

## Edito

### Réparation des conséquences des risques sanitaires

Le Sénat a adopté définitivement le 19 février 2002 le projet de loi relatif aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dite "loi de modernisation de la santé" qui réforme substantiellement le système de santé afin de le moderniser.

Le titre III, relatif à la réparation des conséquences des risques sanitaires, de cet ambitieux et volumineux projet consacre notamment une procédure administrative spéciale d'indemnisation des accidents médicaux, fautifs ou non, les plus graves destinés à permettre aux victimes de recevoir rapidement une indemnisation.

Toute personne s'estimant victime d'un accident médical, excédant un certain seuil de gravité, quel que soit le lieu où il s'est produit, pourra saisir une Commission régionale de conciliation afin d'obtenir réparation de son préjudice. Cette Commission devra émettre un avis sur les circonstances, les causes, la nature, l'étendue des dommages. Autrement dit, elle décidera du caractère fautif ou non de l'accident et appliquera par conséquent le régime d'indemnisation idoine.

Si la Commission régionale conclut à l'existence d'une responsabilité, l'assurance de la personne considérée comme responsable devra faire une proposition d'indemnisation à la victime ou à ses ayants droit le cas échéant.

Si la Commission régionale conclut à un accident non fautif (aléa thérapeutique), c'est l'office national d'indemnisation, établissement public à caractère administratif, créé par la loi qui prendra en charge l'indemnisation de la victime. Cette indemnisation au titre de la solidarité nationale sera financée par l'assurance maladie ; le coût annuel de fonctionnement est estimé entre 152.450 à 228.674

euros.

En cas de silence, refus ou absence d'assurance c'est ce fonds qui se substituera à l'assureur et procédera comme celui-ci le ferait. Dans ces derniers cas, l'office pourra exercer un recours subrogatoire contre la compagnie d'assurance.

En cas de partage entre responsabilité et l'aléa thérapeutique, la Commission régionale évaluera la quotité due par l'office et l'assureur.

Le législateur a enfermé cette procédure de règlement amiable dans de stricts délais afin d'indemniser rapidement la victime (l'objectif est en moins d'un an) :

- l'avis de la Commission doit être rendu dans les 6 mois suivant la demande,

- l'offre d'indemnisation doit intervenir dans les 4 mois suivant la réception de l'avis,

- le versement des indemnités doit intervenir dans le mois suivant l'acceptation de l'offre par la victime.

Cette loi très attendue va enfin clore le débat sur l'indemnisation de l'aléa thérapeutique qui suscite depuis plus de trois décennies propositions et controverses et qui divise les juridictions administratives et judiciaires. Effectivement, si le Conseil d'Etat accepte d'indemniser sous de très strictes conditions les victimes d'un aléa thérapeutique, la Cour de cassation refuse d'étendre la responsabilité des médecins à la réparation de l'accident médical pur. La création d'une procédure accélérée à l'amiable des accidents médicaux, notamment l'indemnisation de l'aléa thérapeutique qui constitue sans doute l'une des principales innovations de ce texte, aura sans conteste un impact pratique très important.

*Christel Cheminais,  
Département des Vigilances*

## Accidents

### Alerte dispositifs médicaux

Le système d'alerte pour les dispositifs médicaux par Viafax a été utilisé pour la première fois le 14 janvier 2002.

L'alerte n°DM 02/C01 concerne un défaut de logiciel relatif à des moniteurs de surveillance et entraînant la perte des alarmes sonores de ceux-ci après 414 jours d'utilisation. Les utilisateurs ont été informés directement mais 8 moniteurs n'ont pas pu être localisés.

Le système a permis d'envoyer l'information aux correspondants de matériovigilance et aux directeurs des établissements de santé afin qu'ils prennent contact avec le service technique du fabricant pour une mise à jour corrective dans le cas où ils posséderaient l'un des 8 numéros de série concernés.

Le message de l'alerte est disponible sur le site Internet de l'Agence [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

## Matériovigilance

### Information concernant les prothèses mammaires explantées en 1998 et 1999

Les explants de prothèses mammaires doivent être généralement conservés à la demande de l'Afssaps, dans l'attente d'une éventuelle expertise.

Cependant, les dossiers relevant des signalements de 1998 et 1999 font désormais l'objet d'un suivi statistique. Par conséquent, les explants relatifs à ces dossiers ne feront plus l'objet d'une demande d'expertise par l'Afssaps et ceci quelque soit le type d'incident. Leur conservation à la demande de l'Afssaps n'est donc plus nécessaire.

## Cosmétovigilance

### *Mise en place de la procédure de recueil des effets indésirables en cosmétovigilance*

Actuellement, pour la cosmétovigilance il n'y a pas de système de déclaration des effets indésirables à l'Afssaps contrairement aux autres vigilances (pharmacovigilance, matériovigilance, l'hémovigilance). Le groupe de travail " cosmétovigilance " de l'Afssaps travaille activement à la mise en place de ce système et a abouti aux propositions suivantes qui ont été approuvées et validées par la Commission de Cosmétologie.

### *Effets indésirables devant être déclarés à l'Afssaps*

Le constat médical est un élément primordial pour la prise en compte des effets indésirables déclarés à l'Afssaps. Seuls les effets indésirables déclarés ou constatés par des professionnels de santé et en particulier des médecins devraient faire l'objet d'une investigation à caractère systématique même si les autres origines de déclaration doivent aussi être prises en compte.

### *Procédure et outils permettant le recueil des effets indésirables*

La déclaration des effets indésirables se fait en deux temps. Premièrement, par une première fiche de notification d'effet indésirable destinée aux professionnels de santé mais aussi aux consommateurs souhaitant faire une déclaration. Cette fiche est simple à remplir, et regroupe les informations nécessaires à une première évaluation. Dans un second temps, si l'effet indésirable a été constaté par un médecin ou professionnel de santé, une deuxième fiche de notification beaucoup plus complète que la précédente, est adressée par l'Afssaps au médecin ou au professionnel de santé qui a constaté l'effet indésirable. Cette fiche permet d'obtenir des informations précises sur la description de l'effet indésirable, le patient et s'il y a lieu sur l'enquête allergologique.

Enquête auprès du fabricant : dès lors que la notification de l'effet indésirable émanera d'un professionnel de santé, une fiche de demande d'informations sur le produit cosmétique sera systématiquement adressée par l'AFSSaPS aux industriels concernés. Le but de cette fiche est de recueillir toutes les informations nécessaires à l'évaluation de la sécurité d'emploi du produit cosmétique ayant provoqué l'effet indésirable.

## Réactovigilance / Hémovigilance

### *De l'efficacité des procédures d'hémovigilance*

L'erreur d'étiquetage des produits sanguins sur le groupe sanguin inscrit sur l'étiquette de la poche est une erreur rarissime dans la chaîne transfusionnelle.

Sa fréquence est estimée inférieure à un cas pour 10 000 000 de produits distribués. Néanmoins, il s'agit d'une erreur particulièrement difficile à détecter au moment de la distribution et son identification ne peut être réalisée que sur l'épreuve de contrôle ultime au lit du patient ou sur une épreuve de compatibilité (cross-match) effectuée au laboratoire.

C'est ainsi qu'une infirmière devant une agglutination anormale avec l'antisérum anti-B pour un poche porteuse d'une étiquette de groupe O, a décidé de ne pas transfuser la poche et a demandé un contrôle du groupe de la poche par l'Etablissement de Transfusion Sanguine. L'erreur d'étiquetage de la poche, liée à une mauvaise identification initiale de l'échantillon par un automate de groupage, a pu ainsi être précisée et corrigée. Ce contrôle ultime, obligatoire avant toute transfusion, est le dernier élément de la chaîne de sécurité de l'acte transfusionnelle. C'est sa réalisation soigneuse, associée à une procédure d'analyse rigoureuse, qui a permis d'éviter un nouvel accident transfusionnel grave par incompatibilité ABO, dont on sait qu'ils sont encore responsables de deux à quatre décès par an en France.

## Pharmacodépendance

### *Résultats et synthèse des enquêtes sur l'usage détourné de NEO-CODION® par les toxicomanes*

Elles s'inscrivent dans le cadre d'une évaluation continue depuis 1992. Elles ont été réalisées auprès du réseau des pharmacies sentinelles rattachées à l'ensemble des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Les deux dernières enquêtes ont été réalisées sur une semaine durant l'été 2000 et l'hiver 2001 ( du 29 janvier au 3 février 2001) afin d'observer d'éventuelles variations saisonnières. Elles tendent à montrer que, même si les ventes de NEO-CODION® sont plus importantes en hiver (plus de demandes de la forme sirop), sa consommation persiste en été avec un usage détourné qui reste important : il représente 74 % des demandes de NEO-CODION® en été et 55 % en hiver. Ces enquêtes confirment également une baisse de l'usage détourné du NEO-CODION® depuis 1997-1998, objectivée par une diminution de moitié du nombre de boîtes vendues entre 1995 et 2000.

Les résultats des enquêtes OPPIDUM (recueil annuel de données anonymes sur la consommation de produits par les toxicomanes ayant accès aux soins) indiquent que le pourcentage de toxicomanes consommant du NEO-CODION® est passé de 24 % en 1994 à 2 % en 2000 avec un infléchissement important en 1997 où la proportion de consommateurs passe à 7,7 %.

Chez les utilisateurs, 70% l'utilisent quotidiennement et consomment 38 comprimés par jour en moyenne. Il est surtout consommé dans un cadre d'auto substitution par des héroïnomanes l'utilisant depuis longtemps.

Le NEO-CODION® n'est pas impliqué dans l'initiation précoce des jeunes à la toxicomanie.

L'association à d'autres produits psychoactifs est toujours présente : la prise concomitante d'héroïne tend cependant à diminuer (56 % en 1996, 21 % en 2000) mais les benzodiazépines sont maintenant plus fréquemment associées (33 % en 1994, 68 % en 2000).

Une nouvelle enquête sera menée dans 6 mois.

### **Etude pilote DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances)**

DRAMES est l'une des approches méthodologiques du réseau des CEIP et permet d'identifier les causes de décès liés à l'abus de médicaments et de substances psychotropes chez les toxicomanes. La limite au recueil de ces données est due à une sous notification, en particulier de certains décès survenant dans un cadre médico-légal, pour raison de secret de l'instruction.

Deux études de faisabilité ont été menées en collaboration avec l'OCRTIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants) et certains laboratoires d'analyses toxicologiques, qui effectuent des dosages *post mortem* chez les toxicomanes à la demande des autorités judiciaires. Elles ont porté sur les années 1998 et 2000.

Le recueil des cas se faisait à l'aide d'une fiche (approuvée par le Conseil Supérieur de Médecine Légale) standardisée, anonyme, comportant en particulier les résultats de l'autopsie et des analyses pratiquées. Les résultats de ces deux études seront présentés prochainement. Il est prévu d'initialiser dès cette année une étude prospective étendue à un plus grand nombre de structures et de laboratoires d'analyse.

## **Pharmacovigilance**

### **REMICADE® (infliximab) : modification des indications et renforcement des contre-indications et mises en gardes**

L'infliximab est un anticorps monoclonal qui se lie avec une grande affinité au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ). REMICADE®, commercialisé en France depuis janvier 2000, est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn et de la polyarthrite rhumatoïde. Les données de suivi de REMICADE® ont conduit l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) à préciser les indications dans la maladie de Crohn, et à renforcer les contre-indications et les mises en garde de REMICADE®.

REMICADE® est dorénavant indiqué dans (modifications en italiques) :

- le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu, malgré un traitement approprié et bien conduit, à un corticoïde et un immunosuppresseur, *ou chez lesquels un traitement par corticoïde et immunosuppresseur est contre-indiqué ou non toléré* ;
- le traitement de la maladie de Crohn fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel (*comprenant antibiothérapie, drainage et thérapie immunosuppressive*).

L'indication de REMICADE® dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'a pas été modifiée.

REMICADE® est dorénavant contre-indiqué chez :

- les patients présentant une tuberculose active. Une tuberculose doit être recherchée avant, pendant et après un traitement par REMICADE®. Si une tuberculose latente est diagnostiquée, un traitement prophylactique anti-tuberculeux doit être instauré avant le début du traitement\*. Les patients sous traitement doivent être informés de la nécessité de consulter en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose pendant ou après un traitement par REMICADE®
- les patients présentant une insuffisance cardiaque (IC) modérée à sévère (classes III-IV de la classification de la New York Heart Association : NYHA). La fonction cardiaque des patients présentant une IC légère (classes I et II de la NYHA) doit être étroitement surveillée.

Une carte destinée aux patients, contenant notamment des informations sur la sécurité d'emploi de REMICADE®, a été mise en place et devra être remise à chaque patient lors de l'instauration du traitement (communiqué disponible sur le site [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr))

\* *Les recommandations nationales concernant le dépistage et la prise en charge de la tuberculose chez les patients traités par REMICADE® viennent d'être adressées aux prescripteurs et sont*

### **Kava et atteintes hépatiques**

Le kava (kava-kava, kawa-kawa, Piper methysticum) est une plante médicinale originaire des îles du sud du Pacifique, réputée pour ses propriétés sédative et hypnotique.

L'Afssaps a été informée d'une trentaine de cas d'atteinte hépatique survenus en Allemagne et en Suisse chez des personnes ayant consommé des produits à base de kava. Un patient est décédé et 4 autres ont fait l'objet d'une transplantation hépatique. En conséquence, le 8 janvier 2002, l'Afssaps a suspendu la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques des produits et préparations contenant du kava, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions supérieures ou égales à 5CH. L'Afssaps recommande aux patients de ne plus consommer les produits concernés par la suspension. (communiqué du 9 janvier 2002 disponible sur le site de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).)

## Pharmacovigilance suite de la page 3...

### **ZYBAN® (bupropion) : sevrage tabagique et sécurité d'emploi**

ZYBAN® (bupropion ou amfébutamone) est commercialisé en France depuis le 17 septembre 2001 dans l'indication "aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez l'adulte présentant une dépendance à la nicotine". Ce produit est disponible uniquement sur prescription médicale dans le respect strict des contre-indications et précautions d'emploi telles qu'elles sont définies dans l'autorisation de mise sur le marché.

L'Afssaps a mis en place un suivi national de pharmacovigilance du médicament depuis sa mise sur le marché, qui montre qu'en France, au cours du dernier trimestre 2001, environ 130 000 patients ont bénéficié d'une prescription. Pendant cette période, environ 300 notifications d'effets indésirables ont été rapportées. Il s'agit principalement de réactions cutanées ou allergiques, de troubles neuropsychiatriques (insomnie, angoisse ou dépression), de troubles neurologiques (vertiges, céphalées) et quelques cas de convulsions. Des effets cardio-vasculaires ont été également observés, dont deux décès (infarctus du myocarde, et rupture d'anévrisme chez un patient hypertendu).

L'analyse du profil de sécurité d'emploi ne met pas en évidence d'effets indésirables inattendus nécessitant la prise de mesures complémentaires. Cependant, la récente mise sur le marché de ZYBAN® ne permet pas d'établir un bilan précis des conditions d'utilisation et des résultats du sevrage tabagique en France. Néanmoins, une procédure d'arbitrage communautaire par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP), destinée à réévaluer le rapport bénéfice/risque de cette spécialité dans l'indication du sevrage tabagique vient de débiter à la demande des autorités sanitaires allemandes. L'Afssaps reste vigilante et poursuit la surveillance de ce médicament en s'appuyant sur ses réseaux de vigilance (centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances (CEIP) auxquels les médecins, chirurgiens-dentistes, pharmaciens ou sages-femmes ont l'obligation de signaler immédiatement tout effet indésirable grave ou inattendu et tout cas de pharmacodépendance ou d'abus grave.

### **Veille Toxicologique**

Récemment la FDA a adopté des règles rigoureuses concernant la concentration maximale admise d'aluminium dans les spécialités pharmaceutiques utilisées par voie parentérale toutes indications et champs d'application confondus.

De plus la concentration d'aluminium dans les produits finis devra être indiquée sur l'étiquette du produit. La FDA a fixé la concentration maximale admissible à 25 mcg/l. Cette réglementation a été publiée au " Federal Register " du 26 janvier 2000, cependant sa mise en application a été reportée en janvier 2003 au regard des problèmes posés par la modification de l'étiquetage.

En Europe, la seule réglementation concerne l'aluminium dans les bains de dialyse, qui ne doivent pas contenir plus de 10 mcg/l.

Le Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) étudie la possibilité de mise en place d'une réglementation équivalente sur les territoires de l'Union. Actuellement, ce métal fait l'objet d'une évaluation toxicologique... l'aluminium serait suspecté par certains d'être associé à la survenue de complications neurologiques à type de démence dégénérative.

### **Dernière Minute !**

#### **Rappel de lots de Ventoline® 100 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

Suite à un incident sur une chaîne de production, entraînant une hétérogénéité de la quantité du principe actif (salbutamol) supérieure ou inférieure à celle habituellement autorisée sur une quinzaine de lots de flacons doseurs, un rappel de certains lots de Ventoline® 100 microgrammes a été effectué à titre de précaution.

Le communiqué de presse et la décision de rappel des lots concernés de Ventoline® 100 microgrammes sont disponibles sur le site de l'Agence [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

#### **Kits d'aphérèse Haemonetics**

9 cas de fuites au niveau de la soudure du haut de la poche de recueil des plaquettes ont été constatés sur des kits d'aphérèse plaquettaire de la société Haemonetics. Les lots en cause sont : pour le dispositif 994 PF, les lots XX01090, XX01093, XX01096, XX01100, pour le dispositif 894 FP le lot VV01246 et pour le dispositif 994 FFP les lots VV01166 et RR01095. Le fabricant a procédé à la suspension des lots en cause en accord avec l'Afssaps. De plus il a été demandé aux correspondants d'hémovigilance de l'EFS et aux coordonnateurs régionaux d'hémovigilance d'être particulièrement attentifs aux incidents qui pourraient être signalés chez des patients transfusés avec des plaquettes préparées sur les kits d'aphérèse concernés, et, si c'est le cas, de les déclarer selon les modalités de déclaration des incidents pouvant impliquer d'autres receveurs.