigilance sur l'environnement, avec l'InVS qui lui a pour mission de surveiller la santé de toute la population, tout va t-il donc pour le mieux dans le plus vigilant des mondes possibles ?

Attention ne soyons jamais trop confiant.

Le métier de vigilant, nouveau métier assurément, est aussi celui d'une interrogation permanente sur ce que nous ne savons pas voir. Le vigilant qui ne dort jamais tout à fait, et malgré sa grande motivation, ne saurait durablement tout voir, tout recevoir, ni a fortiori tout prévoir.

La qualité de nos démarches, celle qui assure la sécurité des actes et des produits, passe, vous le savez, par le renforcement des systèmes d'information, ils doivent être facilement accessibles à tous les professionnels de santé, mais aussi aux usagers, informés, et en mesure de participer à une démarche active de signalement des effets indésirables.

La transparence est devenue " la règle d'or(t) de la veille… ". Chaque agence a ainsi son site internet. C'est devenu un élément essentiel de cette transparence et de cette volonté d'alerter.

Pour autant chacun est-il bien informé ? Chaque professionnel concerné peut-il aujourd'hui réagir " en temps réel " à cette envahissante information sur les risques, et assurer une bonne pratique, ou même s'assurer tout court… Les assureurs font mine d'hésiter… Les " assurés " s'inquiètent désormais avant tout du risque qu'ils encourent tant l'information sur le risque devient complexe à maîtriser.

Et si les vigilants ne peuvent pas tout prévoir, les professionnels non plus ne peuvent pas tout savoir ni tout retenir… Saurons-nous à ce prix encore bien soigner ? A l'heure où nous avons vu Kasparov perdre contre l'ordinateur Deep Blue, et Kramnik concéder avec difficulté le match nul contre le nouveau génie informatique Deep Freitz, verrons-nous bientôt nos prescripteurs d'élite battus, dans les bons choix de prescriptions, par des ordinateurs, lorsque poly-pathologies et interactions médicamenteuses rendront les choix plus incertains, à plus haut risque… ?

La révolution informatique dans le champ de la santé et de la sécurité sanitaire n'en est qu'à ses balbutiements.

D'ici là, restons fidèles aux principes qui forgent la qualité de nos vigilances : construire des réseaux de professionnels formés et motivés ; rejeter tout risque de conflit d'intérêt ; ouvrir le débat avec les usagers. Et puis sans doute aussi renforçons la coordination opérationnelle des agences de sécurité sanitaire. Nos démarches et nos savoirs sont complémentaires. Nos responsabilités partagées doivent forger notre démarche conjointe.

Pr Gilles BRUCKER

L'équipe de coordination des vigilances de l'Afssaps et de rédaction vous transmet ses meilleurs vœux pour la nouvelle année. Soyez également remerciés de votre fidélité et de votre participation : grâce à vous le bulletin des vigilances connaît un succès qui ne s'est pas démenti et ne cesse de croître depuis sa création.

Réactovigilance

Plusieurs incidents sur Tecan Genesis

L'Afssaps a été destinataire ces derniers mois de plusieurs signalements concernant le Tecan Genesis, automate de distribution d'échantillons et de réactifs fabriqué par la société suisse TECAN.

Cet appareil très utilisé dans les établissements de transfusion sanguine est également présent dans de nombreux laboratoires. Il s'agissait le plus souvent d'un défaut de prélèvement aléatoire, non signalé par un message d'erreur.

Dans un cas, il s'agissait d'un problème de contamination inter échantillons.

L'analyse de ces différents signalements a permis de mettre en évidence trois éléments importants :

- tout d'abord, la nécessité de renforcer et de respecter les procédures d'entretien et de remplacement des composants sur ces appareils. Il apparaît en effet que les insuffisances observées dans ce domaine ont contribué à l'apparition des défaillances constatées. De plus, consécutivement au problème de contamination inter échantillons, la procédure de nettoyage des embouts porte cône est en cours de modification,

- la nécessité d'une vigilance particulière concernant les conditions de traitement des échantillons dans la phase pré analytique,

- les limites du système de détection de liquide basé sur une mesure capacitive potentiellement soumise aux perturbations environnementales de type radio électrique et/ou électromagnétique.

A la demande de l'Afssaps, la société TECAN a envoyé au mois de septembre 2002, un premier courrier aux utilisateurs de cet automate, les incitant à une vigilance accrue sur ces différents points. Elle doit également transmettre avant la fin de l'année 2002 à chacun des laboratoires, un manuel d'utilisation et de maintenance traduit en français qui devra expliciter clairement les caractéristiques et fonctionnalités de cet automate en rapport avec les trois points évoqués précédemment ainsi que les précautions à

Directeur de la Publication : Philippe Duneton, Rédacteur en Chef : Anne Castot, Secrétaire de rédaction : Christel Cheminais.
Ont collaboré à ce bulletin : Christiane Angot, Jean-Michel Azanowsky, Gilles Brucker, Pascale Davaux, Bernard David, Chantal Gatignol, Jean-Claude Ghislain, Corinne Le Denmat, Nathalie Richard, Aline Rouleau, Isabelle Salvetat, Vincent Struxiand

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,143 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis
Tél. 01 55 87 30 18 Fax. 01 55 87 30 20 - Internet : www.afssaps.sante.fr, *ISSN 1629-3533*

Pharmacodépendance

Potentiel d'abus et de dépendance du TRANXENE® 50

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) a réexaminé récemment le potentiel d'abus et de dépendance du Tranxène® 50 (clorazépate dipotassique) à l'aide des outils des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) et des enquêtes sur les modes de prescription. Les résultats ont montré que :

- le détournement d'usage de cette spécialité par les toxicomanes ne diminue pas,

- le problème majeur reste la prescription de posologies supérieures à celles de l'AMM.

Parmi les outils des CEIP, OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), une enquête annuelle réalisée auprès de patients sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance, a montré que le clorazépate dipotassique est depuis 1999 parmi les trois premiers médicaments les plus cités. La suspicion de pharmacodépendance se situe autour de 70 %. Les résultats de la dernière enquête 2001 montrent que 25,6 % de la population suivie dans OPPIDUM consomment le clorazépate dipotassique à des doses supérieures à celles définies par l'AMM contre 22,6 % en 1999, et que la dose maximale consommée par 75 % de ces patients passe de 144 mg en 1997 à 250 mg en 2001. Le Tranxène® 50 est obtenu sur prescription médicale dans 73% des cas.

Le Tranxène® 50 a été évalué en 1998 par la Commission de la Transparence. Il était apparu que 30% des prescriptions étaient supérieures à la posologie maximale recommandée de 100 mg par jour pour les malades ambulatoires. En 1999, à la suite d'actions d'information menées auprès des prescripteurs, une baisse de 20% des prescriptions supérieures à 2 comprimés par jour avait été constatée, notamment chez les psychiatres. En revanche, chez les généralistes, ce pourcentage avait pratiquement doublé.

Les données de l'enquête sur la surconsommation de trois benzodiazépines dont le Tranxène® 50, publiée par la CNAMTS en juillet 2001 mettent en évidence un dépassement de la posologie usuelle maximale recommandée par l'AMM dans un peu moins de 25 % des cas pour le Tranxène® 50, alors essentiellement prescrit par des généralistes.

Au vu de ces données, la CNSP a proposé de nouvelles mesures visant à limiter les conditions de prescription et de délivrance du Tranxène® 50. Elle a souhaité, par ailleurs, la mise sur le marché d'une forme dosée à 20

Veille toxicologique

Ethers de glycol : avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF)

Le CSHPF propose l'interdiction de 7 éthers de glycol - EGME, EGEE et leurs acétates, EDGME, DEDGME et TEDGME - limités aujourd'hui à 0,5 % dans les produits de consommation (peintures et vernis). Ces solvants sont classés reprotoxiques de catégorie 2 (toxicité probable pour l'espèce humaine).

L'EGME, EGEE et leurs acétates ont déjà fait l'objet d'une décision d'interdiction par le directeur général de l'Afssaps notifiée à la Commission européenne (24 août 1999). Les 3 autres éthers de glycol ne sont pas utilisés dans les médicaments, ni *a priori*, dans les produits cosmétiques d'après les données 2002 de la Fédération des Industries de la parfumerie.

Actuellement, seuls le DEGEE (Transcutol®) et l'EGPhE (phénoxyéthanol) sont retrouvés dans les médicaments et cosmétiques, comme excipients. Le DEGEE, présent dans 19 spécialités (concentrations de 1 à 25 %) utilisées par voies orale, topique, ou sclérosant veineux, fait l'objet d'une mesure conservatoire de l'Agence européenne des médicaments (EMEA), dans l'attente des résultats d'études de reprotoxicité et de cinétique *in vitro* et *in vivo* chez le rat.

L'EGPhE, contenu dans 41 spécialités, essentiellement des vaccins (quantités maximales de 5 µl ou 5 mg), et topiques (concentrations de 0,1 à 0,5 %), présente un pouvoir irritant chez l'homme et, chez l'animal, un pouvoir hémolytique, une faible toxicité rénale, hépatique, et probablement testiculaire à fortes doses.

En conclusion, l'utilisation du DEGEE et de l'EGPhE ne présente pas de risque pour la santé publique et ne remet pas en cause la balance/bénéfice risque des médicaments en contenant.

Hémovigilance

5ème congrès national d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle

Le 5ème congrès national d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle a eu lieu à Toulouse les 12, 13 et 14 décembre dernier et a réuni plus de 700 participants.
Parmi les principaux thèmes abordés, on retrouve les incidents transfusionnels, la formation, les dépôts de sang, le contrôle ultime prétransfusionnel, le suivi pré et post transfusionnel, mais également des sujets transversaux recoupant d'autres vigilances : la pharmacovigilance des médicaments dérivé du sang, la synergie des vigilances en transfusion…

Ont également été abordés au cours de ce congrès : l'accréditation, l'autotransfusion, le risque viral, l'immunohématologie…

Les communications orales ont été complétées par la discussion des posters au cours de séances spécifiques.

Cosmétovigilance

Réactions indésirables pouvant provoquer des risques chez le consommateur

Dans le cadre de la mise en place de la cosmétovigilance à l'Afssaps, le groupe de travail sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques s'est attaché à définir les réactions indésirables aux produits cosmétiques pouvant provoquer des risques chez le consommateur et donc nécessitant d'être déclarées à l'Afssaps.

On distingue trois types de réactions aux cosmétiques :

- les réactions locales, qui peuvent être immunologiques (eczéma allergique de contact, urticaire de contact, photosensibilisation,…) ou non immunologiques (dermite d'irritation, phototoxicité, comédogénèse, trouble de la pigmentation,..) ;

- les réactions à distance : asthme, rhino-conjonctivite, urticaire ;

- les réactions générales : effets systémiques.

La différence " de risque " entre ces réactions réside dans leur fréquence d'apparition.

Concernant les réactions non immunologiques locales, ce sont les réactions d'irritation et de phototoxicité qui se trouvent être les plus fréquentes ; ce sont aussi celles qui se gèrent le plus facilement au niveau quotidien. Ces réactions dépendent le plus souvent des conditions d'utilisation du produit cosmétique. Rapporter ce type de réactions est donc important, car il peut suffire d'adapter les conditions d'utilisations, de mettre de nouvelles mises en garde,… pour réduire de manière significative le risque d'effets indésirables.

En ce qui concerne les réactions immunologiques locales, elles sont moins fréquentes que les réactions précédentes, mais aussi beaucoup moins faciles à gérer au quotidien. Il n'est pas " possible " de perdre sa sensibilisation. Ces réactions sont donc très importantes à rapporter pour déterminer les ingrédients potentiellement sensibilisants qui peuvent se trouver dans les produits cosmétiques concernés et permettre la mise en place rapide de mesures correctives adaptées (retrait de ces ingrédients, réglementation de ces ingrédients, précautions d'emploi,..)

Les autres types de réactions comme les réactions à distance ou encore les réactions générales sont des réactions entraînant des risques importants pour le consommateur. Cependant, ces réactions restent rares. De plus, il n'est pas toujours évident de les rapprocher du produit cosmétique qui pourrait être concerné.

Matériovigilance

Têtes de prothèses de hanches

Le 22 juillet 2002, à la suite de 165 signalements de ruptures survenues sur le territoire français, le Directeur général de l'Afssaps a décidé d'interdire l'utilisation, la distribution, la mise sur le marché et l'exportation des têtes de prothèses totales de hanche en céramique de zircone de lots TH fabriquées par la société Saint Gobain Céramiques Avancées Desmarquest.

Les têtes de lots TH qui n'ont pas été implantées ont toutes été rappelées par les fabricants qui les ont commercialisées, et ne sont plus disponibles aujourd'hui.

Le nombre total des têtes qui ont été implantées en France depuis 1998 (date du début de la production de ces têtes) est en cours d'estimation par l'Afssaps.

L'Afssaps diffuse sur son site Internet, www.afssaps.sante.fr, un " point sur les ruptures de têtes de prothèses totales de hanche en céramique de zircone de lots TH ". On y retrouve les textes des décisions et communications de l'Afssaps, les réponses aux questions les plus fréquemment posées au sujet de ces têtes, ainsi que le nombre et le détail des ruptures enregistrées par la matériovigilance de l'Afssaps. Ces statistiques sont mises à jour tous les trois mois et font état, au 1er novembre 2002, de 221 ruptures constatées en France.

Il a été demandé aux chirurgiens de continuer de déclarer à l'Afssaps toute nouvelle rupture de tête de prothèse de hanche en céramique de zircone de lot TH.

Alertes

Fiche de déclaration de défaut qualité

Le département des Alertes a mis en place une fiche de signalement des défauts de qualité relatifs aux médicaments.

Cette fiche permet à toute personne constatant un défaut de qualité sur un médicament - susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique (par exemple : contamination microbiologique, contamination par un corps étranger, conditionnement défectueux n'assurant plus l'intégrité, erreur d'étiquetage…) - de le déclarer en donnant toutes les informations nécessaires à la conduite d'une investigation. A cette occasion, le département des Alertes rappelle la nécessité de conserver les échantillons incriminés.

Fiche de signalement disponible sur www.afssaps.sante.fr, rubrique "informations pratiques.

Glossaire

Accident

Evénement imprévu survenant brusquement pouvant altérer la qualité des produits de santé et/ou pouvant être dommageable pour le patient lors de l'utilisation ou après l'utilisation du produit de santé mis en cause.

Les accidents mettant en cause ou susceptible de mettre en cause la qualité des produits de santé doit faire l'objet d'un signalement au département des Alertes.

Pharmacovigilance

EPREX® : décision de contre indication de la voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques

A la suite de notifications de cas d'érythroblastopénie chez des patients traités par EPREX®, une réévaluation du profil de sécurité d'emploi par voie sous-cutanée dans l'indication de l'insuffisance rénale chronique avait conduit l'Afssaps à recommander d'utiliser de manière préférentielle la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée chez les patients en insuffisance rénale chronique traités par cette spécialité.

Une procédure européenne d'urgence entraîne la modification de l'information contenue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit aux rubriques Posologie et mode d'administration, Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Effets indésirables.

Au 30 septembre 2002, 179 cas suspectés d'érythroblastopénie ont été répertoriés dans le monde chez des insuffisants rénaux chroniques traités par EPREX® par voie sous-cutanée :165 cas ont été confirmés par biopsie médullaire et 112 patients présentent des anticorps anti-érythropoïétine. Cet effet indésirable est rare mais sévère car sa survenue contre-indique par la suite tout traitement par une autre érythropoïétine.

La réévaluation du profil de sécurité d'emploi d'EPREX® par voie sous-cutanée dans l'indication de l'insuffisance rénale chronique a conduit l'Afssaps, après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché et en lien avec l'ensemble des Etats membres de l'Union européenne, à contre-indiquer l'administration d'EPREX® par voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques (en prédialyse, dialyse péritonéale et en hémodialyse).

Toutefois, cette mesure ne concerne pas les autres indications (maladies hématologiques, cancers, tumeurs solides, lymphomes malins ou myélomes multiples, programmes de transfusion autologue, chirurgie orthopédique majeure programmée).

www.afssaps.sante.fr, dossier 'point sur', rubrique sécurité sanitaire.

Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)

De récentes publications sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) ont montré que, contrairement à ce qui était escompté, le THS n'apportait aucun bénéfice en termes de prévention cardio-vasculaire que les femmes aient ou non des antécédents cardio-vasculaires et qu'il augmentait le risque de survenue de cancer du sein et de thrombose veineuse.

Compte tenu de ces données, l'Afssaps a mis en place un groupe d'experts pluridisciplinaire afin de mener une réflexion sur les effets bénéfiques du THS et les risques associés à son utilisation.

Une mise au point sur le THS a été élaborée à partir des conclusions de ce groupe. Elle fait le point sur des données bibliographiques d'efficacité et de tolérance. D'autre part, elle contient des recommandations établies suite à la réévaluation relative à l'utilisation du THS, basée sur les données cliniques et épidémiologiques actuelles.

L'Afssaps indique que :

- les risques observés étant corrélés à la durée de traitement, les bénéfices du THS à court terme ne sont pas actuellement remis en cause par la communauté scientifique. Les indications restent donc inchangées : traitement des symptômes liés à la carence estrogénique, en particuliers troubles vasomoteurs

- chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la carence estrogénique, un THS peut être instauré si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace, et ce tant que durent les symptômes

- que la femme ait des troubles climatériques ou non, le THS garde son intérêt dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique dans la mesure où des facteurs de risques d'ostéoporose sont identifiés.

L'Afssaps rappelle également que ce traitement doit être décidé au cas par cas en fonction du rapport individuel bénéfice/risque et qu'il nécessite d'être réévalué régulièrement, au moins une fois par an.

Cette mise au point a été adressée par courrier à l'ensemble des prescripteurs.

www.afssaps.sante.fr, dossier 'point sur', rubrique sécurité sanitaire.

17ème Ateliers nationaux de pharmacovigilance

Les 17ème ateliers nationaux de pharmacovigilance se sont déroulés les 18 et 19 novembre dernier à Deauville avec comme objectif la révision des Bonnes pratiques de pharmacovigilance, dont la dernière édition datait de décembre 1994.
Sept ateliers, animés par un responsable industriel, le responsable d'un centre régional de pharmacovigilance et un responsable de l'Afssaps ont été consacrés à des rubriques existantes (glossaire ; rôle des professionnels de santé ; rôle de l'Afssaps ; rôle des CRPV ; rôle du responsable de la mise sur le marché ; procédure d'enquête ; bonnes pratiques de publication).
Deux autres ateliers ont été dédiés à la communication - communication professionnels de santé et presse spécialisée et grand public - et un autre au rôle des associations de patients.

Nous vous souhaitons une très bonne année 2003