

Edito

Le bulletin "Vigilances" évolue !

Dans le but de toujours mieux vous informer, le bulletin "vigilances" change de format et devient un quatre pages. Plus d'espace pour plus d'informations, la nouvelle rubrique "Point sur :" permettra de mieux coller à l'actualité, ou encore de répondre aux questions que vous vous posez ponctuellement.

Il demeure un bulletin bimestriel ; à ce propos, nous prions nos lecteurs de bien vouloir excuser la récente périodicité anarchique du bulletin. Des contingences techniques ont perturbé la parution des deux derniers numéros qui sont consultables sur le site internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr).

Bonne lecture et tous nos vœux !

La rédaction

Les directions de l'Afssaps....

La Direction des laboratoires et des Contrôles (DLC).

Elle est orientée sur le contrôle du marché des produits de santé et dispose de laboratoires de contrôles. Les activités sont réparties sur trois sites : Lyon, Montpellier et Saint Denis. Les missions de la Direction des Laboratoires et des Contrôles sont les suivantes : contrôle en laboratoires des produits de santé et développement de méthodes de contrôles, participation à l'établissement de la pharmacopée nationale et européenne, gestion des produits cosmétiques : réglementation, vigilance, contrôles. La Direction des Laboratoires et des Contrôles assure le secrétariat de la commission nationale de pharmacopée d'une part et de la commission de cosmétologie d'autre part. Les trois sites de laboratoires représentent trois pôles de compétences : chimique pour le site de Montpellier en charge de la surveillance du marché des médicaments chimiques, cosmétiques et dispositifs médicaux, immuno-virologique pour le site de Lyon en charge des libérations de lots des médicaments immunologiques, biologique pour le site de Saint Denis en charge de la surveillance du marché des produits sanguins labiles, médicaments dérivés du sang, cellules, médicaments issus des biotechnologies, allergènes.

Les principales orientations de la direction sont axées sur : la gestion de la qualité des produits biologiques et notamment leur sécurité virale, le développement de contrôles de qualité des produits de thérapie génique et cellulaire, les contrôles de qualité des génériques, la mise en place d'un système national de cosmétovigilance incluant la sécurité des ingrédients, la notification et le recueil des effets indésirables, les enquêtes thématiques en laboratoire. La DLC apporte une complémentarité aux missions d'évaluation et d'inspection et exerce ses missions dans une approche européenne au niveau du réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments, de la Pharmacopée européenne, de la commission européenne et du Conseil de l'Europe.

Marie-Hélène TISSIER
Direction des Laboratoires et des Contrôles

Accidents

Un nouveau système d'alerte pour les dispositifs médicaux (DM) : Un système de diffusion par télécopie des alertes relatives aux dispositifs médicaux vers les établissements de santé est mis en place depuis le 24 septembre dernier. L'alerte sera diffusée aux correspondants locaux de matériovigilance, aux directeurs et, selon les cas, aux pharmaciens des établissements de santé. Elle sera numérotée et transmise par l'intermédiaire d'un bordereau d'alerte spécifique DM. Ce système sera utilisé par le fournisseur de DM pour une diffusion rapide et complète d'un message d'alerte validé par l'Afssaps dans le cas d'une distribution large du DM concerné. Dans les autres cas l'industriel préviendra directement les destinataires. Parallèlement, les alertes seront disponibles sur le site internet de l'agence.

www.afssaps.sante.fr

Biovigilance

Bleu Trypan et recommandations d'utilisation : Un incident de contamination d'un flacon de Bleu Trypan (100 ml) et de greffons cornéens par un germe dénommé *burkholderia cepacia* ou *pseudomonas cepacia* conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à recommander aux banques de tissu l'utilisation d'un flacon de Bleu Trypan d'un volume adapté à un usage quotidien (quelques ml) voire l'usage unique et dans les meilleures conditions d'asepsie. Le Bleu Trypan est largement utilisé dans les banques de tissu pour le contrôle de la qualité endothéliale des greffons cornéens. L'enquête de biovigilance a conclu à une vraisemblable contamination secondaire du flacon lors des procédures de conservation des greffons.

Directeur de la Publication : Philippe Duneton - Rédacteur en Chef : Anne Castot
Secrétaire de rédaction : Henriette Chaibriant - Ont collaboré à ce bulletin : Christiane Angot, Sylvie Borie, Sophie Choulka, Bernard David, Chantal Gatignol, Françoise Gobel, Carmen Kreft Jais, Corinne Le Denmat, Florence Lepagnol, Dominique Masset, Dominique Pigé, Evelyne Pierron, Nathalie Richard, Isabelle Robine, Isabelle Salvétat, Marie-Hélène Tissier, Sophie Vaillot.

Contrôle du Marché

Colotium : Un complément alimentaire dénommé "Colotium" en gélules et prescrit par un médecin homéopathe a été à l'origine d'un effet indésirable grave de type appendicite muco-sique compliquée d'un abcès sous-hépatique, chez une fillette immuno-déprimée. Le produit, composé de bactéries lactiques actives et stabilisées (8 souches) et issu de la fermentation de l'orge, est proposé à la vente par la société Sofibio basée en Italie à partir d'un site internet (www.sofibio.com). L'analyse des gélules a mis en évidence une contamination massive par des moisissures (*Aspergillus flavus*) et des mucorales (*Absidia corymbifera*). Une mucor mycose invasive a également été retrouvée dans le prélèvement anatomopathologique de l'enfant ; cependant le typage du champignon retrouvé dans ce prélèvement est quasiment impossible. Une enquête chez les différents intervenants impliqués dans la fabrication de ce produit est actuellement réalisée par les services de la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes. Il ressort des premiers éléments de cette enquête que le produit est fabriqué selon un procédé ayant fait l'objet d'un avis favorable de la commission interministérielle et interprofessionnelle de l'alimentation animale. Cependant, aucune autorisation n'a été accordée en alimentation humaine. Par ailleurs l'examen des documents remis par le fabricant de la matière première confirme une contamination significative du produit par des moisissures et des levures. De façon plus générale, cette affaire soulève le problème de la présence de contaminants dans les compléments alimentaires pour une population à risque et sur l'opportunité de mise en garde pour cette population.

Cosmétovigilance

Bilan des dernières activités : Le système de cosmétovigilance mis en place depuis bientôt 2 ans à l'Afssaps fonctionne selon les trois axes suivants :

- réflexions globales de santé publique liées aux ingrédients potentiellement à risque ;
- gestion des effets indésirables ;
- gestion des résultats des contrôles des produits cosmétiques déclarés non satisfaisants par les laboratoires de l'Afssaps.

En janvier 2001, le premier groupe de travail "cosmétovigilance" dépendant de la Commission de Cosmétologie a eu lieu ; ses missions sont les suivantes :

- définir les bases de la mise en œuvre d'un système national de cosmétovigilance (organisation d'un système de recueil des effets indésirables et mise en place d'un glossaire de termes spécifiques à la cosmétovigilance) ;
- donner un avis sur les effets indésirables déclarés et se prononcer sur toute question ayant trait à la sécurité d'emploi d'un produit cosmétique mis sur le marché.

En novembre 2001, soit après presque 2 ans d'activité, environ 40 déclarations d'effets indésirables ont été adressées au département des produits cosmétiques de l'Afssaps. Le groupe de travail s'est réuni cinq fois et a permis la mise en place des définitions de la cosmétovigilance, des critères d'imputabilité et du critère de gravité pour les effets indésirables

devant être déclarés à l'Afssaps. Il a travaillé aussi à l'instauration d'un système de recueil d'effets indésirables : fiches de notifications d'effets indésirables et fiche de demande d'informations à remplir par l'industriel sur le produit cosmétique concerné par l'incident. Dans le cadre des réflexions globales de santé publique, plusieurs thèmes ont été envisagés comme les éthers de glycol, les dérivés animaux, le fluor, l'aluminium, le camphre et les phtalates,..... Concernant les enquêtes réalisées par les laboratoires de l'Afssaps, l'innocuité de deux gammes de produits "bébé" (shampoings et laits de toilette) a été vérifiée.

Lors du prochain bulletin des vigilances, un point sera fait sur la mise en place du système de recueil des effets indésirables en cosmétologie : présentation des fiches de notification d'effets indésirables.

Hémovigilance

La circulaire du 26 mars 1993 relative à la recherche des malades transfusés recommande la réalisation d'un dépistage post-transfusionnel chez les patients transfusés entre 1980 et 1985. La circulaire DGS/DH n° 609 du 1er octobre 1996 prévoit la mise en place d'un suivi biologique des patients transfusés. Les recommandations portent sur la réalisation de la recherche d'anticorps anti-VIH et anti-VHC (proposition au patient d'examen pré-transfusionnel - dosage des ALAT avant, puis trois mois après toute transfusion) et la recherche des agglutinines irrégulières trois mois après la transfusion. A ce jour, seules des évaluations ponctuelles de la réalisation des mesures de suivi et de dépistage préconisés par ces circulaires ont été effectuées. L'Afssaps étudie la mise en place d'une enquête nationale en collaboration avec les Coordonnateurs Régionaux d'Hémovigilance (CRH), les correspondants d'hémovigilance des Etablissements de Santé (ES) et des Etablissements de Transfusion Sanguine (ETS). Elle aura pour objectif d'évaluer pour l'année 2001 les démarches de suivi biologique des patients transfusés mises en place par les Etablissements de Santé. L'étude comportera deux volets complémentaires : un relevé national de l'organisation mise en place par les ES (questionnaire) ; la mesure du taux réel de suivi national pour l'année 2001 (sondage aléatoire par tirage au sort de PSL permettant l'accès aux dossiers des patients transfusés pour vérification des dossiers pré et post transfusionnels). Le début de l'étude est prévue à la fin 2001.

Matérovigilance

Opacification de lentilles intra oculaires ORION IFP3D6 (Eurocrystal) et ACRYFLEX SC60B-OUV (MDR) :

Le 10 avril 2000 ont été publiées au Journal Officiel deux décisions relatives à la suspension de la distribution, de l'importation et de l'utilisation des lentilles intra-oculaires Acryflex SC60B-OUV (fabriquées par la société MDR) et à la suspension de la fabrication, de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation des lentilles intra-oculaires Orion IFP3D6 (fabriquées par la société Eurocrystal). Un nombre important de lentilles du type mentionné ci dessus se sont opacifiées dans un délai variable après opération de la cataracte. Depuis 1999, 93 incidents ont été signalés à l'Afssaps, dont 37 ont conduit à une explantation. Ce nombre croît de mois en mois et de nouvelles opacifications sont signalées régulièrement. Ces implants

présentent des dépôts phosphocalciques dans la zone optique au sein du matériau. Bien que ces produits aient été suspendus, ces faits nous amènent à attirer l'attention des correspondants de matériovigilance sur l'intérêt de continuer à signaler, à des fins statistiques, les incidents de perte d'acuité visuelle ou anomalies liées à la présence de ces implants.

Pharmacovigilance / Pharmacodépendance

ZYBAN® (bupropion) : Cette spécialité a obtenu, en France, une autorisation de mise sur le marché en août 2001 dans l'indication du sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac. Ce médicament, commercialisé par le laboratoire GlaxoSmithKline, est disponible uniquement sur prescription médicale (liste I) en raison de son profil pharmacologique. Le bupropion (également dénommé amphébutamone) est en effet un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, à l'instar de l'amineptine et de la nomifensine.

Sevrage tabagique : bon usage et sécurité d'emploi

En raison d'un risque de survenue de convulsions, l'Afssaps souhaite attirer l'attention sur les conditions d'utilisation et de prescription du ZYBAN et rappeler notamment que :

- ❗ il est recommandé de débiter le traitement par ZYBAN avant l'arrêt effectif du tabac, ce dernier devant être effectué de préférence au cours de la 2^{ème} semaine de traitement ;
- ❗ la posologie maximale est de 150 mg par prise et de 300 mg par jour. Cette posologie ne doit jamais être dépassée ;
- ❗ la durée de traitement est de 7 à 9 semaines. En l'absence d'efficacité à la 7^{ème} semaine, il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement ;
- ❗ une attention particulière doit être portée aux patients présentant des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions.

ZYBAN est contre-indiqué chez les patients ayant un trouble convulsif évolutif ou présentant un quelconque antécédent convulsif, chez les patients ayant une tumeur du système nerveux central connue et chez les patients en cours de sevrage alcoolique ou de sevrage en benzodiazépines. Chez les patients présentant des facteurs de risque de convulsions, en cas de prescription absolument justifiée, il convient de prendre connaissance des mises en garde et des précautions d'emploi avant toute prescription. La posologie quotidienne ne devra pas dépasser 150 mg pendant toute la durée du traitement.

Il s'agit d'un antidépresseur atypique qui possède un potentiel **d'abus et de dépendance** parfaitement démontré chez l'animal par des études d'auto-administration et de discrimination. Chez l'homme, ce potentiel addictif semble modéré et présenté certaines similitudes avec les effets de l'amphétamine. Une déviation d'usage liée aux effets secondaires (effets anorexigènes et prosexuels) ne peut pas être écartée. En raison de ce potentiel d'abus et de dépendance rare mais non exceptionnel, l'Afssaps met en place, un programme de surveillance et d'évaluation du bon usage du ZYBAN® qui s'appuie sur le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP). Les professionnels de santé sont vivement invités à signaler tout cas d'abus ou de pharmacodépendance avec ce médicament, décelé notamment par une augmentation de la durée d'utilisation ou de la posologie quotidienne.

En complément, le laboratoire GlaxoSmithKline réalise une

enquête auprès des pharmaciens d'officines dès cet hiver, afin de recenser les déviations d'utilisation de ce médicament.

Pharmacodépendance

Les spécialités à base de kétamine : Elles suivent désormais une partie de la réglementation des stupéfiants c'est à dire le deuxième alinéa de l'article R.5175 (arrêté du 16 août 2001 (JO du 25 août 2001) modifié par l'arrêté du 4 septembre 2001 (JO du 12 septembre).

Cela implique que désormais les vols ou les détournements de ces spécialités doivent être signalés sans délai aux autorités de police, à l'Afssaps et à l'inspection régionale de la pharmacie. Les modalités de stockage, de prescription, de délivrance... de ces spécialités restent par contre inchangées et ne suivent donc pas la réglementation des stupéfiants.

Pharmacovigilance

Nouvelles règles de prescription et de délivrance du Roaccutane® (isotrétinoïne) : Roaccutane® (isotrétinoïne) fait l'objet d'une surveillance attentive depuis plusieurs années, en raison notamment de son risque tératogène. En effet des cas de grossesse continuent d'être rapportés sous Roaccutane alors que ce médicament est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être c'est-à-dire en l'absence de moyen contraceptif efficace. Ceci a conduit récemment l'Afssaps à renforcer les règles de prescription chez la femme en âge de procréer. En cours de traitement, un test de grossesse doit être réalisé chaque mois à date fixe. La durée du traitement est désormais limitée à 1 mois non renouvelable sans nouvelle prescription. Enfin le pharmacien doit dorénavant refuser de délivrer à une patiente si son test de grossesse dont la date figure sur l'ordonnance date de plus de 7 jours. Par ailleurs, l'Afssaps rappelle aux prescripteurs que Roaccutane® est réservé aux acnés sévères et aux acnés résistantes aux traitements classiques d'au moins 3 mois et qu'il est nécessaire de renforcer l'information délivrée aux patientes sur le risque tératogène au cours de la consultation.

Réactovigilance

Retrait des réactifs AURO. DEX VISUAL. ENS pneumallergènes et trophallergènes : Suite au signalement d'un biologiste de plusieurs résultats faussement négatifs obtenus avec le réactif Auro. Dex Visual. Ens pneumallergènes (pour la détermination des Ig E spécifiques intervenant dans les réactions allergiques), distribué par la société J2L Elitech, une expertise a été conduite dans un laboratoire indépendant. Cette étude a mis en évidence un important défaut de sensibilité de ce réactif par rapport aux performances indiquées dans le dossier d'évaluation de ce dispositif marqué CE. En accord avec l'Afssaps, le fabricant, la société américaine Dexall a donc retiré ce réactif du marché français le 27 juillet 2001 ainsi que le réactif Auro. Dex Visual. Ens trophallergènes, de conception identique, par mesure de précaution. Une notification de cette décision a été adressée aux Etats membres de la communauté européenne.

.....Point sur..... “Colloques, séminaires, congrès”

Le 4ème congrès national d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle s'est déroulé du 8 au 10 novembre 2001 au centre des congrès d'Aix Les Bains. Lors de ce congrès, plusieurs spécialistes ont fait des mises au point sur les risques transfusionnels, la sécurité transfusionnelle, et l'hémovigilance. La nouveauté de ce congrès a concerné la place faite à la thérapeutique transfusionnelle, dont l'évolution est déterminante pour l'hémovigilance et la sécurité transfusionnelle, ainsi qu'à la coordination des vigilances.

Les 5èmes actualités en pharmacovigilance se sont déroulées à Dijon le 9 novembre 2001. Cette manifestation annuelle organisée par le CRPV de Bourgogne (Docteur Catherine Sgro) propose aux professionnels de santé une actualisation des connaissances dans un domaine précis. Cette année plus de 200 médecins et pharmaciens de l'industrie pharmaceutique et des CRPV mais également des cliniciens, exerçant en privé ou dans des structures publiques se sont réunis autour du thème des atteintes cutanées médicamenteuses.

Les 2èmes Ateliers européens de Pharmacodépendance se sont tenus à Biarritz les 29 et 30 octobre derniers sous l'égide de la MILDT (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie), avec la participation de l'EMA, de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) et de l'Industrie Pharmaceutique. Les points forts étaient, outre la présentation des différents systèmes d'observation et d'évaluation de la pharmacodépendance en Europe (Allemagne, France, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède), les conclusions des trois groupes de travail de 1999 portant sur :

- les pré-requis pour un dépôt d'AMM d'un médicament psychotrope ;
- les critères d'évaluation pour un classement d'une nouvelle drogue ;
- les études épidémiologiques pour l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un médicament ou d'une substance non médicamenteuse.

Ces conclusions vont faire l'objet d'une publication prochaine dans les Cahiers de l'Agence.

Enfin, la communication sur les produits, le dopage et la neurotoxicité des drogues de synthèse sont les trois thèmes de travail 2001.

Dernière Minute !

Eprex® (époétine alpha) : des cas d'érythroblastopénie avec anticors anti-érythropoïétine ont été rapportés chez des patients insuffisants rénaux chroniques, traités par Eprex® (époétine alpha). Compte-tenu de ces données, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Eprex® a été modifié et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a attiré l'attention des médecins prescripteurs et a formulé des recommandations. Un communiqué de presse et une lettre aux prescripteurs sont disponibles sur le site de l'Agence : www.afssaps.sante.fr (“sécurité sanitaire et vigilance” : [communiqués](#)).

Veille Toxicologique

Biotox : dans le cadre de la politique de lutte contre le risque biologique, le Ministre délégué à la santé a promulgué le 22 septembre 2001 deux arrêtés NOR : SANP0123410A au journal officiel N°223 du 26 Septembre 2001 page 15201 relatifs à la traçabilité des agents pathogènes responsables de la maladie du charbon, de la peste, de la brucellose, de la variole et autres pox virus, des fièvres hémorragiques, du botulisme, ou toxines (ricine, saxitoxine, enterotoxine B du staphylocoque, diphtérique) susceptibles par un emploi frauduleux de présenter un danger pour la santé publique. Ces agents pathogènes et toxines sont désormais soumis à des conditions particulières tant en ce qui concerne leur mise en œuvre correspondant aux activités de production, de transformation et d'emploi, leur importation, leur exportation, leur

détention, leur cession à titre gratuit ou onéreux, leur acquisition et leur transport. Ces agents pathogènes et toxines sont soumis à des autorisations délivrées par le directeur général de l'Afssaps et leurs utilisations doivent faire l'objet d'une inscription sur un registre spécial, avec un état annuel des stocks adressé au directeur général de l'Afssaps. Pour plus de renseignements sur les modalités d'application de ces arrêtés vous pouvez contacter l'Unité de Veille Toxicologique de l'Afssaps.. Concernant le traitement de ces maladies, vous trouverez sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr les fiches officielles de prise en charge thérapeutique élaborées par un groupe d'expert dans le cadre du plan BIOTOX

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