

Edito

Depuis avril 2001, toutes les alertes sont publiées sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr) en même temps qu'elles sont adressées aux professionnels de santé par les systèmes d'alerte " officiels " basés sur une transmission par télécopie. En 2001, 130 alertes concernant différents produits de santé ont été diffusées sur le site Internet. Chacune de ces alertes a été consultée en moyenne : 1100 fois.

D'autres informations de sécurité sanitaire moins urgentes, mais également destinées à renforcer et promouvoir la prévention et la meilleure utilisation des produits de santé sont diffusées via le site Internet : les avis de la commission de la transparence, la liste des médicaments en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), la liste des lecteurs de glycémie enregistrés à l'Afssaps, des dossiers sur des points particuliers comme les médicaments anticoagulants, les héparines de bas poids moléculaire, les prothèses mammaires implantables, l'encéphalopathie spongiforme bovine et les produits de santé ou encore les bulletins de vigilances dont les 4 derniers numéros ont été téléchargés 3000 fois chacun.

Des informations plus conjoncturelles sont également disponibles. Elles répondent à des interrogations ponctuelles des internautes, souvent en rapport direct avec l'actualité : les données sur la DHEA, sur la vaccination anti méningococcique, les fiches de prise en charge thérapeutique du plan bio-terrorisme (biotox). Ces dernières ont été téléchargées plus de 10 000 fois chacune.

Le site Internet est devenu un outil efficace de diffusion de l'information élaborée par l'Afssaps. Il permet la mise à disposition quasi immédiate d'informations accessibles par plusieurs millions

de personnes et facile à mettre à jour.

Des progrès restent à faire. Certains documents ne sont pas encore disponibles en ligne, de même une information structurée sous forme de bases de données fait encore défaut. Les parties destinées au public restent insuffisamment développées. Les rubriques concernant les vigilances restent pour certaines à créer.

Pour combler ces lacunes, des projets sont en cours. Au-delà des moyens qu'ils demandent, ils impliquent souvent des modifications de certains modes de fonctionnement de l'Agence ce qui nécessite du temps. Par contre de nombreuses conditions pour qu'ils aboutissent rapidement sont réunies. Il existe notamment une réelle volonté de développer Internet de la part des différentes unités opérationnelles de l'Afssaps mais également de la direction générale. L'évolution des chiffres de fréquentation du site Internet est également de bon augure. Ces deux dernières années la fréquentation du site Internet a été multipliée par 5 et 3000 personnes le visitent quotidiennement.

Les analyses portant sur Internet et sur les technologies de l'information les décrivent fréquemment comme des outils mais également comme des leviers de modernisation des institutions. Si l'Afssaps est en bonne voie pour maîtriser l'outil Internet, son utilisation comme moyen d'évolution et de modernisation fait partie des enjeux stratégiques, notamment pour les vigilances qui nécessite un travail en réseau avec une circulation rapide de l'information entre des acteurs de plus en plus nombreux au niveau national mais aussi international.

Laurent FLEURY
Responsable de la cellule Internet

Hémovigilance

Un microbe bien caché !

Un incident transfusionnel grave avec décès du patient dans un tableau de choc septique a été rapporté. L'examen du produit transfusé (un concentré de plaquettes d'aphérèse âgé de 4 jours) et l'hémoculture du patient mettent en évidence un staphylocoque doré identique. Le donneur ne présentait lors du don aucune symptomatologie infectieuse, clinique ou biologique. Il en est de même lors de la reconvoque du donneur pour contrôle mais une hémoculture (quasi fortuite!) retrouve le même staphylocoque doré. Une enquête approfondie chez le donneur ne retrouvera aucun foyer infectieux profond et le seul facteur possible est l'existence d'antécédents de furoncles cutanés, sans qu'aucun ne soit apparu dans les jours précédant le don. Ce cas illustre la très grande difficulté de dépistage des donneurs ayant des bactériémies asymptomatiques, la nécessité d'un entretien médical soigneux, mais aussi le rôle possible de la conservation prolongée des concentrés de plaquettes. L'inactivation chimique des micro-organismes pourra représenter une réponse à ce risque encore mal maîtrisé.

Réactovigilance

Arrêt de commercialisation des réactifs CMV TA Microplate EIA (Bio-Rad) et Captia CMV-TA (Biodis)

Il s'agit d'un seul et même réactif pour la détection des anticorps totaux anti-CMV commercialisé sous deux noms différents et utilisé par l'Etablissement Français du Sang (EFS).

Suite à deux signalements consécutifs de l'EFS relatifs à une défaillance de la sensibilité et de la spécificité de ce réactif, l'Afssaps a demandé aux deux distributeurs de cesser la commercialisation de ce produit dans l'attente des résultats définitifs de la réévaluation en cours par l'Afssaps de tous les réactifs pour la détection des anticorps anti-CMV de type IgG et totaux.

Cette étude permettra d'objectiver les moindres performances de ce réactif par rapport à ceux disponibles sur le marché.

Cosmétovigilance

Substances antifongiques et réglementation

Actuellement, les substances antifongiques ne sont pas réglementées dans la directive cosmétique et sont largement utilisées dans certains produits cosmétiques, comme les shampooings anti-pelliculaires.

Le risque potentiel lié à l'utilisation de ces substances concerne principalement les antifongiques azolés qui induiraient à terme des résistances directes ou croisées.

En effet, dès lors qu'une résistance à une de ces substances azolées est observée, l'émergence de résistances aux autres substances de la même famille a également tendance à se développer.

Par conséquent, l'utilisation large de produits cosmétiques contenant des molécules antifongiques comme le kétoconazole ou clotrimazole, présentes également dans plusieurs spécialités pharmaceutiques, peut être susceptible d'entraîner la dissémination de souches résistantes à ces agents antifongiques.

Compte tenu de l'ensemble de ces données et du fait que les antifongiques azolés représentent un arsenal thérapeutique de choix dans le traitement des candidoses et autres mycoses, la commission de cosmétologie serait favorable à une réglementation de l'ensemble de la famille des azolés dans le cadre d'un usage cosmétique.

Dans cette optique, un dossier sera transmis au niveau européen.

Pharmacodépendance

Information S.I.N.T.E.S. : première identification du dextrométhorphan

Le dispositif S.I.N.T.E.S (Système d'identification national des toxiques et substances), système d'alerte rapide relatif à l'apparition de nouvelles drogues de synthèse, piloté par l'O.F.D.T (Observatoire français des drogues et des toxicomanies), vient d'identifier un "nouveau" produit circulant dans les milieux festifs : le dextrométhorphan.

Les gélules, dont la fabrication semble commune, montrent, après analyse toxicologique, la présence, inconnue par le consommateur, de dextrométhorphan en association avec de "l'ecstasy". Elles sont d'ailleurs vendues pour cette dernière substance. Les effets recherchés sont principalement l'excitation ou "speed" et l'euphorie, l'effet notifié de la consommation de ce produit est "speed".

Le dextrométhorphan, présent dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques, est un agent antitussif, dérivé morphinique, qui n'exerce pas d'action sur le centre respiratoire à doses thérapeutiques. En revanche, à forte dose, il peut entraîner une dépression respiratoire.

La conduite à tenir devant une intoxication au dextrométhor-

phan est celle d'un surdosage en opiacés. L'association avec d'autres substances peut être fatale, notamment les antidépresseurs (IMAO).

Ce produit est chimiquement proche de la codéine mais ne possède ni ses propriétés analgésiques, ni ses propriétés calmantes. La demi-vie plasmatique du dextrométhorphan est d'environ onze heures. Son métabolite, le dextrorphan a un effet proche de la phencyclidine avec notamment un effet dissociatif ; ce qui en fait un produit au potentiel d'abus comparable mais à un degré moindre.

Deux cas d'intoxications, rapportés dans la littérature, ont provoqué le décès des consommateurs.

Pharmacovigilance

NEXEN (Nimesulide)

Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), commercialisé en France depuis le 1er mars 1998 dans la seule indication : "traitement symptomatique des arthroses douloureuses et invalidantes".

En raison de la notification, depuis sa commercialisation le 1er janvier 1998, de cas d'atteintes hépatiques dont certaines ayant conduit à des décès, les autorités sanitaires finlandaises puis espagnoles ont suspendu la commercialisation de ce produit.

En France, une trentaine de cas d'atteintes hépatiques surtout cytolytiques ont été notifiés, le plus souvent d'évolution favorable. 6 cas d'hépatites sévères dont 1 transplantation et 2 décès sont signalés. Dans ces 3 derniers cas, l'imputabilité du nimésulide, sans pouvoir être écartée, est douteuse.

La situation française actuelle ne paraît pas différente de celle d'avril 1999 et l'hépatotoxicité du nimésulide semble du même niveau que d'autres AINS tels que le sulindac et le diclofénac. L'Afssaps, en lien avec les autorités sanitaires européennes concernées, conduit une réévaluation du bénéfice-risque du nimésulide.

Deux communiqués de presse disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr

Point d'information sur la pharmacovigilance des vaccins contre l'hépatite B

Les résultats d'une étude épidémiologique, présentés récemment par une équipe de l'école de l'Université de Berkeley suggéreraient un lien éventuel entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de leucémie chez des enfants, âgés de 0 à 14 ans dans le nord de la Californie entre 1995 et 1999.

Le recensement et l'évaluation des cas de leucémie notifiés en France sont en cours ainsi que l'examen du protocole de cette étude. Les données sont encore trop préliminaires pour justifier d'une quelconque mesure à ce stade.

Communiqué de presse disponible sur le site internet www.afssaps.sante.fr

Risques hémorragiques liés à la prescription des héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Dans le cadre du programme d'évaluation du risque iatrogène, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) fait un point sur les risques hémorragiques liés à la prescription des héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

La prescription des HBPM s'accompagne d'un risque hémorragique, une des premières causes d'hospitalisation, essentiellement observé dans le cadre d'un non respect des modalités thérapeutiques conseillées dans l'AMM.

L'Afssaps a fait une communication en mars 2002 pour sensibiliser les prescripteurs.

L'ensemble des documents ainsi que les principales informations à connaître avant de prescrire un traitement par HBPM sont consultables sur le site Internet www.afssaps.sante.fr

SIBUTRAL® (Sibutramine), Suspension de l'autorisation de mise sur le marché en Italie

SIBUTRAL® (sibutramine) est un agent anti-obésité, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine, autorisé en France depuis le 13 juin 2001.

En raison du signalement de cas d'effets indésirables dont 7 graves et 2 ayant entraîné un décès, les autorités italiennes ont décidé de suspendre la commercialisation de la sibutramine le 7 mars 2002.

En France, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place depuis juillet 2001. Au 15 février 2002, 99 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 10 graves. Aucun décès n'a été signalé. Les effets indésirables rapportés sont des effets connus (angor, tachycardie) et mentionnés dans l'autorisation de mise sur le marché.

Le comité des spécialités pharmaceutiques a initié une réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen qui devrait aboutir au début de l'été.

Les recommandations de prescription de l'Afssaps ont été diffusées lors d'un communiqué de presse consultable sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr

HERCEPTIN® (trastuzumab)

L'Herceptin® (trastuzumab) est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de la protéine HER-2.

Ce médicament a été autorisé dans l'Union européenne le 28 août 2000 selon une procédure centralisée et est indiqué soit en monothérapie chez les patients ayant déjà reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, soit en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

Les données récentes recueillies aux cours des essais cliniques et après la commercialisation d'Herceptin® ont conduit l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) à modifier le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Herceptin en intégrant de nouvelles informations relatives à la cardiotoxicité, la pharmacocinétique et les effets pulmonaires.

En conséquence, tous les patients actuellement traités ainsi que ceux susceptibles d'être traités par Herceptin® doivent bénéficier d'une surveillance attentive de la fonction cardiaque.

Les dernières informations disponibles concernant la pharmacocinétique d'Herceptin® montrent que la demi-vie du produit est de 28,5 jours (au lieu de 5 jours dans les études initiales). Le trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement. De ce fait, les patients recevant des anthracyclines pendant cette période peuvent être exposés à un risque accru de cardiotoxicité.

Enfin, de rares effets pulmonaires graves, tels qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un infiltrat pulmonaire, un épanchement pleural et un œdème aigu du poumon peuvent survenir lors de la perfusion, mais également de façon retardée.

Une lettre d'information destinée aux professionnels de santé (oncologues, radiothérapeutes, pharmaciens hospitaliers, centres régionaux de pharmacovigilance) reprenant les modifications apportées au RCP d'Herceptin® a été diffusée le 17 mai 2002 par les laboratoires ROCHE.

Accidents

Cas de contamination de patients par *Pseudomonas cepacia*

A la suite de l'observation de plusieurs cas de contamination de patients par un germe opportuniste (*Pseudomonas cepacia*) qui a pu être isolé entre la capsule de flip off et le bouchon d'un flacon de médicament destiné à la voie parentérale, les laboratoires Baxter ont procédé, en accord avec l'Afssaps demandant aux établissements de santé, de procéder à la mise en quarantaine de lots des trois spécialités suivantes :

CLINOLEIC émulsion pour perfusion à 20%
flacon de 100 ml : tous les lots jusqu'au lot 0200039 inclus (péremption 07/2003)

flacon de 250 ml : tous les lots jusqu'au lot 0200011 inclus (péremption 07/2003)

flacon de 500 ml : tous les lots jusqu'au lot 0200466 inclus (péremption 09/2003)

IVELIP émulsion pour perfusion à 10%
flacon de 500 ml : tous les lots jusqu'au lot 0101725 inclus (péremption 05/2003)

IVELIP émulsion pour perfusion à 20%
flacon de 100 ml : tous les lots jusqu'au lot 0200224 inclus (péremption 08/2003)

Accidents

suite de la page 3...

flacon de 250 ml : tous les lots jusqu'au lot 0200017 inclus (péremption 07/2003) et le lot 0200419 (péremption 09/2003)
flacon de 500 ml : tous les lots jusqu'au lot 0200475 inclus (péremption 09/2003)

flacon de 1000 ml : tous les lots jusqu'au lot 0200390 inclus (péremption 09/2003)

Toutefois, en l'absence d'alternative thérapeutique notamment liée à la non maîtrise des possibilités de mélanges des solutions pour nutrition parentérale pouvant conduire à des situations cliniques pour lesquelles le pronostic vital d'un patient est en jeu ou l'état des patients peut-être aggravé, il pourra être dérogé par les établissements de santé de façon exceptionnelle à cette décision de quarantaine. Dans ce cas, l'utilisation dérogatoire des spécialités mises en quarantaine devra être réservée aux seuls flacons dont les bouchons ne présentent pas d'humidité résiduelle et respectera les règles strictes de désinfection des bouchons selon le protocole suivant :

1. se laver/désinfecter les mains
 2. Retirer le "flipp off" protégeant le bouchon
 3. Humidifier un tampon stérile/tamponner avec de l'alcool à 70 % ou de la chlorhexidine à 0,5 % dans de l'alcool à 70 %
 4. Essuyer toute la surface du bouchon
 5. Laisser sécher - cela se produit presque instantanément
- Répéter les phases 3 à 5 de la procédure juste avant utilisation.

Lorsque les Laboratoires BAXTER seront en mesure de pouvoir livrer de nouveaux lots de ces trois spécialités fabriquées selon de nouvelles modalités de fabrication, vous serez informés alors d'un retrait de tous les lots des trois spécialités précédemment cités et mis en quarantaine.

Matéiovigilance

Récapitulatif des alertes relatives aux bronchoscopes BF 40, BF 160 et BF 240 de la société Olympus

Une défectuosité de certains bronchoscopes de la marque Olympus séries BF 40, BF 240 et BF 160 a été constatée aux Etats-Unis.

Quelques cas d'infection respiratoire bactérienne qui pourraient être en rapport avec cette défectuosité (désolidarisation de l'une des pièces de certains bronchoscopes de la marque Olympus) ont été rapportés aux Etats-Unis. La désolidarisation de cette pièce a été identifiée sur des bronchoscopes de cette marque en France.

Ce bulletin est également disponible sur le site de l'Afssaps :
www.afssaps.sante.fr

Chronologie d'événements

13 mars 2002 : la société Olympus diffuse, à la demande de l'Afssaps, un message d'alerte demandant aux établissements de santé de vérifier la conformité de leurs bronchoscopes séries BF 40, BF 240 et BF 160 et d'en arrêter à titre de précaution l'utilisation en cas de détection d'anomalie. La société Olympus entreprend une modification de tous les endoscopes bronchiques mis sur le marché.

22 mars 2002 : la DGS et l'Afssaps demandent aux médecins des établissements de santé d'informer les patients, ayant subi une bronchoscopie au cours du mois précédent avec un bronchoscope non conforme, du risque possible de survenue d'une infection respiratoire. L'alerte précise les actions à entreprendre par les médecins, les laboratoires de bactériologie et le CLIN des établissements effectuant ce type d'endoscopie.

27 mars 2002 : un communiqué de presse de l'Afssaps recommande par précaution, aux personnes ayant récemment subi une bronchoscopie et présentant des symptômes tels que fièvre, toux, gêne respiratoire, de prendre contact avec leur médecin traitant.

28 mars 2002 : une réunion sur l'analyse du risque de contamination et sur la stratégie éventuelle à adopter vis-à-vis de la population exposée à ce risque, est organisée en urgence à l'Afssaps, en présence d'un groupe d'experts, de la DGS et de l'InVs. La principale conclusion porte sur la réalisation dans les meilleurs délais d'une enquête épidémiologique pour rechercher des infections cliniques aiguës, l'évaluation des autres risques se poursuivant parallèlement. Cette enquête mise en œuvre par l'InVS avec les C-CLIN a été annoncée par une lettre DGS/DHOS du 15 avril 2002.

A la suite des modifications effectuées par la société Olympus sur ses bronchoscopes, 4 cas de déconnexion de la tubulure d'irrigation du canal à biopsie reliant l'endoscope au lave-endoscope surviennent en Allemagne, lors de la désinfection de bronchoscopes modifiés sur des automates de lavage-désinfection Olympus. Cette déconnexion n'est pas systématiquement détectée par l'automate qui ne déclenche pas forcément de message d'alarme et peut, malgré l'anomalie, délivrer un ticket de conformité du traitement. Ce type de déconnexion pouvant se produire sur d'autres types d'automates de lavage-désinfection, l'Afssaps demande, par message le 5 avril 2002, aux correspondants locaux de matéiovigilance de prendre contact avec leur fabricant d'automate de lavage-désinfection utilisé pour le traitement des bronchoscopes Olympus, afin qu'ils s'assurent que la tubulure d'irrigation existante reste compatible avec la nouvelle pièce du bronchoscope modifié, et que cette tubulure permet une parfaite connexion entre l'endoscope et l'automate.

12 avril 2001 : la société Olympus demande, en accord avec l'Afssaps, aux utilisateurs d'automates de type ETD, ETD2, ETD 2 plus et mini ETD, de vérifier l'efficacité de la connexion et de ne pas utiliser les bronchoscopes modifiés en cas de non efficacité de cette connexion puisque dans ces circonstances, un traitement correct de l'endoscope ne peut être totalement assuré.

L'ensemble des messages adressés par fax aux établissements de santé, émanant de l'Afssaps ou des fabricants sous contrôle de l'Afssaps, sont disponibles sur le site internet www.afssaps.sante.fr, rubrique " sécurité sanitaire et vigilances ", sous-rubrique " matéiovigilance / les mesures de sécurité sanitaire " ou sous-rubrique " les alertes sanitaires "