

A vos Emails !

Le Comité de coordination des vigilances de l'AFSSAPS a initié l'élaboration d'un glossaire des vigilances sanitaires englobant les termes les plus usités en vigilances. L'objectif est de proposer aux notificateurs un répertoire unique de définitions en essayant qu'elles soient le plus souvent possible consensuelles pour l'ensemble des réseaux de vigilances. Il s'agit de se donner les moyens d'être didactique et compris des professionnels de santé pour une meilleure adhésion afin d'améliorer le recueil, le contenu et la transversalité de l'information.

Tous les termes "clefs" identifiés par le groupe ont fait l'objet d'un travail de compilation de définitions à partir de diverses sources (lois, décrets, arrêtés, directives techniques, bonnes pratiques, dictionnaires généraux, dictionnaires spécialisés, revues spécialisées, sites Internet etc.). Il est apparu rapidement qu'un consensus était difficile à obtenir... Aussi lorsqu'il n'a pas été possible de s'entendre sur une définition commune notamment en raison de divergence dans l'interprétation des

termes, des outils méthodologiques, les spécificités ont été déclinées pour chaque vigilance.

Les réseaux de vigilances ont été consultés sous la responsabilité de chaque responsable de vigilance. Ont ainsi participé à ce travail le Comité technique de pharmacovigilance, les CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance), les CEIP (centres d'évaluation et d'information de la pharmacodépendance), les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et les experts du Groupe de travail sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques pour la cosmétovigilance.

A ce jour, une dizaine de définitions ont été validées. Soixante-dix autres sont encore en cours d'approbation.

Nous vous proposons aujourd'hui quelques définitions pour commentaires. Nous vous remercions de transmettre toutes observations à Anne Castot anne.castot@afssaps.sante.fr ou Henriette Chaibriant, henriette.chaibriant@afssaps.sante.fr

Glossaire - définitions

Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue, survenant chez un sujet utilisant un produit de santé susceptible d'être attribué à ce dernier et se produisant dans les conditions normales d'emploi chez l'homme ou lors d'un mésusage du produit.

F COSMÉTOVIGILANCE

Réaction nocive, non recherchée se produisant dans les conditions normales d'emploi chez l'homme ou lors de l'utilisation ou d'un mésusage d'un produit cosmétique.

F ESSAI CLINIQUE

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée. Directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'applica-

tion de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, article 2 n).

F HÉMOVIGILANCE

Réaction nocive et non voulue survenant chez un receveur auquel il a été administré un produit sanguin labile.

F PHARMACODÉPENDANCE

Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui consti-

tuent des problèmes de santé publique. Article R. 5219-1 du code de la santé publique.

F PHARMACOVIGILANCE

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

A noter, cette définition sera intégrée très prochainement dans le code de la santé publique suite à la transposition de la Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives

Effet indésirable grave

Effet indésirable pouvant entraîner la mort, ou susceptible de mettre la vie ou la sécurité en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité ou une hospitalisation de la ou des personnes exposées au produit de santé en question.

F COSMÉTOVIGILANCE

Tout effet indésirable qui a entraîné :
- au moins une intervention médicale ;
- ou une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une hospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital immédiat ou un décès.

F ESSAIS CLINIQUES

On parle soit d'effet indésirable grave ou événement indésirable grave : événement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une

hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales. Directive 2001/20/CE du parlement européen et du Conseil 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, Article 2 o).

F HÉMOVIGILANCE

Le terme de gravité en hémovigilance est défini par la directive technique n° 1 du 14

juin 1994 relative au contenu et aux modalités de transmission de la fiche d'incident transfusionnel (prise en application du décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance) :

- 0 aucun signe ;
- 1 signes immédiats sans risque vital et complet rétablissement (absence de danger pour la vie du patient) ;
- 2 morbidité à long terme pour le patient ;
- 3 signe immédiat avec risque vital ;
- 4 décès du patient.

F PHARMACOVIGILANCE

Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une

invalidité ou une incapacité importante ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

A noter, cette définition sera intégrée très prochainement dans le code de la santé publique suite à la transposition de la directive citée précédemment (Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques).

Effet indésirable grave

Effet indésirable dont la nature ou la gravité ne correspond pas aux informations et connaissances relative au produit.

F COSMÉTOVIGILANCE

Tout effet non désiré mais connu et prévisible d'après les connaissances scientifiques des ingrédients qui composent le produit cosmétique fini.

F ESSAIS CLINIQUES

Effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des

caractéristiques du produit. Article 2 p) Directive 2001/20/CE du parlement européen et du Conseil 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

F HÉMOVIGILANCE

Un effet inattendu comme une réaction imprévue liée à l'administration d'un produit sanguin labile.

F PHARMACOVIGILANCE

Un effet indésirable dont la nature, la sévé-

rité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128.

A noter, cette définition sera intégrée très prochainement dans le code de la santé publique suite à la transposition de la directive citée précédemment la Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Cosmétovigilance

Phtalates et produits cosmétiques

Dans les produits cosmétiques, les phtalates sont utilisés comme plastifiants dans les conditionnements primaires souples et comme solvant, dénaturant ou agent fil-mogène dans les produits eux-mêmes.

Les résultats d'une étude intitulée " PAS TROP BELLE : Phalates, produits de beauté et FDA ", effectuée pour le compte d'associations américaines de défense de l'environnement, identifient cinq types de phtalates, à des degrés de concentration différents, dans 52 sur 72 produits cosmétiques testés (déodorants, parfums, gels et sprays coiffants et produits pour le corps).

Il s'agit du Butylbenzylphtalate (BBzP - 0.0046 %), Dibutylphtalate (DBP- 0.008 % à 5 %), Diéthylhexylphtalate (DEHP- 0.0025

%), Diéthylphtalate (DEP- 2.8 %), Diméthylphtalate (DMP- 0.0033 %). Selon les conclusions de l'étude, ces phtalates auraient des effets toxiques sur la reproduction.

La commission de cosmétologie du 12 septembre 2002 a procédé à l'évaluation toxicologique de ces 5 phtalates. Sous réserve de l'approbation de ces conclusions à la réunion prochaine, les conclusions ont été les suivantes :

- interdiction du DEHP dans les produits cosmétiques (sauf impuretés tolérées),
- concentration maximale autorisée du DEP à 15% pour les produits susceptibles d'être appliqués sur le corps et le visage (sauf exception des parfums),

- restriction d'utilisation du DBP et BBzP uniquement dans les vernis à ongles (toutes autres applications cosmétiques étant exclues).

A cet égard, une requête sera effectuée auprès de la Commission Européenne afin de proposer la réglementation de l'utilisation de ces phtalates dans les produits cosmétiques.

Par ailleurs, une étude collaborative Industrie/Afssaps est en cours de réalisation et concerne le contrôle en laboratoire sur la base d'un protocole validé de produits cosmétiques finis prélevés sur le marché afin de vérifier les teneurs en DEHP et DEP susceptibles d'être retrouvées.

Pharmacovigilance

SABRIL® (vigabatrin) : rappel sur l'importance de la surveillance des champs visuels et diffusion d'une carte patient

Des cas de rétrécissements du champ visuel sont observés chez environ un tiers des

patients traités par SABRIL® (vigabatrin), antiépileptique disponible depuis 1990 indiqué dans :

- le traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, en association avec un autre traitement antiépileptique, lorsque toutes les

autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées.

- le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).

Ce sont des atteintes périphériques, bilatérales et concentriques de la rétine, débutant

dans le champ nasal et, de ce fait, souvent asymptomatiques.

Ces rétrécissements seraient irréversibles selon les données actuelles, même après l'arrêt du SABRIL®.

Une information sur le risque de survenue de rétrécissements du champ visuel et sur la nécessité d'effectuer systématiquement des

explorations régulières du champ visuel a été ajoutée dans le résumé des caractéristiques de SABRIL® et une première lettre d'information adressée aux prescripteurs a été diffusée par le laboratoire en 1999.

Aujourd'hui, une nouvelle lettre d'information destinée aux prescripteurs est diffusée afin de rappeler la nécessité d'une surveillance

ophtalmologique périodique à l'aide d'une méthode appropriée (périmétrie statique) et d'introduire une carte patient destinée à faciliter le suivi de ces explorations (documents disponibles sur le site de l'Afssaps).

Millepertuis et irinotecan : nouvelle interaction médicamenteuse selon une étude néerlandaise

Le millepertuis (*Hypericum perforatum* ou St John's wort) est une plante médicinale disponible en officine.

Il entre depuis peu dans la composition de médicaments de phytothérapie autorisés par l'Afssaps dans les manifestations dépressives légères et transitoires.

En août 2002, une équipe néerlandaise a publié les résultats d'une étude portant sur 5 patients traités par irinotecan IV (350 mg/m²

toutes les 3 semaines), associé ou pas à du millepertuis par voie orale (300 mg, 3 fois par jour durant 18 jours)*.

Les chercheurs ont montré que les taux plasmatiques du métabolite actif de l'irinotecan, substrat du cytochrome P450, étaient diminués de 42% chez les patients recevant l'association irinotecan-millepertuis, ceci impliquant une baisse de l'efficacité de l'anticancéreux.

L'effet inducteur enzymatique du cytochrome P450 par le millepertuis est connu. Le risque d'interaction médicamenteuse existant entre le millepertuis et d'autres médicaments

métabolisés par ce cytochrome (digoxine, théophylline, anti-vitamines K, ciclosporine, contraceptifs oraux, indinavir) a fait l'objet en mars 2000 d'une information par l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr).

L'Afssaps souhaite de nouveau attirer l'attention des cliniciens sur ce risque et leur recommande d'en informer les patients recevant un traitement médicamenteux, notamment anticancéreux.

*Mathijssen RH et al. Effect of St John's wort on irinotecan metabolism. J Natl Cancer Inst 2002 ; 94(16) : 1247-9.

PREPULSID® (cisapride) : restriction des indications thérapeutiques et modification des conditions de prescription et de surveillance

Suite à la réévaluation au niveau européen par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) en raison d'effets cardiaques rares, mais pouvant être graves, le résumé des caractéristiques du Prepulsid® a fait l'objet de modifications importantes.

F MODIFICATIONS CONCERNANT SES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Prepulsid® est réservé aux 2 indications suivantes :

- adultes : " traitement des manifestations aiguës et sévères de la gastroparésie chronique d'origine idiopathique ou diabétique prouvée, après échec des autres traitements. "

- enfants et nourrissons : " traitement du reflux gastro-oesophagien pathologique

prouvé, après échec des autres traitements, chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 36 mois. "

F MODIFICATIONS CONCERNANT SES CONDITIONS DE PRESCRIPTION : le traitement est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en gastro-entérologie, pédiatrie, endocrinologie ou médecine interne. Son renouvellement est réservé à ces mêmes spécialistes à l'hôpital et en ville. Prepulsid® ne peut être prescrit aux patients que dans le cadre d'un essai clinique (visant à réévaluer l'efficacité et la tolérance de Prepulsid® dans les indications retenues) ou du programme de suivi de la sécurité d'emploi en pratique médicale courante (PASS-REG).

Les patients inclus dans le programme de suivi de la sécurité d'emploi recevront une carte personnelle de suivi qu'ils devront présenter à tout professionnel de santé lors d'une consultation, d'une prescription médi-

cale ou de la délivrance de médicaments.

En outre, les patients actuellement traités par Prepulsid® doivent être réexaminés par un spécialiste exerçant à l'hôpital (gastro-entérologues, pédiatres, endocrinologues et internistes) afin d'évaluer si le traitement doit être poursuivi ou s'il est préférable d'en envisager un autre.

Une surveillance particulière pendant le traitement doit être effectuée chez tous les patients (électrocardiogramme et bilan électrolytique avant et pendant le traitement).

Disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr :

- communiqué de presse du 30 août 2002
- lettres aux prescripteurs (généralistes et spécialistes ORL et cardio ville et hôpital ; spécialistes en gastro-entérologie, pédiatrie, endocrinologie ou médecine interne ville et hôpital ; pharmaciens ville et hôpital)

Hémovigilance

Le paludisme post-transfusionnel, il faut encore y penser !

Le paludisme post-transfusionnel est une complication très rare de la transfusion en France, puisque le dernier cas bien documenté en France a été rapporté en 1993.

La survenue quinze jours après une transfusion chez un patient âgé d'un tableau associant un état fébrile, une thrombopénie, une insuffisance rénale et des troubles de la conscience a fait évoquer le diagnostic, rapidement confirmé par

une goutte épaisse, montrant une parasitémie supérieure à 15%.

L'évolution sera rapidement défavorable du fait de l'état général et des pathologies associées, malgré un traitement par Quinine IV.

L'origine transfusionnelle est rapidement suspectée devant l'absence de voyage récent, ou d'habitat à proximité d'un aéroport.

L'enquête permettra d'identifier a posteriori un donneur originaire d'un pays impaludé, mais résidant en France depuis plus de quatre ans,

sans aucune symptomatologie clinique connue, même ancienne.

La détection des anticorps anti-plasmodium n'est pas effectuée systématiquement dans cette situation. La recherche de parasite retrouvera un taux très faible chez ce donneur.

Une extension de la recherche des anticorps anti-plasmodium pour les donneurs originaires de régions impaludées est envisagée.

Matériorigilance

Cas de méningites bactériennes chez des patients porteurs d'implants cochléaires

Des cas de méningites bactériennes ont été récemment observés au niveau international (dont 3 en France), chez des patients porteurs d'implants cochléaires de différentes marques. L'hypothèse d'une relation entre ces méningites et la pose d'implants cochléaires a été envisagée.

Un premier message a été adressé le 19 juillet 2002 aux correspondants de matériovigilance des centres implantateurs les informant du rappel d'implants cochléaires Clarion avec positionneur de la société ADVANCED BIO-

NICS. Le même jour, l'Afssaps a émis des recommandations relatives à ces implants. Le 26 juillet 2002 les recommandations ont été étendues à tous les implants cochléaires (toutes marques).

Ces recommandations demandent aux chirurgiens ayant réalisés une implantation cochléaire d'informer leurs patients ou la famille de ceux-ci du risque de méningite, bien que cette complication infectieuse reste exceptionnelle. Il leur est également demandé de s'organiser afin de proposer aux candidats à l'implantation et aux patients implantés, les vaccinations nécessaires, à savoir contre pneumocoque chez l'adulte et

contre pneumocoque et hémophilus chez l'enfant. Enfin, il doivent conseiller à leurs patients de consulter très rapidement un médecin ORL en cas d'otalgie, de maux de tête ou de fièvre inexpliquée afin qu'une antibiothérapie soit mise en place en cas de survenue d'otite moyenne aiguë.

Un message a été adressé à la même date à l'ensemble des établissements de santé afin qu'ils soient informés des recommandations effectuées auprès des patients et afin qu'ils tiennent informés les centres implantateurs le plus rapidement possible, de la survenue d'une complication infectieuse chez les patients implantés.

Veille toxicologique

Plan biotox

Dans le cadre du plan gouvernemental BIOTOX, et sur demande du Premier ministre, le Ministère en charge de la santé responsable de son application a pris des arrêtés visant à réglementer par un régime d'autorisations spécifiques (similaire à la réglementation des stupéfiants) la détention, l'utilisation, la cession, l'importation, l'exportation et le transport de certains agents pathogènes ou toxines, considérant qu'un emploi frauduleux de ces agents serait de nature à présenter un dan-

ger pour la santé publique. Ces arrêtés adoptés sur la base de l'article L. 5132-7 (réglementation des stupéfiants) du code de la santé publique ont été publiés au Journal officiel du 26 septembre 2001 sous la référence NOR : SANP0123409A. L'application de ces arrêtés est sous la responsabilité du directeur général de Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) qui délivre les autorisations pour chaque opération.

Ainsi les laboratoires de microbiologie hospi-

taliers manipulant des souches de *bacillus anthrax*, de *yersinia pestis*, de *clostridium botulinum*, de virus responsables de fièvres hémorragiques, devront faire une demande d'autorisation de détention auprès de l'Afssaps, ouvrir un registre sur lequel sera enregistré toutes les entrées sorties du laboratoire et envoyer un état annuel des souches à Afssaps.

Pour plus d'information vous pouvez contacter M. Dominique Masset au 01.55.87.35.84 e-mail dominique.masset@afssaps.sante.fr

Pharmacodépendance

Nouvelles mesures permettant de limiter l'usage détourné de Kétamine et de Tilétamine

La kétamine a fait l'objet d'évaluations successives par le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance en raison de sa consommation à des fins festives lors de Rave-parties (voir bulletin des Vigilances n°3, septembre-octobre 2000).

Des mesures visant à limiter son usage détourné avaient été prises : la kétamine en tant que matière première avait été classée comme stupéfiant (arrêté du 8 août 1997) puis la déclaration des vols des spécialités en contenant avait été rendue obligatoire (arrêté du 16 août 2001).

Depuis, une douzaine de vols de spécialités a été déclarée à l'Afssaps : ces vols surviennent tous dans des cabinets vétérinaires, des écoles ou des grossistes en produits vétérinaires et faisaient l'objet pour la plupart d'importantes quantités dérobées.

Rappelons que les spécialités vétérinaires sont plus dosées que les médicaments humains et certainement plus faciles d'accès, les spécialités humaines étant réservées à l'usage hospitalier.

Dans le même temps, l'utilisation détournée de la tilétamine à des fins festives a été identifiée en France en février 2002. La tilétamine est le principe actif d'une seule spécialité vétérinaire. Vendue comme de la "super kétamine", elle aurait été "sniffée" par une centaine d'usagers dont une quarantaine a présenté des troubles neuropsychiques marqués par des hallucinations visuelles, des épisodes d'agitation extrême avec auto- et hétéro-agressivité. Une évacuation sanitaire a été nécessaire pour quatre personnes.

La Commission nationale des stupéfiants a donc proposé des mesures visant à limiter encore l'accès à ces produits :

- obligation du stockage sécurisé des médicaments à base de kétamine ou de tilétamine dans des armoires ou des locaux fermant à clé,

- classement de la tilétamine matière première comme stupéfiant,

- déclaration obligatoire des vols et détournements des médicaments à base de tilétamine et de kétamine.

Les mêmes mesures seront donc appliquées à ces deux substances en raison de leurs similitudes au plan de la structure chimique, des effets pharmacologiques et du potentiel d'abus et de dépendance.

Afin de sensibiliser plus particulièrement les vétérinaires, un courrier doit leur être personnellement adressé prochainement. Ce courrier figure d'ores et déjà sur les sites Internet de l'Afssaps et de l'Afssa