

Edito

Des rendez-vous vous attendent à la rentrée...

Les 27 et 28 octobre prochains se tiendront à Biarritz **les 3^{èmes} ateliers de pharmacodépendance**.

Ces ateliers sont organisés par l'unité stupéfiants et psychotropes de l'Afssaps, l'Association Française des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et Centres Correspondants (AFCEIPCC - www.centrespharmacodependance.net) et l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT - www.ofdt.fr). Des tables rondes seront notamment consacrées à la sécurité routière, médicaments et substances psychoactives ; à TREND Europe ; aux déviations d'usage des médicaments ; à l'utilisation criminelle de médicaments et autres substances. Un atelier sera dédié à ce dernier thème.

Pour toutes précisions complémentaires vous pouvez contacter le Dr Françoise Haramburu par e-mail : francoise.haramburu@pharmaco.u-bordeaux2.fr; des précisions sur les modalités pratiques seront mises en ligne prochainement sur le site www.centres-pharmacodependance.net

Autre rendez-vous à ne pas manquer, plus lointain mais à noter absolument dans votre agenda : les 27 et 28 janvier 2004 se tiendront **les 2^{èmes} journées de l'Afssaps**. Pour tout complément d'information vous pouvez contacter Henriette Chaibriant ou Isabelle Vernhes au 01.55.87.30.13 ou henriette.chaibriant@afssaps.sante.fr et isabelle.vernhes@afssaps.sante.fr

L'équipe de la coordination des vigilances de l'Afssaps et de la rédaction vous souhaite de bonnes vacances.

Cosmétovigilance

Ethers de glycol

La réflexion sur les éthers de glycol de la série E (dérivé de l'Éthylène glycol) utilisés dans les produits cosmétiques a permis à la Commission de cosmétologie de rendre un avis sur :

- l'EGPhE (Phénoxyéthanol) : il est actuellement autorisé par la réglementation européenne comme conservateur à la concentration maximale de 1% dans des produits rincés et non rincés. La marge de sécurité calculée à partir des résultats d'une étude collaborative industrie/Afssaps de passage transcutané *in vitro* et d'une étude de toxicité subchronique récente est supérieure à 100. Dans ces conditions, la Commission de cosmétologie du 6 mai 2003 s'est déclarée favorable au maintien de la concentration maximale autorisée de 1% d'EGPhE dans les produits cosmétiques.

- l'EGBE (Butoxyéthanol) : utilisé comme solvant dans les colorations capillaires, une étude du passage transcutané réalisée par l'industrie, selon un protocole approuvé par la Commission de cosmétologie, a permis de mettre en évidence une absorption significative. Afin de limiter l'exposition chez l'homme et sur la

base des données actuellement disponibles, la Commission de cosmétologie est favorable à une limitation de la concentration de l'EGBE dans les teintures capillaires à 1.3% pour les teintures non diluées avant application (coloration non oxydante) et 2.6% pour les teintures diluées au 1/2 avant application (coloration d'oxydation). Ces valeurs seront alors compatibles avec une marge de sécurité supérieure à 100. Les propositions de la Commission seront transmises au niveau européen en vue d'une modification de la réglementation actuelle.

Le DEGEE (Ethoxydiglycol) et le DEGBE (Butoxydiglycol) sont utilisés respectivement comme solvant dans des crèmes pour le corps et le visage ou dans des colorations capillaires. Des études complémentaires, en particulier de pénétration cutanée et de toxicité chronique ont été demandées pour ces deux éthers de glycol par la Commission de cosmétologie afin de fixer les concentrations maximales pouvant être autorisées dans les produits cosmétiques.

Christophe Rousselle et
Florence Lepagnol
Département des produits cosmétiques

Hémovigilance

Embolie gazeuse mortelle au cours d'une TAPO

L'unité hémovigilance a été informée de la survenue d'un décès chez un patient de 49 ans opéré en urgence pour anévrysme rompu de l'aorte abdominale. Ce patient a été transfusé massivement au cours de l'intervention, mais a également bénéficié d'une transfusion autologue péri-opératoire (TAPO), avec utilisation d'un appareil à récupération de sang.

Au cours de l'intervention, le patient a présenté une hypocapnie sévère avec dé-saturation accompagnées d'un choc, qui ont été rapportés à la survenue d'une embolie gazeuse. Malgré l'utilisation d'un caisson hyperbare, le décès est survenu du fait d'une défaillance multiviscérale à prédominance respiratoire.

Les investigations ont montré que la transfusion du sang récupéré a été effectuée sans utilisation de filtre dégazeur. Cette pratique, responsable de l'embolie gazeuse mortelle, est un non respect des recommandations clairement indiquées par le fabricant, déjà rappelées en 2001 à l'occasion d'un autre accident. Ce décès rappelle que les manipulations des appareils de TAPO sont critiques, avec en particulier des risques graves d'embolie (gazeuse, graisseuse...).

Cet accident a été déclaré à l'hémovigilance, comme le prévoit la circulaire DGS/DH/AFS N° 97/57 du 31/01/97, et a également été déclaré à la matériovigilance.

Jean-Michel Azanowsky
Unité d'hémovigilance

Mise en place du suivi national des cas de soumission chimique*

Le coup d'envoi de l'enquête mise en place par l'Afssaps sur le suivi national des cas de soumission chimique (ou usage criminel des produits psychoactifs) a été donné le 1er juillet 2003. Cette enquête a été confiée au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Paris et le recueil des cas au réseau des CEIP en collaboration avec les Centres régionaux de pharmacovigilance et les Centres anti-poisons.

Elle a pour but de recenser les cas de soumission chimique, de déterminer les substances en cause et de mieux définir les modes opératoires des agresseurs afin de diffuser au grand public et aux autorités sanitaires des messages de prévention adaptés et actualisés.

Concrètement, toute personne

suspectée d'avoir été victime de soumission chimique doit être orientée très rapidement vers un service d'urgences générales ou d'urgences médico-judiciaires où un médecin procédera à un examen clinique et un interrogatoire adapté et approfondi à l'aide d'une fiche de recueil spécifique.

Avant toute administration de médicaments, le clinicien effectuera des prélèvements biologiques (sang, urines et éventuellement cheveux) qu'il transmettra à un laboratoire habilité à réaliser ce type d'analyse, en ayant pris préalablement contact avec le biologiste afin de cibler au mieux les examens à réaliser.

Ce laboratoire devra posséder un équipement chromatographique minimum car pour la détection de nombreuses molécules impliquées dans la soumission chimique, les méthodes immunochimiques sont insuffisantes. Il devra également satisfaire au

contrôle de qualité que l'Afssaps mettra en place prochainement. Le médecin transmettra ensuite le cas au CEIP de la région dont il dépend.

Par ailleurs, le médecin qui prendra en charge la victime devra absolument encourager cette dernière à déposer plainte auprès des services de police ou de gendarmerie qui procéderont à la mise sous scellés d'une partie des prélèvements dans l'éventualité d'un procès pénal ultérieur.

Pour toute information complémentaire, le protocole de suivi sera prochainement en ligne sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr

*Administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (vols, violences volontaires) d'un produit psychoactif à l'insu d'une victime.

Nathalie Richard
Unité Stupéfiants et psychotropes

Enquête sur la consommation des plantes aux effets psychoactifs et des champignons hallucinogènes en France

Face à l'augmentation de la consommation des plantes et des champignons hallucinogènes et à l'apparition de nombreux sites Internet promouvant leur usage, une enquête nationale sur ces produits psychoactifs a été réalisée par le réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance).

Il s'agit d'une enquête rétrospective sur quatre ans (de 1999 à 2002), qui consiste à recueillir toutes les observations notifiées aux CEIP, aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Antipoison (CAP) sur les plantes aux effets psychoactifs ou les champignons hallucinogènes ainsi que sur les produits dérivés (phytothérapie, compléments alimentaires, etc.).

Les observations pour lesquelles le cannabis est la seule plante concernée, ainsi que les tentatives de suicide et les expositions accidentelles ont été exclues. Un total de 130 notifications, dont trois ont été exclues, ont

été collectées. Les résultats de cette enquête montrent que les consommateurs de ces produits sont majoritairement des hommes (83 %), avec une moyenne d'âge de 23 ans.

Les produits les plus consommés sont la stramoine (*Datura stramonium*) et les champignons hallucinogènes. Néanmoins, d'autres plantes comme le Ma Huang (*Ephedra sinica*), le guarana (*Paullinia cupana*), le kola (*Cola acuminata*), le thé vert, l'ayahuasca (*Banisteriopsis caapi*), l'iris des marais (*Acorus calamus*), la muscade (*Myristica fragans*), le kawa (*Piper methysticum*), l'aubépine (*Crataegus oxyacantha*), la laitue vireuse (*Lactuca virosa*), l'agave (*Agave americana*) et l'herbe à chat (*Nepeta cataria*) ont fait l'objet d'une à trois notifications.

La voie orale est la plus fréquente puisqu'elle représente les trois quarts des consommations.

La consommation de ces plantes ou de ces champignons hallucinogènes est dans la majorité des cas récréative (88%). Néanmoins, deux cas de soumission chimique et un cas de consommation d'ayahuasca en milieu sectaire ont été rapportés. La moitié

des cas notifiés a fait l'objet d'une hospitalisation et 20% d'entre eux, d'une consultation médicale. L'évolution clinique est inconnue dans plus d'un tiers des cas. Mais, lorsqu'elle est connue, elle est favorable dans la majorité des cas.

Néanmoins, il est à souligner la survenue de 3 décès et d'effets graves qui met en relief le problème de la toxicité aiguë de ces plantes ou de ces champignons hallucinogènes.

Au vu des résultats de cette étude, des fiches " diagnostic " et " techniques analytique " sur le datura et les champignons hallucinogènes seront rédigées par le réseau des CEIP dans le cadre de SINTES et diffusées auprès des professionnels de santé et des administrations concernées (MILDT, Ministère de la Jeunesse et des sports et Ministère de la Santé).

Enfin, une communication vers les communautés urbaines devrait être faite afin de sensibiliser le personnel des jardins publics sur ce sujet.

Catherine Messina-Gourlot
Unité Stupéfiants et psychotropes

Gels de kétoprofène et réactions de photosensibilité

Sont actuellement commercialisés en France : KETOPROFENE BIOGARAN®, KETOPROFENE GNR®, KETOPROFENE MERCK®, KETOPROFENE RPG®, KETOPROFENE TEVA®, KETUM®, PROFENID®, TOPFENA®.

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé, en rhumatologie, sous forme de gel pour ses propriétés anti-inflammatoire et antalgique.

Une enquête de pharmacovigilance a recensé en France entre septembre 1996 et août 2000 des réactions de photosensibilité (sensibilité de l'organisme à la lumière) survenues chez des patients traités par des gels de kétoprofène. Ces réactions exceptionnelles, se présentent le plus souvent sous forme d'eczéma vésiculo-bulleux qui s'étend au-delà de la zone d'application dans 80% des observations.

L'exposition solaire est un facteur déterminant puisque 75% des cas sont observés entre les mois de juin et septembre. Après arrêt d'application du gel et de l'exposition solaire, l'évolution est favorable dans 99,5% des cas.

Des antécédents de réaction allergique croisée avec les fibrates, l'acide tiaprofénique, des produits solaires ou des parfums ont été retrouvés. Quelques cas de photosensibilité sans nouvelle application du produit ont également été observés.

A la suite de cette enquête, l'Afssaps a modifié en avril 2001 les données cliniques du Résumé des Caractéristiques du Produit, de la notice et de l'étiquetage de tous les gels à base de kétoprofène.

Un pictogramme incitant les patients à se protéger du soleil et des UVA a été rajouté.

Malgré ces mesures, des réactions de photosensibilité continuent à être rapportées.

Aussi, l'Afssaps rappelle que l'instauration d'un traitement par gel de kétoprofène implique :

- pendant le traitement et les deux semaines suivant l'arrêt, de ne pas s'exposer au soleil ou aux UVA et de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement,

- de procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.

Information disponible sur le site de l'Afssaps, rubrique sécurité sanitaire, communiqués de presse.

Irène Bidault
Unité de Pharmacovigilance

PERFALGAN 10mg/ml solution pour perfusion, PERFALGAN Nourrissons et Enfants 10mg/ml solution pour perfusion

Cette gamme Perfalgan de solution de paracétamol en flacon de verre prêt à l'emploi est à disposition depuis le 26 septembre 2002 (Laboratoire UPSA). Elle a remplacé la gamme Prodafalgan de poudre de paracétamol à reconstituer qui avait donné

lieu à des eczéma de contact chez le personnel soignant.

Il est de nouveau rappelé que, comme pour toute présentation injectable en flacon de verre, il est important de respecter les étapes de préparation et d'assurer une surveillance étroite tout au long de la perfusion. Plus particulièrement lors d'une perfusion sur une voie centrale, cette surveillance doit être accrue en fin de perfusion pour

éviter tout risque d'embolie gazeuse.

Les instructions de manipulation ont été précisées et diffusées auprès des présidents de chaque comité du médicament et des pharmaciens chefs des établissements de santé.

Irène Bidault
Unité de Pharmacovigilance

Rappel sur la contre-indication des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse

Les ARA II sont indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle. Six molécules, présentes dans une vingtaine de spécialités, sont actuellement enregistrées en France : candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan.

Malgré une contre-indication clairement mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit, une quinzaine de cas d'effets indésirables graves, fœtaux ou néonataux, liés à

une exposition au delà du 1^{er} trimestre de grossesse ont été récemment rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance et/ou dans la littérature. Il s'agit d'anamnios, de morts *in utero*, d'insuffisances rénales néonatales et de morts néonatales précoces.

L'Afssaps rappelle donc aux prescripteurs et aux pharmaciens la contre-indication des ARA II à partir du 2^e trimestre de grossesse du fait de leur foetotoxicité rénale.

La découverte d'une grossesse pendant cette période doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement et à une surveillance de la fonction rénale

foetale/ néonatale. Au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser les ARAII car les données cliniques disponibles sont insuffisantes. Cependant, en cas d'exposition au 1^{er} trimestre, il n'y a pas d'argument pour inquiéter la patiente.

Par ailleurs, les patientes en âge de procréer doivent être informées de la foetotoxicité des ARA II et de la nécessité pour elles de " programmer " leurs grossesses.

Sophie Choulika
Unité de Pharmacovigilance

Veille toxicologique

Le plan VIGIPIRATE

Le gouvernement français vient de revoir la planification des moyens de protection et de lutte contre le terrorisme. Initialement prévu pour prévenir une menace terroriste nationale ou régionale, par une série de mesures et de mise en alerte de moyens dans les secteurs d'activité touchant l'ordre public le plan VIGIPIRATE a récemment fait l'objet d'une refonte prenant ainsi en compte d'une manière plus intégrée et pragmatique les plans opérationnels spécifiques à d'autres secteurs d'activité tels que PIRATOX BIOTOX PIRATOME etc. Ce plan de vigilance, de prévention, et de protection a pour objet, notamment de préciser le

rôle des autorités publiques dans sa mise en œuvre, de définir les mesures de vigilance, de prévention et de protection adaptées à l'évolution de la situation, d'activer les chaînes et les réseaux de sécurité et de défense et d'informer la population.

Avec les attentats commis le 11 septembre 2001 aux Etats-Unis, les attaques terroristes ont pris de nouvelles caractéristiques, elles sont notamment susceptibles de provoquer des destructions et désorganisations massives au-delà du niveau national.

Dans un souci d'harmonisation avec les autres états de l'Union Européenne, le nouveau plan VIGIPIRATE se décline désormais en 4 cou-

leurs, du jaune au rouge écarlate. A chaque niveau de couleur correspond une série de mesures spécifiques planifiées, prise dans chacun des secteurs d'activité socioéconomique. En fonction du niveau de couleur et de la nature de la menace terroriste, votre administration de tutelle, est à même de vous dire si vous êtes concerné ou pas par une mesure spécifique du plan.

N'hésitez donc pas à contacter votre administration de tutelle, soyons vigilants ensemble, la sécurité est l'affaire de tous.

Dominique Masset
Unité de Veille toxicologique

Réactovigilance / Pharmacovigilance

Influence du maltose sur les résultats de glycémie capillaire obtenus avec les bandelettes réactives Accu-Chek Active et Accu-Chek Sensor Comfort Pro de la société Roche Diagnostics.

Malgré la mise en garde des utilisateurs contre cette interférence liée aux traitements contenant du maltose, des incidents continuent de survenir en France comme en Europe, essentiellement chez des patients diabétiques dialysés avec des solutions de dialyse péritonéale contenant de l'icodextrine.

En effet, le métabolisme de l'icodextrine génère des taux systémiques importants de maltose qui réagit avec le système enzymatique de mesure de la glycémie capillaire utilisé par Roche dans la même proportion que le glucose.

Il existe donc un risque de surestimation de la glycémie chez ces patients diabétiques pouvant induire de graves hypoglycémies consécutives de thérapeutiques inadaptées. Au moins deux cas de comas hypoglycémiques ont été rapportés au système national de pharmacovigilance.

Dans le cadre du marquage CE, il n'existe pas pour l'heure de liste des dispositifs de surveillance de la glycémie susceptibles de présenter cette interférence.

Il convient donc d'apporter une attention particulière aux notices des bandelettes réactives pour la mesure de la glycémie capillaire présentes sur le marché, afin de connaître les limites de leur utilisation et les sources d'erreurs potentielles de résultat.

Corinne Le Denmat
Unité de Réactovigilance

Le Comité de coordination des vigilances de l'Afssaps

Coordination : Anne Castot
tél. 01.55.87.35.23 / fax. 01.55.87.35.22
mail. anne.castot@afssaps.sante.fr

Communication : Henriette Chaibriant
tél. 01.55.87.30.18 / fax. 01.55.87.30.20
henriette.chaibriant@afssaps.sante.fr

Internet : Laurent Fleury
tél. 01.55.87.30.39 / fax. 01.55.87.30.15
laurent.fleury@afssaps.sante.fr

Cosmétovigilance : Florence Lepagnol
tél. 01.55.87.41.60 / fax. 01.55.87.42.60
florence.lepagnol@afssaps.sante.fr

Dép. des alertes : Isabelle Salvetat
tél. 01.55.87.39.26 / fax. 01.55.87.39.22
isabelle.salvetat@afssaps.sante.fr

Enquêtes spéciales : Stéphane Lange
tél. 01.55.87.40.83 / fax. 01.55.87.40.82
stephane.lange@afssaps.sante.fr

Epidémiologie : Jacques Ropers
tél. 01.55.87.36.66 / fax. 01.55.87.33.10
jacques.ropers@afssaps.sante.fr

Essais cliniques : Philippe Vella
tél. 01.55.87.36.47 / fax. 01.55.87.36.42
philippe.vella@afssaps.sante.fr

Hémovigilance : Bernard David
tél. 01.55.87.35.68 / fax. 01.55.87.35.62
bernard.david@afssaps.sante.fr

Matériovigilance : Christiane Angot
tél. 01.55.87.37.04 / fax. 01.55.87.37.02
christiane.angot@afssaps.sante.fr

Pharmacovigilance : Carmen Kreft-Jais
tél. 01.55.87.35.46 / fax. 01.55.87.35.32
carmen.kreft-jais@afssaps.sante.fr

Réactovigilance : Corinne Le Denmat
tél. 01.55.87.42.81 / fax. 01.55.87.42.82
corinne ledenmat@afssaps.sante.fr

Stupéfiants et psychotropes :
Chantal Gatignol
tél. 01.55.87.35.98 / fax. 01.55.87.35.92
chantal.gatignol@afssaps.sante.fr

Veille toxicologique : Dominique Masset
tél. 01.55.87.35.84 / fax. 01.55.87.35.82
dominique.masset@afssaps.sante.fr