



Edito

En mettant en place, il y a quelques années une démarche de coordination des vigilances, l'Afssaps avait ouvert une voie qui s'avère aujourd'hui plus nécessaire et féconde que jamais.

Les justifications initiales de la démarche conservent toute leur force. Il s'avère notamment de mettre en commun les données et l'expérience des diverses vigilances - produits en vue d'étayer et d'harmoniser la méthodologie de recueil et d'analyse des signaux. Il s'agit aussi d'aborder de façon plus sûre et plus efficace l'évaluation des risques pour certains produits de santé qui se situent à la frontière de diverses catégories établies et qui tendent à se multiplier du fait des évolutions scientifiques et technologies. Il s'agit enfin de croiser les regards portés sur des effets de substances présentes dans divers types de produits ou de milieux et de les confronter avec des approches épidémiologiques, ce qui a justifié l'association de l'Afssa et de l'Invs aux travaux du comité de coordination des vigilances. Mais la pertinence de la démarche de coordination des vigilances se trouve aujourd'hui renforcée par deux évolutions en cours.

La première, propre à l'Afssaps, découle du projet d'établissement, en cours de mise au point, qui désigne comme un des principaux axes de travail et de progrès la recherche de la cohérence et du décloisonnement internes, et qui exprime dans cet esprit une volonté partagée du " mieux travailler ensemble ". La coordination des vigilances s'inscrit particulièrement bien dans ce mouvement.

La deuxième évolution, extérieure à l'Agence, tient au développement de nouvelles approches de veille et d'alerte, procédant d'une logique globale de gestion des risques au sein des établissements de santé, d'une démarche de suivi de la iatrogénie des actes de soins, ou encore de voisins plus territoriales qui trouvent un support dans la récente loi sur la politique de santé publique.

Chacune de ces approches, antérieures ou émergentes, verticales ou horizontales a sa légitimité et son utilité propre. Mais elles ont aussi des zones de recoupement et mobilisent parfois voir suivent les mêmes actions sur le terrain. Il faut donc produire les repères nécessaires pour éviter qu'elles ne se télescopent et assurer au contraire leur bonne articulation dans l'intérêt de la santé publique et des patients.

Voilà donc bien du grain à moudre pour la coordination des vigilances ! Il faut dans ce contexte maintenir le cap fixé depuis quelques années, et même forcer l'allure pour être en mesure de prendre en charge les nouveaux enjeux avec compétence et réactivité, en s'appuyant sur l'intensification des liens inter-services au sein de l'Afssaps et le renforcement des partenariats avec les autres organismes concernés du système de santé publique.

Jean Marimbert
Directeur Général de l'Afssaps

Réflexion sur la place et le rôle des associations de patients à l'Afssaps : mise en place de groupes de travail

Depuis plusieurs années, les malades et les familles de malades ont témoigné d'une volonté accrue de se faire entendre et de participer aux décisions de santé les concernant, notamment par le biais d'associations. A l'heure où le patient devient un acteur de sa santé et exprime des attentes d'informations et de participation aux processus qui le concernent, il devient primordial de mettre en place des espaces d'échanges et de concertation.

A ce titre, l'Afssaps a engagé une réflexion, dans la lignée de celle menée depuis plusieurs mois par l'Agence européenne du médicament/au niveau européen, sur la place et le rôle des associations dans son champ d'activité. Qu'il soit malade ou bien portant, tout citoyen souhaite pouvoir être impliqué dans les enjeux individuels et collectifs que représentent la sécurité d'emploi et le bon usage des produits de santé.

Une première réunion d'information et de débat a ainsi été organisée le 2 décembre 2004 avec une soixantaine d'associations de patients. Afin de mieux cerner leurs attentes, un questionnaire leur avait été adressé. L'analyse des réponses a nourri la réflexion de l'Agence sur la formalisation d'un partenariat et l'identification des actions conduisant à l'implication des patients dans le processus décisionnel.

Afin de poursuivre cette réflexion, quatre groupes de travail seront mis en place : transparence et diffusion de l'information, vigilance des produits de santé, accès des patients aux produits de santé, et procédures d'échanges entre l'Afssaps et les associations de patients.

Les groupes de travail seront composés de représentants d'associations de patients et de consommateurs identifiés sur la base de leur expertise et de leur expérience sur les sujets abordés par les groupes de travail, et de membres de l'Afssaps. Les recommandations de ces groupes sont attendues pour le troisième trimestre 2005.

Ophélie Broca / ophelie.broca@afssaps.sante.fr
Département de la coordination des vigilances, de l'évaluation et la gestion des risques et de l'information scientifique

Pharmacovigilance

Sonovue : modification des contre-indication, renforcement des mises en garde

SONOVUE® est un produit de contraste pour échographie-doppler commercialisé en France depuis janvier 2004 par le laboratoire ALTANA Pharma. C'est une solution de micro-bulles d'hexafluorure de soufre, qui augmente l'échogénéicité du sang ce qui permet d'améliorer la qualité de l'imagerie échographique.

En raison de la survenue de rares effets indésirables graves (réactions de type allergique et des effets cardiaques), l'indication en échocardiographie avait été suspendue (courrier en mai 2004) et des modifications avaient été introduites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) par mesure de précaution, dans l'attente d'une évaluation complémentaire.

Au terme de l'analyse de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité disponibles, l'indication de SonoVue® dans l'échocardiographie a été réintroduite avec une modification des contre-indications et l'ajout de mises en garde (avis du 27 juillet 2004 du Comité des Médicaments à Usage Humain de l'EMEA).

Les contre-indications à l'emploi de SonoVue® ont été élargies aux patients ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu ou une cardiopathie ischémique instable, notamment :

- infarctus du myocarde en phase de

constitution ou en évolution,

- angor typique de repos dans les 7 jours précédents,
- aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents,
- intervention récente sur les artères coronaires ou tout autre facteur suggérant une instabilité clinique (par exemple, altération récente de l'ECG, modification des paramètres cliniques ou biologiques),
- insuffisance cardiaque aiguë,
- insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification NYHA,
- troubles du rythme sévères.

Les mises en garde et précautions d'emploi précisent que :

- l'échocardiographie de stress qui peut être responsable d'un épisode simulant l'ischémie, peut potentialiser le risque d'utilisation de SonoVue®. En conséquence, son utilisation dans le cadre d'une écho cardiographie de stress, doit être réservée aux patients cliniquement stables, c'est-à-dire en l'absence de douleur thoracique ou de modification de l'ECG dans les deux jours qui précèdent.
- l'ECG et la pression artérielle doivent être étroitement surveillés lors de l'utilisation de SonoVue® dans le cadre d'un examen échocardiographique utilisant un agent pharmacologique de stress (par exemple avec la dobutamine).
- une attention particulière doit être apportée au suivi des patients por-

teurs d'une maladie ischémique cardiaque, car, chez ces patients, les réactions de type allergique et/ou de vasodilatation peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Enfin, au cours des études réalisées chez l'animal, l'emploi des agents de contraste pour échographie a entraîné des effets indésirables biologiques (notamment lésion des cellules endothéliales, rupture capillaire) par interaction avec le faisceau d'ultrasons. Bien que ces effets n'aient pas été rapportés chez l'homme, l'emploi d'un faible index mécanique est recommandé.

SonoVue® est également autorisé pour les examens Doppler des gros vaisseaux et des microvaisseaux, lorsque l'examen sans amplification de contraste n'a pas permis de conclure.

Ces indications non cardiaques n'ont jamais été suspendues. Cependant, les contre-indications et mises en garde mentionnées ci-dessous s'appliquent également à celles-ci.

Un courrier a été adressé le 26 octobre 2004 aux angiologues, cardiologues, neurologues, radiologues, gastro-entérologues, anesthésistes, réanimateurs médicaux et pharmaciens hospitaliers des établissements dans lesquels exercent les spécialistes ci-dessus.

Sophie Chouliska - Unité de pharmacovigilance
sophie.chouliska@afssaps.sante.fr

Médicaments sous surveillance

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des "COX-2" : complications digestives, cutanées, rénales et accidents cardio-vasculaires

Les anti-TNF : infections opportunistes et risque de lymphome

La fluorescéine injectable (AK-Fluor®) : réactions allergiques graves en particulier chez les patients traités par un bêta-bloquant

L'isotrétinoïne : risque tératogène, troubles psychiatriques

Le linezolid (Zyvoxide®) : atteintes hématologiques et neurologiques (neuropathie)

La mitoxantrone (Elsép®) : atteintes cardiaques et hématologiques (leucémie)

Le pergolide (Celance®) : valvulopathies cardiaques

La rosuvastatine (Crestor®) : rhabdomyolyse, atteintes rénales

Les vaccins

Et pour l'ensemble des médicaments : attention au mauvais usage du fait de la confusion entre les étiquetages de deux produits différents, du calcul incorrect des posologies (présentation en%, unités, en mg ...), d'erreur de voies d'administration, d'une utilisation hors indication autorisée...

Réactovigilance

Tubes de prélèvement Becton Dickinson

L'Afssaps a été informée de plusieurs incidents liés à l'utilisation des tubes secs avec gel séparateur et activateur de la coagulation (SST et SST II) fabriqués par Becton Dickinson. Il s'agissait de résultats d'analyses erronés par excès ou par défaut.

L'évaluation de ces incidents par le

fabricant a permis d'identifier certains couples automates/réactifs concernés par ce risque et a conduit l'Afssaps à demander à tous les laboratoires de ne plus utiliser ces tubes dans chacune des configurations listées (site Internet de l'Afssaps, rubrique alertes/informations-recommandations).

L'origine du problème a été identifiée par le fabricant et une nouvelle formu-

lation de tube devrait être prochainement commercialisée.

Dans cette attente, l'Afssaps a recommandé, par précaution, de préférer, les tubes secs en verre sans gel séparateur, pour lesquels aucune interférence similaire n'a été rapportée à ce jour.

Corinne Le Denmat - Unité de réactovigilance
corinne ledenmat@afssaps.sante.fr

Cosmétovigilance

Etiquetage des produits cosmétiques

Le 4-Méthyl-Benzylidène Camphre (4-MBC, Colipa S60) est utilisé comme filtre solaire dans les produits cosmétiques. Il est inscrit à l'annexe VII de la directive 76/768/CE listant les filtres solaires autorisés à la concentration maximale de 4%.

Récemment, le SCCNFP a émis une nouvelle opinion (25 mai 2004, SCCNFP/0779/04) soulignant le risque lié à l'utilisation du 4-MBC en raison des effets toxiques sur la fonction thyroïdienne observés dans certaines études réalisées sur l'animal.

Ce comité recommande que des données complémentaires concernant les effets à long terme du 4-MBC ainsi que des données d'exposition prenant en compte la pénétration cutanée lui soient transmises. Une interdiction de ce filtre a été discutée en groupe de travail du comité permanent des pro-

duits cosmétiques de la Commission Européenne.

La délégation française a annoncé son intention d'évaluer l'ensemble des données disponibles sur le 4-MBC avant de se prononcer. Pour ce faire, la commission de cosmétologie placée auprès du directeur général de l'Afssaps a été sollicitée.

L'expertise des études versées par le fournisseur de cette substance ainsi que les articles les plus récents publiés dans la littérature scientifique internationale ont révélé que les modèles expérimentaux utilisés ne sont pas les plus pertinents pour permettre une extrapolation à l'homme des effets observés chez l'animal. Des données complémentaires sont en effet nécessaires pour pouvoir se prononcer sur une éventuelle perturbation de la fonction thyroïdienne.

Dans l'attente des résultats des nouvelles études en cours d'élaboration, la commission de cosmétologie du 30

septembre 2004 s'est prononcée favorablement à une inscription en partie 2 de l'annexe VII du 4-MBC pendant une période maximale de 2 ans à l'issue de laquelle ce filtre sera, soit proposé à l'interdiction (annexe II), soit autorisé (partie 1 de l'annexe VII) ainsi qu'à la réévaluation des autres Benzylidène Camphre, susceptibles de présenter un profil toxicologique comparable à celui du 4-MBC. Cette solution alternative à l'interdiction de ce filtre est partagée par d'autres Etats-Membres. La commission européenne a été informée de l'avis de la commission de cosmétologie.

Arila Pochet et Christophe Rousselle -
Département de l'évaluation des produits cosmétiques
arila.pochet@afssaps.sante.fr
christophe.rousselle@afssaps.sante.fr

1. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non Food Products intended for Consumers) qui est un comité indépendant d'experts européens rendant des avis sur le risque éventuel lié à certains ingrédients cosmétiques.

Veille toxicologique

Sécurité d'utilisation de l'acide benzoïque

L'Afssaps a réuni courant 2004 un groupe d'experts afin de faire l'état des lieux sur la sécurité d'utilisation de l'acide benzoïque. Considérant que l'exposition à l'acide benzoïque ne se limite pas au domaine pharmaceutique, d'autres agences ont été sollicitées (l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments - Afssa - et l'Institut de Veille Sanitaire - InVS -).

Il existe un risque associé à l'utilisation de l'acide benzoïque chez le prématuré et le nouveau-né de moins de 8 semaines, après administration

orale ou topique. Il s'agit d'une aggravation de l'ictère du nouveau-né pouvant aboutir à un ictère nucléaire. Or dans le domaine de la néonatalogie, de nombreux produits contenant de l'acide benzoïque sont utilisés, souvent en association. Le groupe a considéré nécessaire qu'une information soit relayée au prescripteur (pédiatre, néonatalogiste) pour le mettre en garde contre les risques liés à l'administration de spécialités ou de préparations contenant de l'acide benzoïque. Une lettre résumant les principales données toxicologiques de l'acide benzoïque leur sera adressée

et une liste complète indiquant les quantités d'acide benzoïque contenues dans les produits de néonatalogie sera à terme établie afin de permettre au clinicien de contrôler l'exposition.

En ce qui concerne le nourrisson de plus de 8 semaines, l'enfant et l'adulte, il est improbable qu'une toxicité puisse se manifester notamment dans le cadre d'une exposition chronique, étant donné la rapidité d'élimination et de métabolisation.

Vincent Gazin / vincent.gazin@afssaps.sante.fr
Unité veille toxicologique

Biovigilance

La biovigilance des produits de thérapie cellulaire : cas des cellules souches hématopoïétiques autologues

Depuis le début de l'année, 8 déclarations d'effets indésirables survenus au cours ou au décours d'une greffe de cellules souches périphériques autologues ont été transmises à la cellule de biovigilance de l'Afssaps. Parmi ces déclarations, 5 concernent des effets indésirables graves avec notamment perte de connaissance, dépression respiratoire, crise d'épilepsie, accident vasculaire cérébral et un coma brutal.

En raison de la gravité de ces cas, l'Afssaps a rapidement réuni un groupe *ad hoc* constitué notamment des correspondants locaux de biovigilance qui ont déclarés ces cas, d'hématologues, de neurologues, de toxicologues et de responsables d'unités de thérapie cellulaire.

Suite à l'évaluation des données, le

groupe a considéré qu'il ne fallait pas se limiter à la problématique du DMSO (Diméthyl sulfoxyde - agent cryoconservateur) tel que cela avait été initialement suggéré. La survenue des effets indésirables graves suite à l'injection de CSH décongelées serait d'origine plurifactorielle. Les paramètres suivant doivent notamment être considérés :

- les compositions qualitative et quantitative du greffon : la cellularité globale du greffon, le taux de cellules matures en général et de polynucléaires en particulier (ceux-ci étant particulièrement vulnérables à la congélation), la concentration résiduelle de DMSO ;

- la nature et les doses des traitements administrés au patient dans le cadre de son conditionnement : impact sur la fragilisation du système nerveux central (ce qui expliquerait certains effets indésirables - céphalées, amaurose, crise comitiale) et sur le taux de polynucléaires et de pla-

quettes dans les greffons prélevés ;
- le débit de perfusion.

Afin d'identifier les facteurs de risque ou les caractéristiques communes éventuelles à tous les effets indésirables déclarés, un questionnaire a été établi en concertation avec les experts.

Ce questionnaire, qui reprend en détail chacune des étapes allant du conditionnement du patient à la greffe, en passant par le prélèvement, la congélation/décongélation des greffons, sera envoyé à chaque correspondant local de biovigilance qui a déjà déclaré ou qui sera amené à déclarer un effet indésirable grave survenu suite à la greffe de CSH (autologues ou allogéniques).

Ces questionnaires seront évalués au cours de la prochaine réunion du groupe d'experts.

Karine Martinière - Cellule biovigilance
karine.martiniere@afssaps.sante.fr

Pharmacodépendance

Soumission chimique et galénique des médicaments

La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles (viol, acte de pédophilie) ou délictuelles (violence volontaire, vol) d'un produit psychoactif à l'insu de la victime.

En 1997, le directeur général de l'Agence du médicament avait souhaité qu'une réflexion soit engagée sur ce problème. Une des mesures proposées avait été l'application systématique de mesures galéniques à tous les médicaments les plus impliqués dans la soumission chimique.

Les différentes enquêtes réalisées (1998, 2001 et 2003) ont permis de révéler l'émergence de molécules telles que les antihistaminiques et le GHB (gamma hydroxybutyrate) alors qu'auparavant seules les benzodiazépines, et en particulier le flunitrazepam étaient incriminés.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) du 19 avril 2002 a renouvelé son souhait de voir appliquer systématiquement des mesures galéniques à tous les

médicaments les plus impliqués (benzodiazépines et analogues) ou actuellement les moins contrôlées ou contrôlables (trihexyphénidyle, anti histaminiques sédatifs, neuroleptiques sédatifs).

Depuis octobre 2003, une enquête nationale sur la soumission chimique a été mise en place par l'Afssaps et doit permettre d'identifier plus précisément les molécules utilisées dans les agressions.

La galénique des produits à risque de soumission chimique doit permettre à une victime potentielle de pouvoir identifier l'ajout d'une substance étrangère dans sa boisson ou ses aliments. L'addition systématique d'un colorant aux spécialités les plus impliquées est une des solutions proposées. Cette recommandation a été appliquée au Rohypnolâ (flunitrazepam) par addition d'un colorant bleu et formation d'une pellicule sur toute boisson dans laquelle il est introduit (rectificatif d'autorisation de mise sur le marché - AMM - du 13/03/1998). Outre l'ajout d'un colorant, d'autres mesures galéniques ont été proposées, tels que l'allongement du temps

de délitement, le pelliculage du comprimé, la formation d'un dépôt après dissolution ou l'amertume.

Depuis 1998, la CNSP a émis un avis défavorable à la mise sur le marché d'une benzodiazépine en gouttes buvables et un avis défavorable au retrait du colorant d'une benzodiazépine présentée sous forme de comprimé. Actuellement deux produits sont en cours d'évaluation : un produit très " à risque " présenté sous forme d'un liquide incolore et inodore et un analogue de benzodiazépine sous forme de comprimé effervescent.

Le problème de la soumission chimique doit dorénavant être pris en compte avant la mise sur le marché de tout médicament " à risque " ainsi que pour modifier la galénique des produits les plus impliqués. Il est donc nécessaire que les différents intervenants concernés, en particulier les firmes pharmaceutiques, soient sensibilisés et tiennent compte de ce problème majeur de santé publique.

Nathalie Cachin
nathalie.cachin@afssaps.sante.fr
Unité stupéfiants et psychotropes

Alertes

RETRAIT VICKS BABYBALM (Procter&Gamble) (COS 04 A28 et COS 04/A29)

En accord avec l'Afssaps, le laboratoire Procter&Gamble Pharmaceuticaux a retiré du marché tous les lots présents sur le marché du produit cosmétique dénommé VICKS BABYBALM baume corporel parfumant, utilisé comme relaxant par massage sur la poitrine des nourrissons de plus de 3 mois. Ce retrait fait suite à deux notifi-

cations de cosmétovigilance chez des nourrissons portant sur des effets neurologiques (notamment convulsions). De plus, l'Afssaps recommande aux parents de ne plus utiliser les pots de VICKS BABYBALM qu'ils détiennent.

Dans le domaine du médicament, les spécialités pharmaceutiques contenant un dérivé terpénique en particulier, le camphre, sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 30 mois.

Pour d'autres terpènes comme notamment l'augénol et l'eucalyptol, des mises en garde figurent sur les notices des médicaments.

Une évaluation du risque de toxicité des dérivés terpéniques en fonction de leur concentration est en cours à l'Afssaps, afin de fixer des teneurs maximales de ces dérivés dans les produits de santé et les cosmétiques.

Myriam Malotaux/ Département des Alertes
myriam.malotaux@afssaps.sante.fr

Hémovigilance

Le Bulletin d'hémovigilance : un outil d'information et d'animation du réseau d'hémovigilance

La publication du Bulletin d'hémovigilance, débutée par l'Agence Française du Sang, a été reprise par l'Afssaps à la suite du transfert de la responsabilité de l'hémovigilance en 1999.

Un comité de rédaction réunit des représentants de l'EFS, deux coordinateurs régionaux d'hémovigilance, deux correspondants d'hémovigilance d'établissements de santé et d'établissements de transfusion sanguine. Chaque bulletin est consacré à un thème particulier. Les sujets sont

pour la plupart en rapport avec l'actualité en transfusion. Le prochain bulletin sera consacré aux dons de sang (N°10).

Parmi les sujets qui ont été abordés il faut citer l'hémovigilance en Europe (N°9, juillet 2004), les TRALI (N° 8, février 2004), la formation en transfusion sanguine et en hémovigilance (N°7, juin 2003), la démarche qualité en hémovigilance (N° 6 décembre 2002), les dépôts de sang (N°5, mars 2002), les incidents transfusionnels par contamination bactérienne des produits sanguins labiles (N°4, novembre 2001). Les sujets et les auteurs d'articles sont proposés par le

comité de rédaction.

Ce bulletin permet la diffusion de données nationales d'hémovigilance extraites de la base nationale (feuille intercalaire dans chaque bulletin). Il est possible de recevoir ce bulletin dès sa parution sur le site de l'Afssaps en s'inscrivant sur la liste de diffusion accessible à la page d'accueil du site.

Le bulletin d'hémovigilance est également téléchargeable sur le site : www.afssaps.sante.fr, rubrique " documentation et publications ", signet " bulletins ", chapitre " bulletin d'hémovigilance ".

Jean-Michel Azanowsky / jean-michel.azanowsky@afssaps.sante.fr / Unité d'hémovigilance

**L'équipe
de rédaction
vous souhaite
d'excellentes fêtes
de fin d'année**

Retrouvez tous les bulletins de vigilances sur
www.afssaps.sante.fr
rubrique Documentation et Publications