

Août 2002 - Bulletin n°11

Edito

A vos emails ...

L'Afssaps, par le biais du comité de coordination des vigilances a posé les bases d'une action d'information destinée notamment aux réseaux de vigilances, à l'ensemble des établissements de santé, en créant le bulletin des vigilances.

Ce bulletin créé en avril 2000 constitue un efficace vecteur pour fournir aux professionnels de santé, aux partenaires locaux des différents réseaux de l'Agence, aux usagers, aux industriels ou à toute personne le souhaitant une information de référence à la fois technique, réglementaire et méthodologique sur les principaux faits marquants, alertes de sécurité sanitaire, congrès etc. ayant trait aux vigilances des produits de santé. Dans ce bulletin sont également exposés les problèmes de vigilances en raison de leur transversalité, gravité, nouveauté ou exemplarité.

Ce bulletin souhaite mettre en avant l'actualité pour mieux vous informer afin d'essayer de circonscrire autant que possible les risques liés aux pratiques médicales et aux produits de santé. L'information et le retour d'information constituent deux pierres angulaires des vigilances sanitaires. Elle est essentielle pour augmenter

l'adhésion de tous concernant les outils de vigilances. Le bulletin des vigilances se veut didactique pour faciliter la compréhension des différents systèmes de vigilances et emporter l'adhésion de tous.

Cette information vise à renforcer la sécurité sanitaire qui constitue une première démarche de la qualité des soins.

Le bulletin des vigilances a emporté un succès qui ne s'est pas démenti depuis sa création ; il est en moyenne téléchargé entre 15.000 et 23.000 fois. Si le bulletin connaît une telle réussite, c'est grâce à vous. Nous souhaitons que vous continuiez à servir de relais auprès des professionnels de santé en leur diffusant largement le bulletin et en leur rappelant qu'ils peuvent le consulter et le télécharger sur le site Internet de l'agence (www.afssaps.sante.fr).

Nous souhaitons le faire évoluer pour mieux l'adapter à vos besoins ; aussi nous avons besoin de vos commentaires. Nous vous remercions de transmettre toutes remarques, observations, critiques utiles à :

Anne Castot
anne.castot@afssaps.sante.fr
ou Henriette Chaibriant
henriette.chaibriant@afssaps.sante.fr

Contrôle du marché

Laboratoires Fenioux : suspension de commercialisation de plusieurs produits

Les laboratoires Fenioux, établissement non pharmaceutique, commercialise par correspondance des gélules de plantes présentées comme des compléments alimentaires.

Ces gélules sont conseillées par des thérapeutes, médecins ou non, et sont expédiées directement chez les particuliers.

Une enquête, réalisée conjointement par l'Agence et la Direction départementale de la répression des fraudes, a mis en évidence qu'une quinzaine de produits commercialisés par cette entreprise sont des médicaments par fonction.

Outre que ces médicaments auraient dû faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché préalablement à leur commercialisation, il est apparu que les conditions de leur utilisation ne permettent pas de garantir leur sécurité d'emploi.

En effet :

- la constance de leur qualité n'est pas garantie
- leur circuit de vente par correspondance aboutissant directement chez le particulier s'oppose à tout suivi de pharmacovigilance.

En conséquence, par décision du 16 mai 2002, parue au journal officiel le 23 juin 2002, le directeur général de l'Afssaps a suspendu la commercialisation des produits dénommés :

Chevalera, Harpatonic, Prostopalm, Tranquidor, Tranquidor junior, Tranquillibre, ainsi que des Fenioux gélules dénommées Aubépine, Ballote, Boldo, Busserole, Eschscholtzia, Ginkgo biloba, Gui, Harpagophyton, Pygeum africanum.

Directeur de la Publication : Philippe Duneton

Rédacteur en Chef : Anne Castot - Secrétaire de rédaction : Henriette Chaibriant

Ont collaboré à ce bulletin : Christiane Angot, Kareen Benmaor, Irène Bidault, Christel Cheminays, Bernard David, Chantal Gatignol, Jean-Claude Ghislain, Carmen Kreft Jais, Corinne Le Denmat, Florence Lepagnol, Annie Lorence, le réseau des CEIP, Ann Pariente Khayat, Isabelle Robine.

Pharmacodépendance

Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées : enquêtes ASOS - Résumé des enquêtes 2001 & 2002

Les modifications des règles de prescription des médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants, intervenues en octobre 1999 (suppression du carnet à souche, mise en place des ordonnances sécurisées (OS)) avaient pour but de faciliter la prise en charge et le traitement de la douleur en France. Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a réalisé, à la demande de l'Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, une première enquête en mai 2001 et une seconde en avril 2002 auprès de

pharmaciens d'officine. Les objectifs de ces enquêtes étaient de recueillir l'opinion de pharmaciens, décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants (AS), décrire les modalités d'utilisation des AS, évaluer le respect des règles de prescription et comparer les données recueillies en 2001 et 2002.

Méthodes : 512 pharmacies ont été tirées au sort en France métropolitaine, parmi les 10270 pharmacies des villes de plus de 20 000 habitants (taux de sondage 1/20). Outre un questionnaire destiné au pharmacien comportant six questions pour recueillir son opinion, une fiche spécifique devait être remplie pour chaque ordonnance comportant un AS au cours d'une semaine d'étude.

Résultats

Opinion des pharmaciens	2001	2002
nb pharmacies ayant participé : n (%)	119 (23,2)	88 (17,2)
OS et risque banalisation et sécurité (vs carnet souche)	oui / non autant / moins	
	51,3 % / 48,6 % 57,8 % / 36,7 %	33,3 % / 66,7 % 70,9 % / 26,6 %
meilleure prise en charge douleur aujourd'hui si oui, due à suppression carnet à souche	65,4 % 28,9 %	86,6 % 46,3 %
nb malades sans AS qui auraient pu / du en avoir (nb / pharm / semaine)	-	15 (0,17)
Délivrance d'AS	2001	2002
pas de délivrance dans semaine	21 %	12,5 %
nb sujets inclus	173	147
nb moy AS / semaine / pharmacie	1,46	1,67
âge moyen (médiane, extrêmes)	58,4 (64 ; 23-94)	64,5 (66 ; 27-96)
sexe	H 45,7 % ; F 54,3 %	H 41 % ; F 59 %
prescripteurs libéraux MG	79,2 % 79 %	77,4 % 83,1 %
non-conformité		
pas d'ordonnance sécurisée	6,7 %	3,5 %
posologie en chiffres	16,3 %	14 %
carré sécurité non rempli	33,7 %	27,8 %
espace dernière ligne / signature	45 %	42,7 %
spécialités les plus prescrites	Skénan® 35,3 % Durogésic® 33,2 % Moscontin® 8 % Sévredol® 7 %	Skénan® 38 % Durogésic® 33,1 % Moscontin® 5,5 % Sévredol® 5,5 %
nouveaux traitements	9,6 %	19,2 %
douleur calmée	86 %	89,3 %
ancienneté ttt supérieure ou égale à 6 mois	54,4 %	56,8 %
ordonnance suspecte	-	-
morphine comme ttt substitution (% du total sulfate morphine)	8 (10 %)	6 (8,5 %)
(intervalle confiance 95 %)	(4,3 - 19,7 %)	(3,1 - 18 %)

Par rapport à 2001, l'enquête menée en 2002 montre des résultats globalement stables, avec quelques indicateurs plutôt en faveur d'une amélioration de la prise en charge de la douleur et de la rédaction des ordonnances. Le réseau des CEIP remercie très chaleureusement tous les pharmaciens qui ont participé à cette enquête.

Réactovigilance

Utilisation des lecteurs de glycémie dans les établissements de santé :

Le 23 mai dernier, l'Afssaps a émis des recommandations aux professionnels de santé pour l'utilisation partagée des lecteurs de glycémie. Ces recommandations ont été élaborées suite au signalement d'un cas potentiel de transmission du virus de l'hépatite C lié à l'utilisation d'un lecteur de glycémie dans un service de soins. Il ne s'agit pas d'une contamination par auto-piqueur, mais d'une possible contamination par contact direct lors du dépôt de sang avec le lecteur de glycémie lorsque celui-ci est utilisé pour plusieurs patients (usage partagé).

Ces recommandations ainsi que la liste des lecteurs de glycémie pouvant être utilisés dans le cadre d'un usage partagé sont disponibles sur le site Internet de l'Agence (www.afssaps.sante.fr).

Pour satisfaire à ces recommandations, deux des fabricants concernés, Roche Diagnostics et Lifescan, doivent procéder à l'échange de certains lecteurs. Dans l'attente de leur remplacement, des conditions particulières d'utilisation de ces lecteurs doivent être respectées par les utilisateurs. Celles-ci font l'objet d'une information délivrée par ces deux sociétés en accord avec l'Afssaps (numéros verts).

Cosmétovigilance

Réactions immédiates aux produits cosmétiques

Les réactions immédiates aux produits cosmétiques ou urticaires de contact peuvent avoir un mécanisme immunologique ou non immunologique et sont à bien différencier des réactions retardées comme les eczémas allergiques.

Les urticaires de contact à mécanisme immunologique font intervenir une réponse avec production d'IgE spécifiques, alors que dans le cas d'une réaction retardée, le mécanisme est aussi immunologique mais de type cellulaire.

En terme de gravité, les urticaires de contact de type immunologique présentent beaucoup plus de risques. Ils sont aussi beaucoup moins fréquents.

Les urticaires de contact immunologiques ne sont pas localisés au niveau de la zone d'application. Une exposition préalable est nécessaire pour la sensibilisation. Celle-ci peut se faire par le biais d'aliments, médicaments, excipients, conservateurs.

Plusieurs cas graves de sensibilisation associée à une allergie alimentaire ont été rapportés. En effet, des ingrédients utilisés dans des produits cosmétiques comme le sésame et les hydrolysats de protéines de blé ont donné lieu à des sensibilisations avec production d'IgE spécifiques.

La réintroduction de ces ingrédients par voie alimentaire a entraîné une réaction généralisée avec des effets systémiques.

Pour confirmer une réaction immédiate de type immunologique, le seul moyen est la recherche des IgE spécifiques. C'est une recherche difficile à mettre en œuvre.

Une même substance peut être impliquée dans une urticaire de contact de type immunologique mais aussi de type non immunologique, comme par exemple l'acide benzoïque ou la paraphénylènediamine.

En conclusion, il ressort que les réactions immédiates présentent des risques non négligeables en particulier quand le mécanisme d'action est immunologique. Le risque d'allergie alimentaire après sensibilisation par voie cutanée illustre bien ces risques potentiels. De plus, au vu des difficultés de diagnostic, la fréquence d'apparition de ces réactions est très certainement sous estimée et confondue avec d'autres types de réactions.

Hémovigilance

Du phosphore dans le plasma ! Le saviez-vous ?

Le réseau d'hémovigilance de l'Afssaps a été destinataire récemment d'une observation d'hyperphosphatémie après utilisation de grandes quantités de Plasma Viro-Atténué (PVA), rapidement régressive à l'arrêt de la transfusion, sans manifestations secondaires, et sans autre mesure thérapeutique qu'une hyperdiurèse.

L'analyse a permis de mettre en évidence une concentration de phosphore dans le PVA plus élevée que dans le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine. Cette élévation est inhérente au processus de fabrication du produit qui représente environ 50% du plasma utilisé en France. Cette observation n'avait pas été rapportée dans la littérature ni sur la base de données d'hémovigilance française GIFIT. Une information des prescripteurs a été mise en place et une surveillance de la phosphatémie a été recommandée en cas de transfusion de grands volumes de PVA. Des mesures de réduction du taux de phosphore sur le produit sont examinées.

Pharmacovigilance

Coxib : recommandations de prescription

CELEBEX® (célécoxib) et VIOXX® (roféc Coxib), deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) communément appelés coxibs, sont commercialisés en France depuis 2000. Ils sont indiqués chez l'adulte dans le "soulagement des symptômes de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde".

Pharmacovigilance

suite de la page 3

Les coxibs, aux doses thérapeutiques, inhibent essentiellement la COX2 alors que les AINS conventionnels inhibent à la fois la COX1 et la COX2. Cette inhibition sélective de la COX2 entraînerait moins d'effets indésirables digestifs que les AINS classiques.

En raison d'un nombre important de notifications de complications digestives (ulcère, saignement, perforation), d'une forte utilisation de ces coxibs, l'Afssaps a rédigé, à destination des prescripteurs, une lettre de recommandations sur la prescription et la surveillance d'un traitement par coxibs, consultable sur le site Internet de l'Afssaps. Parallèlement, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques, à la demande de la France, a lancé une réévaluation du rapport bénéfice-risque de cette classe d'AINS.

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

Le Comité des Spécialités Pharmaceutiques à Londres (CSP) a récemment conclu que le rapport bénéfice/risque de ZYBAN® (bupropion ou amfébutamone) dans l'indication "aide au sevrage tabagique" demeure favorable. Ainsi, l'analyse du profil de sécurité d'emploi ne met pas en évidence, tant au niveau européen que national, d'effets indésirables inattendus nécessitant la prise de mesures complémentaires. Mais l'Afssaps reste vigilante et poursuit la surveillance de ce médicament en s'appuyant sur ses réseaux de vigilance (CRPV, CEIP). Environ 283 000 patients ont bénéficié d'une prescription. Pendant cette période, 898 notifications d'effets indésirables ont été rapportées dont treize décès. Il s'agit principalement de réactions cutanées ou allergiques, de troubles neuropsychiatriques (insomnie, angoisse ou dépression), de troubles neurologiques (vertiges, céphalées), de cas de convulsions et d'effets cardiovasculaires, déjà mentionnés dans le RCP.

EPREX® et cas d'érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine

141 cas d'érythroblastopénie ont été répertoriés dans le monde au 31 mai 2002 chez des insuffisants rénaux chroniques traités par EPREX®, le plus souvent par voie sous-cutanée (moins d'une dizaine de cas dans le monde avec les autres érythropoïétines). La survenue de cet effet indésirable rare mais sévère contre-indique par la suite tout traitement par une autre érythropoïétine.

A ce jour, il n'existe pas d'explication satisfaisante de l'émergence de ces cas avec EPREX®.

Comme la littérature scientifique suggère que les protéines exogènes ont un potentiel immunogène plus important lorsqu'elles sont administrées par voie sous-cutanée, l'Afssaps recommande :

- l'utilisation préférentielle de la voie intraveineuse par rapport à la voie sous-cutanée chez des patients insuffisants rénaux chroniques traités par EPREX®,

- la réévaluation du traitement par EPREX® en tenant compte des risques liés à une administration sous-cutanée et des alternatives thérapeutiques disponibles lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie intraveineuse.

Disponibles sur le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, www.afssaps.sante.fr :

- communiqués de presse des 4 et 19 juillet 2002 ;

- lettre aux prescripteurs du 17 juillet 2002.

Risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause

Le traitement hormonal substitutif (THS) par œstrogènes associés à un progestatif est indiqué chez la femme ménopausée dans le traitement des troubles associés à la carence en œstrogènes, en particulier bouffées de chaleur et prévention de l'ostéoporose.

Les résultats d'une récente étude américaine prospective menée auprès de femmes ménopausées (1) montrent une augmentation du risque de cancer du sein et d'accidents cardio-vasculaires chez les femmes recevant un THS associant un œstrogène conjugué équin et un progestatif, l'acétate de médroxyprogestérone.

Si elle confirme les résultats des études épidémiologiques précédentes concernant le risque du cancer du sein chez la femme traitée, cette étude apporte de nouveaux éléments concernant le risque à court terme de pathologies coronariennes et d'accidents vasculaires cérébraux dès la première année du traitement chez la femme en bonne santé. Ce risque avait déjà été identifié et mentionné dans le RCP chez la femme ayant des antécédents cardio-vasculaires.

Cette association oestro-progestative est rarement prescrite en France. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, les risques ne peuvent être écartés pour les autres associations.

Aussi, dans l'attente des résultats du groupe d'experts chargé d'évaluer les données, il est rappelé que :

- toute prescription d'un THS, dans les indications autorisées, doit être précédée d'un interrogatoire et d'un bilan clinique et biologique pour rechercher les contre-indications et les facteurs de risque ;

- et que l'intérêt d'un tel traitement doit être réévalué régulièrement.

Communiqué de presse "Risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause", 12 juillet 2002 consultable sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr

(1) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results for the Women's Health Initiative. Randomized control trial. JAMA 2002; 228:3:321-333