



# **Comité de coordination des vigilances des produits de santé**

## **Bilan 2004 :**

# **Principaux faits marquants des vigilances sanitaires**

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
143/147 boulevard Anatole France  
93 285 Saint-Denis Cedex  
☎ 01.55.87.30.00  
✉ <http://www.afssaps.sante.fr>

## SOMMAIRE

■ PROPOS INTRODUCTIFS : LA MISE EN PLACE PROGRESSIVE DE LA NOTION DE VIGILANCES	
SANITAIRES.....	5
• <i>La notion de vigilances sanitaires : un système basé sur l'obligation légale et réglementaire de déclaration des effets indésirables.....</i>	6
• <i>Organisation des vigilances sanitaires des produits de santé au sein de l'Afssaps en 2004.....</i>	7
Organisation en 2004.....	8
La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB).....	8
La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM).....	9
La direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides (DE2PCB).....	9
• <i>Caractéristiques des vigilances sanitaires : des vigilances indépendantes et distinctes.....</i>	9
■ LE COMITE DE COORDINATION DES VIGILANCES.....	11
• <i>Composition du Comité de coordination des vigilances.....</i>	11
Organisation en 2004.....	12
• <i>Rôle du Comité de coordination des Vigilances.....</i>	14
✓ d'échanges entre les différents réseaux de vigilance.....	14
✓ d'expertises pour l'évaluation et la gestion des risques communs.....	14
✓ de recherches et de réflexions méthodologiques pour définir et adopter des outils communs.....	14
✓ où l'information et le retour de l'information constituent des étapes essentielles et indispensables.....	14
✓ où la réflexion sur la coordination locale et régionale se poursuit.....	14
✓ où l'on participe à la formation initiale.....	15
■ DEPARTEMENTS DES ALERTES.....	17
• <i>Système d'inhalation DISKUS.....</i>	17
• <i>NEORAL® 10 MG Capsule et risque de confusion.....</i>	18
• <i>UTEPLEX®, solution buvable.....</i>	18
• <i>Stérilisation de dispositifs médicaux par la société ESTER.....</i>	18
• <i>DUROGESIC®, dispositifs transdermiques.....</i>	19
• <i>Canicule.....</i>	20
• <i>Encre de tatouages STARBRITE COLORS.....</i>	21
• <i>Etiquetage de la morphine.....</i>	22
• <i>Bouteille d'oxygène.....</i>	23
• <i>Dysfonctionnement dans la fabrication de médicaments d'un établissement pharmaceutique.....</i>	23
■ COSMETOVIGILANCE.....	24
• <i>Etudes pilotes réalisées dans le cadre de la phase expérimentale de mise en place du système de cosmétovigilance.....</i>	27
• <i>Réflexions sur la mise en place d'un système européen de cosmétovigilance.....</i>	28
• <i>Crème pour le change du nourrisson à base d'oxyde de zinc.....</i>	29
• <i>Parabens et risque de cancer du sein.....</i>	29
• <i>Suspension de deux produits contenant des extraits de kava.....</i>	30
• <i>Produits à base de vitamines K.....</i>	31
• <i>Baume parfumant pour nourrissons à partir de 3 mois.....</i>	32
• <i>Tatouages au « henné noir ».....</i>	33
• <i>Evaluation du filtre solaire 4 MBC.....</i>	34
• <i>PROSEPTINE®.....</i>	35
• <i>Phthalates.....</i>	35
■ BIOVIGILANCE.....	37
• <i>Effets indésirables graves suite à la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues.....</i>	38
• <i>Prélèvement multi-organes (PMO) : difficultés chirurgicales et complications infectieuses.....</i>	39
• <i>Autres cas marquants.....</i>	41
■ ENQUETES SPECIALES.....	42

• PROSEPTINE®.....	43
• Bandelettes HI-TEC BARG TF.....	43
• Médicaments et Internet.....	44
• Cyanobactéries : Afanizomenon.....	44
• Colotium®.....	44
• Encre de tatouages SARBRITE COLORS.....	45
■ MATERIOVIGILANCE.....	46
• Bronchoscopes PENTAX des type FB 15 et FB 18.....	46
• Contamination d'endoscopes.....	47
• Lits médicaux à hauteur variable.....	48
• Stérilisation de dispositifs médicaux par la société ESTER.....	49
• Ceinture d'immobilisation.....	50
• Système EMBRACE CR (1A) AGFA pour mammographie.....	51
• Rappel des STENTS CORONAIRES EXPRESS 2 et TAXUS EXPRESS 2.....	52
• Bocal de conservation de rein.....	52
• Matelas chauffant.....	53
• Bandelettes HI-TEC BARG TF.....	53
• Enquête prospective sur les bandelettes urinaires.....	53
■ PHARMACODEPENDANCE.....	54
• Décret sur les ordonnances sécurisées.....	55
• Enquête OSIAP.....	55
• Enquête OPPIDUM.....	55
• 2-CI : Drogue de synthèse.....	56
• STILNOX® (zolpidem) et ZOPICLONE® (zopiclone).....	57
▪ TRANXENE® (clorazépate dipotassique).....	58
• Soumission chimique : enquête nationale.....	59
• STABLON® (tianeptine) : cas d'abus.....	60
• SUBUTEX® (Buprénorphine).....	60
• Potentiel de pharmacodépendance de l'ACUPAN® (néfopam).....	61
• Méthadone : émergence d'un trafic.....	62
• TERCIAN® (cymémazine).....	63
• Cocaïne : cas d'intoxications après consommation de poudre contenant un mélange de cocaïne et d'atropine.....	63
• Préparation à base d'orange amère.....	64
• Ayahuasca.....	64
■ PHARMACOVIGILANCE.....	65
• CALMOSINE.....	66
• Lait infantile PELARGON.....	66
• ZYPREXA®, ZYPREXA VELOTAB® (Olanzapine) : Restriction des indications.....	67
• XYLOCAINE 2% gel urétral.....	68
• SONOVUE® (hexafluorure de soufre) : restriction des indications.....	69
• CRESTOR® (rosuvastatine) et toxicité musculaire : renforcement des précautions d'emploi.....	70
• AK FLUOR® 10%.....	72
• CELANCE® (pergolide) : Valvulopathies cardiaques.....	74
• AINS et varicelle chez l'enfant.....	75
• Préparation à base d'orange amère.....	76
• Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, les THS.....	77
• Retrait d'un lot de GAMMAGARD®.....	78
• Aristoloche.....	79
• BETADINE ALCOOLIQUE 5%® (povidone iodée).....	79
■ REACTOVIGILANCE.....	80
▪ Résultat erroné lors du dépistage d'une thrombopénie induite par l'héparine.....	81
• Plusieurs diagnostics par excès de légionellose à Strasbourg imputables à la défaillance d'un réactif de recherche d'antigène soluble de Legionella dans les urines.....	82
▪ Tubes de prélèvement Becton Dickinson.....	82
■ VEILLE TOXICOLOGIQUE.....	84
• Cyanobactéries : Afanizomenon.....	85
• Phtalates.....	85

• <i>Tartrate</i> .....	85
• <i>Ethers de glycol</i> .....	85
• <i>Parabens : risque cancérogène et reprotoxique</i> .....	86
• <i>Formaldéhyde</i> .....	88
• <i>Acide benzoïque</i> .....	89
• <i>BIOTOX / Conditions de détention et de transfert d'agents biologiques potentiellement dangereux pour la santé publique</i> .....	89
• <i>Préparation magistrale à base de chrome</i> .....	91
• <i>Plantes chinoises</i> .....	92
■ <b>HEMOVIGILANCE</b> .....	93
• <i>Aspects réglementaires</i> .....	93
• <i>Congrès National d'Hémovigilance</i> .....	94
• <i>Un nouveau système de déclaration des incidents transfusionnels : e-FIT</i> .....	94
• <i>Incidents Transfusionnels par contamination bactérienne (ITCB):</i> .....	95
• <i>Transmission du virus de l'hépatite B par transfusion sanguine</i> .....	97
■ <b>LE SITE INTERNET DE L' AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE</b> .....	98
• <i>Contexte</i> .....	98
• <i>Le site</i> .....	98
• <i>Les dernières modifications majeures du site Internet</i> .....	98
• <i>Principales évolutions du contenu</i> .....	100
• <i>Les chiffres-clés*</i> .....	102
<i>Fréquentation du site Internet de l'Afssaps - Chiffres clefs 2001-2003</i> .....	102
<i>Les pages les plus fréquentées (en nombre de visites) en 2003 - 2004</i> .....	102
<i>Les fichiers les plus téléchargés (pdf)</i> .....	103
• <i>La liste de diffusion</i> .....	105
<i>Les bulletins de la coordination des vigilances</i> .....	105
• <i>Conclusion</i> .....	106



## PRÉSENTATION DU COMITÉ DE COORDINATION DES VIGILANCES DES PRODUITS DE SANTÉ

### *Structure, fonctionnement et rôle*

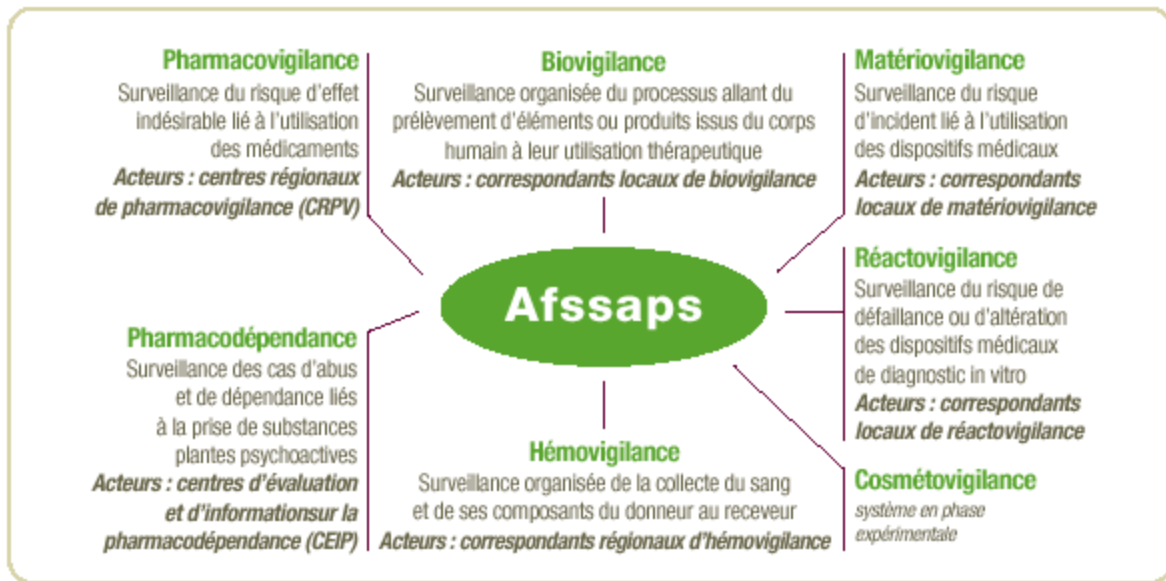
#### ■ Propos introductifs : la mise en place progressive de la notion de vigilances sanitaires

La loi n°98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme a confié à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) la mise en œuvre des systèmes de vigilances relatifs aux produits relevant de son champ de compétence. Cette surveillance des risques d'incidents ou d'effets indésirables liés aux produits de santé après leur mise sur le marché permet une évaluation des risques visant à garantir au maximum la sécurité et l'efficacité des produits de santé et à améliorer *in fine* la sécurité des patients et plus largement des utilisateurs de produits de santé.

Pièces maîtresses du dispositif de veille et de sécurité sanitaire, les vigilances entrant dans le champ de compétence de l'Afssaps regroupent :

- la pharmacovigilance (médicaments),
- l'hémovigilance (produits sanguins labiles),
- la matériovigilance (dispositifs médicaux),
- la réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*),
- la pharmacodépendance (stupéfiants et psychotropes),
- la biovigilance (organes, tissus, cellules et produits thérapeutiques annexes),
- et la cosmétovigilance (produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle).

Toutes les vigilances sanitaires des produits de santé possèdent un encadrement réglementaire spécifique.



- La notion de vigilances sanitaires : un système basé sur l'obligation légale et réglementaire de déclaration des effets indésirables

L'article L. 1413-14 du code de la santé publique modifié par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la santé publique (JO du 11 août 2004) dispose que "***tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté ou suspecté la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène, d'une infection nosocomiale ou d'un événement indésirable associé à un produit de santé doit en faire la déclaration à l'autorité administrative compétente***".

Cette disposition pose le principe général de déclaration par les professionnels et les établissements de santé des différents types d'événements indésirables et donne une base légale commune aux différentes obligations de déclaration existantes (qui obéissent à un régime de déclaration spécifique) afin de faciliter la mise en place d'un dispositif cohérent.

**A noter, cet article vient d'être modifié suite à la publication de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la santé publique (JO 11 août 2004) : article 117**

*I. - L'article L. 1413-14 du code de la santé publique est ainsi modifié :*

*1° Les mots : "ou suspecté la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène, d'une infection nosocomiale ou d'un événement indésirable associé à un produit de santé" sont remplacés par les mots : «une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention» ;*

*2° Il est complété par un alinéa ainsi rédigé :*

*"Ces dispositions s'entendent sans préjudice de la déclaration à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des événements indésirables liés à un produit mentionné à l'article L. 5311-1."*

*II. - Au 2° de l'article L. 1414-3-1 du même code, après les mots : « d'analyser », sont insérés les mots : « , à la demande du ministre chargé de la santé, ».*

*III. - Les dispositions de l'article L. 1413-14 et du 3° de l'article L. 1413-16 du même code concernant les événements indésirables graves liés à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention autres que des infections nosocomiales sont applicables après une période d'expérimentation menée sous la responsabilité de l'Institut de veille sanitaire d'une durée maximale de trois ans à compter de la publication de la présente loi. Les modalités de cette expérimentation sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.*

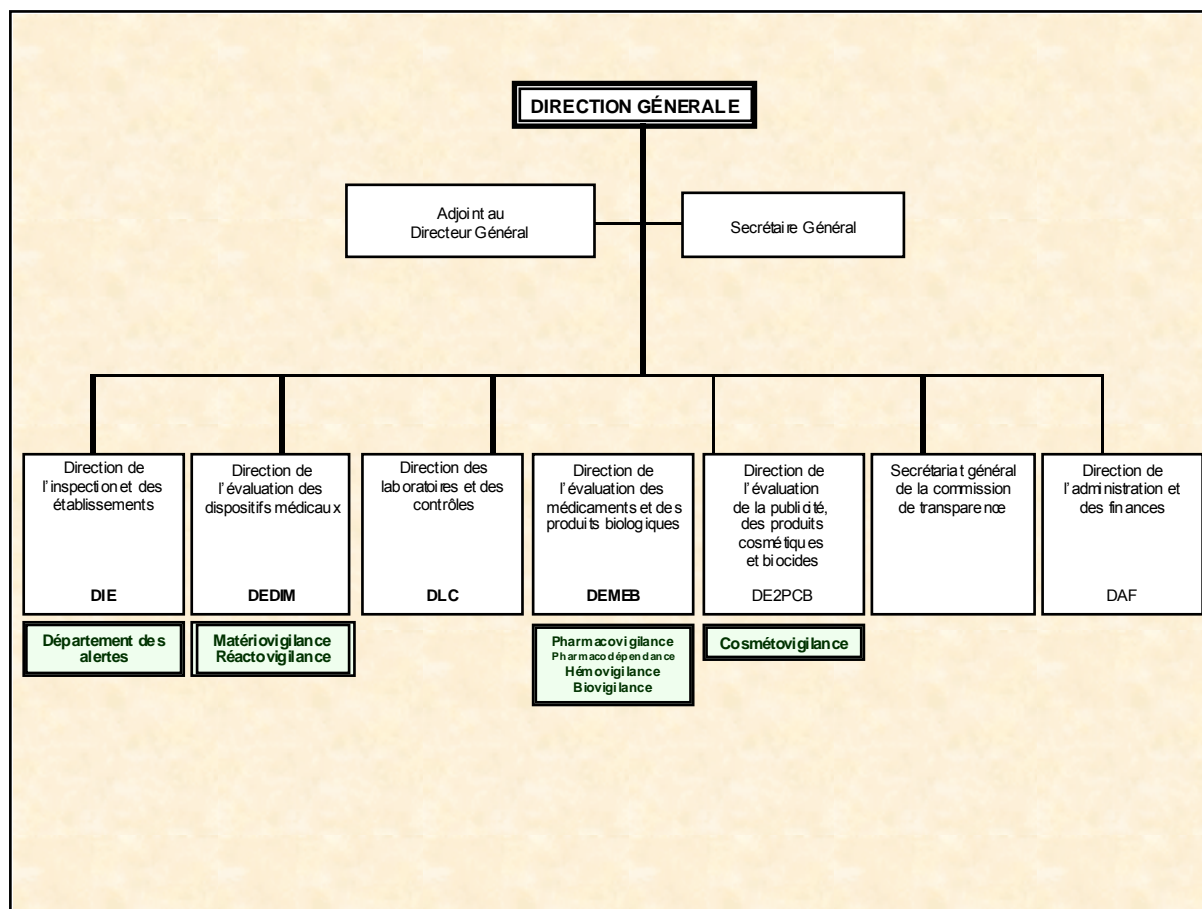
Parce qu'elles permettent de surveiller les risques d'incidents ou d'effets indésirables liés aux produits de santé après leur mise sur le marché, les vigilances sanitaires concourent à assurer une veille sanitaire par un processus continu de recueil, d'enregistrement, d'identification, de traitement, d'évaluation et d'investigation des événements indésirables liés à l'utilisation des produits de santé afin d'optimiser leur sécurité d'emploi.

Déclarer les effets indésirables ou incidents constatés permet d'appréhender au plus vite le profil de sécurité d'un produit de santé et de renforcer la sécurité sanitaire. Grâce aux déclarations, les pratiques de gestion du risque sont améliorées et la sécurité sanitaire des patients est renforcée.

- **Organisation des vigilances sanitaires des produits de santé au sein de l'Afssaps en 2004**

Au sein de l'Afssaps, chaque vigilance est organisée et prise en charge au sein de la structure correspondante chargée de l'évaluation du produit. La proximité entre la vigilance d'un produit de santé et les structures chargées de son évaluation est fondamentale.

*Organisation en 2004*



*La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)*

La DEMEB est chargée de l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et de l'ensemble des produits biologiques. Ces compétences recouvrent les essais cliniques, les autorisations de mise sur le marché (AMM), les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour les spécialités pharmaceutiques, l'enregistrement des médicaments homéopathiques, les autorisations pour les produits biologiques comme les produits sanguins labiles ou les produits de thérapie cellulaire et les autorisations d'importation ou d'exportation pour tout type de médicament.

La direction assure également les missions de **pharmacovigilance**, **d'hémovigilance**, **de pharmacodépendance** et **de biovigilance**. Et participe à l'élaboration et à la diffusion de l'information scientifique sur le médicament.



### *La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM)*

La DEDIM est responsable de l'évaluation des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, autorisés au niveau européen dans le cadre du marquage CE. Elle exerce une activité de contrôle du marché et assure la **matériorvigilance** et la **réactovigilance**.

### *La direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides (DE2PCB)*

La DE2PCB regroupe dans une même structure les fonctions relatives aux produits à visées non thérapeutiques. Elle réunit ainsi les produits cosmétiques, les biocides (ou produits de désinfection) et les produits de tatouage et prend en charge les activités de l'Afssaps en matière de publicité : médicament et autres produits de santé, professionnelle et grand public, veille Internet. Elle reprend la coordination interne de qualification des produits.

Depuis, le mois d'avril 2004, la **cosmétovigilance** est prise en charge par la direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides (DE2PCB).

#### • **Caractéristiques des vigilances sanitaires : des vigilances indépendantes et distinctes**

La mise en place d'un système de vigilance doit être adaptée aux différents types de risques. Aussi, chaque vigilance possède des outils, des critères d'évaluation et des méthodologies propres ainsi que des niveaux d'intervention variables.

Malgré des modalités de fonctionnement distinctes, toutes les vigilances possèdent les mêmes objectifs : mettre en évidence et réduire les risques liés aux produits de santé. Grâce au signalement, à l'enregistrement, au traitement et à l'investigation des événements indésirables et incidents liés à l'utilisation de produits de santé, chaque vigilance concourt à assurer la veille et la sécurité sanitaires.

Les différents dispositifs prévus par les textes législatifs et réglementaires restent séparés au niveau de leur organisation mais reposent néanmoins sur un fonctionnement similaire. Les spécificités ne font ainsi pas obstacle à une collaboration entre chaque système de vigilance, au contraire indispensable pour établir des synergies.

En 1999, en réponse à ces objectifs, le directeur général de l'Afssaps a mis en place un dispositif de coordination des vigilances pour développer et renforcer la communication au sein des réseaux et entre les réseaux. Ce comité tend à améliorer la cohérence des différents systèmes pour obtenir une

vision globale des vigilances des produits de santé. Il réunit au sein de l'Afssaps les responsables des vigilances et des alertes et les responsables de l'information.

Le Comité s'est récemment ouvert à des partenaires extérieurs, l'Institut de veille sanitaire et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Les nombreux sujets transversaux et les problématiques communes liant ces différentes agences nécessitaient en effet une approche globale de l'évaluation.

## ■ Le Comité de coordination des vigilances

Le comité se réunit régulièrement (en principe chaque mois) ou à la demande du directeur général.

**Au cours de l'année 2004, il s'est réuni 10 fois.**

### • Composition du Comité de coordination des vigilances

L'équipe de la coordination des vigilances est animée par le **Dr Anne CASTOT**, *chef du département de la coordination des vigilances, de la gestion transversale des risques et de l'information scientifique de la DEMEB<sup>1</sup>*, avec **Christel CHEMINAIS**, *juriste*, **Sylvie LEREBOURS**, *pharmacien* et **Ophélie BROCA**, *diplômée de Sciences-Po et biologiste*.

Et en collaboration avec :

◆ **L'ensemble des responsables de chaque vigilance ou leur représentant**, et notamment :

- **Christiane ANGOT** (*chef du département des vigilances, DEDIM<sup>2</sup>*), **Marie-Paule FRANCESCHI** (*unité matériovigilance des implants consommables*), **Corinne LE DENMAT** (*unité de réactovigilance*) et Anne-Charlotte SAILLY (*unité gestion des signalements de vigilances*);
- **Jean-Michel AZANOWSKY** (*chef de l'unité d'hémovigilance, DEMEB*) et Nadra OUNNOUGHENE (*unité d'hémovigilance*);
- **Chantal GATIGNOL** (*chef de l'unité stupéfiants et psychotropes, DEMEB*), **Nathalie RICHARD** et **Catherine MESSINA-GOURLLOT** (*unité stupéfiants et psychotropes*);
- **Carmen KREFT-JAIS** (*chef de l'unité de pharmacovigilance, DEMEB*) et **Irène BIDAULT** (*unité de pharmacovigilance*);
- **Arla POCHE** (*chef du département des produits cosmétiques DE2PCB<sup>3</sup>*) et **Florence LEPAGNOL** (*cosmétovigilance, département des produits cosmétiques*);
- **Karine MARTINIERE** (*biovigilance, DEMEB*);

Et avec :

- **Henriette CHABRIANT** (*chef de l'unité communication, Direction générale*);
- **Laurent FLEURY** (*chef de l'unité Internet, Direction générale*);
- **Stéphane LANGE** (*chef de l'unité enquête spéciale, DIE<sup>4</sup>*) et **Kareen BENMAOR** (*unité enquêtes spéciales*);
- **Dominique MASSET** (*chef de l'unité de la veille toxicologique de la DEMEB*);
- **Isabelle SALVETAT** (*chef du département des alertes, DIE*) et Nadine DEMARE (*département des alertes*).

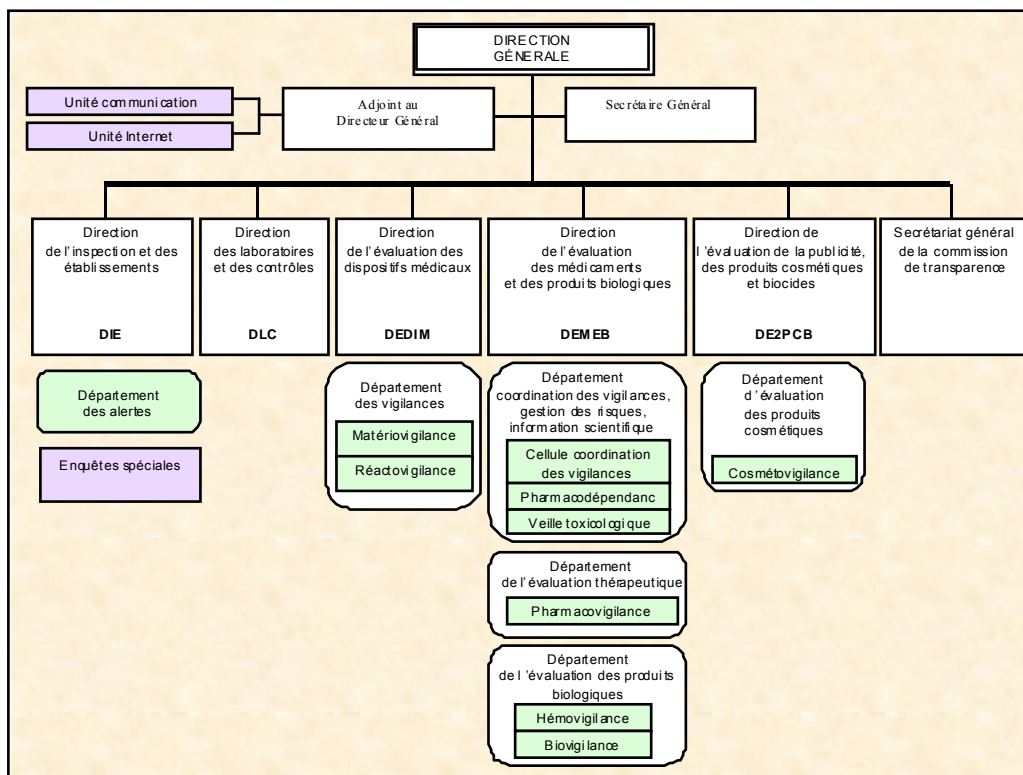
<sup>1</sup> Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

<sup>2</sup> Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

<sup>3</sup> Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides – DE2PCB –

<sup>4</sup> Direction de l'inspection et des établissements

Organisation en 2004



**D'autres membres de l'Afssaps et/ou experts externes** participent également aux réunions du groupe selon les sujets inscrits à l'ordre du jour.

Le comité s'est progressivement ouvert à des partenaires extérieurs compte tenu de leur implication et de leur expertise dans le domaine de la vigilance : l'Institut national de veille sanitaire (InVS) et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Les nombreux sujets transversaux qui lient en effet les différentes agences de sécurité sanitaire nécessitent effectivement une approche plus globale.

Depuis le début de l'année 2004, **Bruno COIGNARD**, médecin épidémiologiste, responsable de l'unité Infections Nosocomiales et Résistances aux Antibiotiques du Département des Maladies Infectieuses de l'**Institut de Veille Sanitaire (InVS)** et **Sébastien LA VIEILLE** de l'**Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)** ont rejoint le Comité de coordination des vigilances.

Au même titre que l'Afssaps, l'Afssa et l'InVS constituent des éléments du dispositif de veille et de sécurité sanitaire mis en place par la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

### ***L'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments)***

*L'organisation et le fonctionnement de cet établissement public, placé sous la triple tutelle des ministres chargés de la santé, de l'agriculture et de la consommation, ont été précisés par le décret n° 99-242 du 26 mars 1999.*

*Cette agence de veille, d'alerte et d'expertise est chargée d'évaluer les risques sanitaires et nutritionnels que peuvent présenter les aliments destinés à l'homme ou aux animaux. Plus précisément, l'Afssa est chargée :*

- d'évaluer les risques sanitaires et nutritionnels que peuvent présenter les aliments destinés à l'homme ou aux animaux ;*
- d'assurer auprès du ministère de l'Agriculture et des autres ministères intéressés l'appui scientifique et technique nécessaire à l'élaboration, à l'application et à l'évaluation des mesures prises dans les domaines de la santé animale, du médicament vétérinaire, du bien-être des animaux et de leurs conséquences sur l'hygiène et la sécurité des aliments destinés à l'homme ou à l'animal ;*
- de délivrer, dans le cadre de l'agence nationale du médicament vétérinaire qui est intégrée en son sein, les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.*

### ***L'InVS (Institut de veille sanitaire)***

*L'Institut de veille sanitaire (InVS) est un établissement national de santé publique chargé de surveiller en permanence l'état de santé de la population et son évolution. Cette mission s'inscrit dans une perspective d'aide à la décision des pouvoirs publics et, d'appui à l'élaboration et à l'évaluation des politiques de protection de la santé et de prévention des risques. Créé par la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, l'InVS est placé sous la tutelle du ministre de la Santé.*

*L'InVS est en particulier chargé :*

- de détecter toute menace pour la santé publique, d'en alerter les pouvoirs publics et de leur recommander toutes les mesures de maîtrise et de prévention de ces menaces ;*
- de rassembler, expertiser et valoriser les connaissances sur les risques sanitaires, leurs causes et leur évolution ;*
- de réaliser ou d'appuyer toute action (enquête, étude, expertise...) susceptibles de contribuer aux missions de veille sanitaire.*

*La mission de l'InVS se décline dans tous les champs d'action de la santé publique :*

- **les maladies infectieuses ;***
- **les effets de l'environnement sur la santé ;***
- **les risques d'origine professionnelle ;***
- **les maladies chroniques et les traumatismes.***

- **Rôle du Comité de coordination des Vigilances**

L'objectif du comité vise une approche coordonnée de l'évaluation des risques. Il s'agit en effet d'anticiper, d'analyser et d'agir pour mieux approcher le risque et renforcer la sécurité sanitaire des produits et celle du patient.

Cette structure constitue ainsi un forum :

- ✓ *d'échanges entre les différents réseaux de vigilance*

Dont l'objectif est d'améliorer le recueil, le contenu et la transversalité de l'information. Ces échanges, de nature technique, réglementaire, et méthodologique permettent de développer et de renforcer l'information en interne en évitant sa perte ou sa dilution entre les différentes vigilances comme en externe, en facilitant le développement des échanges avec d'autres partenaires, notamment les agences sanitaires et les différentes directions du ministère de la santé.

- ✓ *d'expertises pour l'évaluation et la gestion des risques communs*

Cette évaluation scientifique commune des risques transversaux permet de mener des actions conjointes efficaces.

- ✓ *de recherches et de réflexions méthodologiques pour définir et adopter des outils communs*

L'objectif recherché est de concilier voire d'harmoniser, autant que possible, les procédures de vigilance pour augmenter leur cohérence et leur performance et favoriser ainsi la compréhension et l'adhésion de tous les notificateurs.

- ✓ *où l'information et le retour de l'information constituent des étapes essentielles et indispensables*

Les bulletins des vigilances, consultables sur le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) en constituent le vecteur efficace. Les partenaires des différents réseaux de vigilances et toute personne le souhaitant peuvent être ainsi informés des principaux faits marquants.

- ✓ *où la réflexion sur la coordination locale et régionale se poursuit*

Le comité de coordination des vigilances participe aussi aux travaux engagés par la DGS et la DHOS dans le cadre de la réflexion sur la coordination locale et régionale, engagée il y a plus de trois ans.

Au niveau local, cette réflexion s'articule avec les démarches et études en cours sur la gestion des risques où la coordination locale des vigilances occupe une place prépondérante pour s'engager dans

une véritable démarche qualité. Des coordinations régionales se sont développées récemment dans plusieurs régions. Ces expériences sont arrivées à la conclusion que la mise en place d'outils communs, et d'actions d'information, de formation et de sensibilisation serait un facteur d'amélioration de l'efficacité des systèmes de vigilances.

Au niveau national, la nécessité de créer des systèmes coordonnés de veille sanitaire des produits de santé s'est fait nettement ressentir et les échanges avec les acteurs de la santé confirment cette volonté de rapprochement, d'échanges et de partage d'expérience.

En tout état de cause, cette évolution ne doit pas affecter les circuits directs et rapides de remontée des signalements effectués par les professionnels de santé vers l'Afssaps pour permettre, chaque fois que cela est nécessaire, la prise de décision qui s'impose en vue d'assurer la sécurité de tous les patients sur le territoire national (retrait de lots ou de produits, suspension d'autorisation ...).

#### ✓ où l'on participe à la formation initiale

Depuis plusieurs années, le comité de coordination de vigilances est associé à la formation initiale des futurs cadres qui seront amenés à assurer les fonctions d'évaluation, de coordination et de responsabilité dans les établissements de santé et les Agences de sécurité sanitaire.

Un module « Vigilances », coordonné par l'Afssaps, est ainsi proposé dans le cadre de plusieurs masters :

- MASTER Sciences politiques - action publique, mention métiers de la santé, spécialité politique des produits de santé (Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques – Lille II) ;
- MASTER Sciences juridiques, mention droit de la santé, spécialité droit des produits de santé (Faculté de droit - Paris 5 – Université René Descartes) ;
- MASTER Sciences de la vie et de la santé, mention politiques de santé publique et sécurité sanitaire (Faculté de médecine Cochin Port-Royal Paris 5 – Université René Descartes).

Ces diplômes ont pour objectif de former les participants aux concepts, outils et méthodes en terme de vigilance et de sécurité sanitaire, en tenant compte du contexte réglementaire et de l'évolution des besoins.



## PRINCIPALES ALERTES EN VIGILANCES ET AUTRES FAITS MARQUANTS

### **AVERTISSEMENT**

*Ce bilan des principaux faits marquants en vigilance ne tend pas à l'exhaustivité. Son objectif est d'offrir au lecteur une vue d'ensemble des principaux dossiers d'alerte sanitaire, gérés par l'Afssaps au cours de l'année 2004, qui ont été présentés lors d'un Comité de coordination des vigilances.*

*Sont abordés quelques dossiers, faits marquants ayant trait à la vigilance en raison, notamment, de leur caractère transversal, de leur gravité, de leur nouveauté, de leur exemplarité, de leur récurrence ou de leur intérêt didactique.*



## ■ Départements des alertes

Une fonction de veille sanitaire est exercée sur la qualité des produits de santé. Le département des alertes assure la mise en œuvre des retraits de produit décidés après évaluation de signalements soit par le département lui-même (défaut de qualité) soit par les vigilances (effets indésirables, défaut de conception, etc...).

Dans le cadre de la veille sanitaire, ce département travaille en étroite collaboration avec l'ensemble des vigilances.

Il est en outre chargé de mettre en œuvre les décisions de suspension ou de retour des produits, prises en application des articles L. 5312-1 à L. 5312-3 du code de la santé publique.

En 2004, le département des alertes a pu présenter au Comité quelques exemples de retraits ou de suspensions de lots et de produits qui sont intervenus, notamment :

### • Système d'inhalation DISKUS

Suite au retrait de lots défectueux du système d'inhalation Diskus en novembre 2003, l'Afssaps a été informée d'environ 80 signalements de sensation de brûlure, en lien avec l'utilisation du produit SEREVENT® notamment. Il s'agit vraisemblablement d'un effet rebond dans le signalement, engendré par l'annonce du retrait des lots de Diskus.

En effet, un incident technique lors de l'assemblage du système d'inhalation Diskus des spécialités FLIXOTIDE®, SEREVENT® et SERETIDE® a entraîné des cas exceptionnels de non-délivrance de la dose à inhaler, ce qui avait conduit au retrait de certains lots.

Le rappel n'a porté que sur 5 lots :

en officine (n° d'alerte MED 03/A33)

- FLIXOTIDE DISKUS 250 µg, lot 029R (pér.31/01/06)
- FLIXOTIDE DISKUS 500 µg, lot 598 (pér.30/11/05)
- SEREVENT DISKUS 50 µg, lot 060R (pér.31/12/04)
- SERETIDE DISKUS 250/50 µg, lot 058R (pér.30/06/04).

à l'hôpital (pas de n° d'alerte):

- FLIXOTIDE DISKUS 100 µg, lot 415 (pér..30/11/04).

- **NEORAL® 10 MG Capsule et risque de confusion**

Les laboratoires Novartis ont informé l'Afssaps, en février 2004, d'un risque de confusion provoqué par la mise en œuvre d'un nouveau blister (conditionnement alvéolé des capsules).

Effectivement, l'impression sur l'aluminium de la dénomination du produit et du dosage « 10 mg » recouvre deux alvéoles, ce qui peut porter à croire que 10 mg de NEORAL® correspondent à deux capsules au lieu d'une. Un cas de double prise par un patient a déjà été signalé au département des alertes.

Afin d'attirer l'attention des professionnels de santé sur ce risque, une alerte a été émise le 16/02/04 (n° d'alerte MED04/A03/B02) à destination des pharmaciens hospitaliers et des officinaux.

Un retour à la présentation initiale (dénomination et dosage imprimés au niveau de chaque alvéole) a été entrepris. Dans l'attente de la mise sur le marché de ces conditionnements, un sticker précisant la mention « 10 mg de NEORAL® = 1 seule capsule » a été apposé par le fabricant sur les boîtes en cours de libération.

Seul le NEORAL® 10 mg est concerné.

La présentation initiale a été mise à disposition le 10/05/04.

- **UTEPLEX®, solution buvable**

Suite à une inspection chez le fabricant, une non conformité dans la fabrication d'ampoule pour solution buvable par rapport au dossier d'AMM a été relevée. La qualité de ces ampoules ne peut être garantie.

Le laboratoire Biodim, exploitant de la spécialité, a donc procédé à titre de précaution au retrait du lot 126 (péremption : 08/2005) de la spécialité UTEPLEX 2 mg, solution buvable le 21/01/04 (cf alerte MED 04/A02).

- **Stérilisation de dispositifs médicaux par la société ESTER**

Dossier traité en collaboration avec l'unité de Matéiovigilance (voir page 50).

• **DUROGESIC®**, dispositifs transdermiques

Les 25 mai 2004 et 31 août 2004, en accord avec l'Affsaps, le laboratoire Janssen-Cilag a procédé au rappel de certains lots des spécialités DUROGESIC® en raison de l'identification, au cours des études de stabilité du produit, d'une teneur en éthanol inférieure aux spécifications. Cette perte en éthanol est due à un défaut de scellage des sachets sur une des trois lignes de conditionnement de ce produit. Cette baisse peut conduire à une diminution du passage transdermique du fentanyl (principe actif).

Le rappel a été réalisé en deux temps afin d'éviter une rupture d'approvisionnement de ce produit non substituable.

Les lots retirés le 25 mai 2004 sont les suivants (cf alerte MED 04/A08/B05) :

Produits	Numéros de lots rappelés	
	EN OFFICINE	A L'HOPITAL
DUROGESIC® 25 mcg/h	03EB490, 03EB887.	-
DUROGESIC® 50 mcg/h	02GB537, 02HB427, 02HB428, 02IB874, 02JB418, 02KB537, 02LB645, 02LB790, 03BB129, 03CB624, 03CB625, 03DB460, 03EB890, 03EB891, 03FB467, 03IB219, 03JB223, 03JB630.	02GB537, 02HB427, 02HB428, 02IB928, 02IB933, 02JB418, 02LB028, 03BB333, 03DB467, 03EB885, 03GB860, 03IB099, 03JB224, 03JB630.
DUROGESIC® 75 mcg/h	02HB365, 02HB921, 02HB923, 02IB875, 02IB876, 02JB410, 02KB031, 02KB542, 02KB543, 02KB544, 03DB462, 03EB489, 03EB889, 03FB186, 03GB178, 03GB851, 03GB855, 03IB227, 03IB593.	02GB535, 02GB641, 02IB875, 02KB031, 02KB540, 02KB542, 03GB851, 03IB110.
DUROGESIC® 100 mcg/h	02FB513, 02GB362, 02IB429, 02IB930, 02JB413, 02JB414, 03AB874, 03CB629, 03DB463, 03DB465, 03FB183, 03GB177, 03GB854, 03HB104, 03HB105, 03JB233, 03JB482, 02IB927.	02HB363, 02JB411, 03AB874, 03CB631, 03CB632, 03DB595, 03GB861, 03JB482.

Les lots retirés le 31 août 2004 sont les suivants (cf alerte M04/A15/B13) :

- DUROGESIC® 50 µg/h : O4BB238, O4CB1O9, O4CB121 ;
- DUROGESIC® 75 µg/h : O3KB635, O3KB831, O3LB758, O3LB765, O4ABO91, O4AB24O, O4AB767, 4ABOOOO, 4ABOOO1, 4ABOOO1A ;
- DUROGESIC® 100 µg/h : O3KB754, O3KB832, O3KB833, O3LB759, O4ABO51, O4BB229, O4BB23O, O4BB232.

La gestion de ces retraits de lots s'est effectuée grâce à une procédure exceptionnelle de bons de commande inversés des stupéfiants afin d'assurer le retour des unités vers les grossistes, ceci en accord avec l'unité des stupéfiants.

### • Canicule

Suite à la canicule survenue en France en août 2003, le ministère de la santé avec l'aide des différentes administrations sanitaires et sociales françaises, dont l'Afssaps, a élaboré un plan national de la canicule (PNC) comprenant 4 niveaux. Le plan a été révisé en 2005 et est activé du 1<sup>er</sup> juin au 31 août. Les 4 niveaux sont : niveau 1 (veille sanitaire), niveau 2 (pré-alerte), niveau 3 (alerte) et niveau 4 (mobilisation maximale). La version correspondante est disponible sur le site Internet du ministère de la Santé. ([www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)).

Trois départements de l'Afssaps sont impliqués dans ce plan :

- le département CORGRIS (DEMEB) : préparation des documents d'information sur le bon usage et la conservation des médicaments en cas de canicule ; élaboration de la liste des médicaments de première urgence (solutés de réhydratation) ;
- le département des alertes (DIE) : incitation des exploitants/fabricants à disposer de capacités de production accrues en vue d'une éventuelle vague de chaleur et suivi auprès des exploitants et des grossistes-répartiteurs de l'état des stocks des médicaments de première urgence (solutés de réhydratation : Chlorure de sodium 0,9% et Glucose 5% pour les volumes de 500ml et 1 l) (à partir du niveau 2) ;
- la cellule internet (DG) : diffusion des documents d'information et autres informations en tant que de besoin.

Chaque direction a nommé un responsable, joignable à tous moments en cas d'alerte ainsi que deux remplaçants.

## • Encre de tatouages STARBRITE COLORS

### Dossier traité en collaboration avec l'unité enquêtes spéciales

Depuis la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, les produits de tatouage relèvent de la compétence de l'Afssaps.

Les autorités de la République Tchèque ont informé les autorités françaises de la contamination d'une encre de tatouage par le champignon *Acremonium fungi*. Il s'agit de deux lots (n°s 7996988 et 7996989) d'encre noire de la marque " STARBRITE COLORS Black Magic", fabriquée aux Etats-Unis par la société Tommy's Supplies.

La découverte de cette contamination mycosique fait suite à l'hospitalisation, en République Tchèque, d'une personne récemment tatouée et présentant un mycétome (tuméfaction infectieuse évoluant de façon chronique avec fistulisation) associé à un syndrome infectieux.

Une enquête menée par les services de la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) a permis d'identifier chez deux distributeurs français, la présence des lots incriminés. Des prélèvements ont été effectués par la DGCCRF et l'analyse des échantillons a été assurée par les laboratoires de l'Afssaps.

Sans attendre les résultats des prélèvements et comme le lot incriminé était présent sur le marché français, l'Afssaps a pris, le 25 août 2004, une mesure conservatoire de suspension de l'importation, de la commercialisation et de l'utilisation des encres noires Black Magic de marque STARBRITE COLORS (lots 7996988 et 7996989) fabriquées par la société Tommy's Supplies.

Le résultat de l'analyse d'échantillons d'encres de tatouage de couleurs différentes de ces lots a mis en évidence une contamination microbiologique de trois encres : Black Magic, Tribal Black et Scarlet Red par un champignon *Acremonium fungi* et/ou des bactéries du genre *Pseudomonas* ou *Aeromonas*.

En conséquence, l'Afssaps a pris, en date du 14 septembre 2004, une nouvelle décision de police sanitaire portant :

- d'une part, interdiction d'importation, d'exportation, de mise sur le marché et d'utilisation des lots 7996988 et 7996989 pour les trois encres contaminées de la marque " STARBRITE COLORS " (Black Magic, Tribal Black et Scarlet Red);
- d'autre part, suspension pour une durée de trois mois de l'importation, l'exportation, la mise sur le marché et l'utilisation, de l'ensemble des autres encres de tatouage de marque "STARBRITE COLORS" pour la totalité des couleurs commercialisées dans l'attente d'analyses complémentaires.

Enfin, le 14 décembre dernier, l'Afssaps a pris une décision d'interdiction d'importation, d'exportation, de mise sur le marché et d'utilisation des encres de la marque STARBRITE COLORS.

Voir la décision de police sanitaire : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/dps/nordplan.pdf>. Le rappel des encres STARBRITE COLORS a été effectué fin janvier auprès des clients des deux distributeurs français.

### • **Etiquetage de la morphine**

Une erreur d'administration de chlorhydrate de morphine a entraîné le décès d'un jeune patient en septembre 2004.

Cet accident a mis en exergue la nécessité d'harmoniser l'étiquetage de l'ensemble des ampoules de solution injectable de morphine, avec pour objectif de clarifier l'expression de la concentration en substance active dans l'ampoule et ainsi de prévenir les risques de confusion.

Ainsi, l'Afssaps a procédé en mai 2005 à une harmonisation.

Les nouveaux étiquetages présenteront les spécificités suivantes :

- des mentions de couleur noire ;
- la dénomination, la quantité de morphine et la voie d'administration uniquement ;
- un mode d'expression harmonisé de la concentration en morphine ;
- une présentation sur l'ampoule, selon un ordre défini, comme décrit ci-dessous :

**Morphine X mg**

**Y ml (Z mg/ml)**

**Voie d'administration**

X = quantité totale de morphine par ampoule

Y = volume total de solution

Z = concentration en morphine de la solution contenue dans l'ampoule

Conformément aux conclusions de la concertation avec les professionnels de santé, cette mise à disposition s'accompagnera :

- en ville, d'une information spécifique des pharmaciens d'officine par l'intermédiaire des titulaires d'AMM ;
- dans les établissements de santé, d'une organisation interne coordonnée par la pharmacie à usage intérieur de l'établissement, permettant un approvisionnement progressif des différents services afin d'écartier toute coexistence des ampoules comportant l'ancien et le nouvel étiquetage au sein d'un même service. La disparition des ampoules comportant l'ancien étiquetage devra être effectuée au plus tard le 15 octobre 2005.

Une alerte reprenant l'ensemble de ces informations a été adressée aux pharmacies hospitalières (cf alerte MED 05/B10) et un communiqué de presse a été publié le 20 mai 2005 sur le site de l'Agence. L'information a également été reprise dans le bulletin des vigilances n°27.

### • Bouteille d'oxygène

Il a été procédé le 19 novembre 2004 à un retrait massif de bouteilles d'oxygène. Présence de la société Air Liquide Santé France, présentant un risque de débit réduit de moitié.

Cette défaillance a été détectée dans le cadre de la maintenance à cinq ans des robinets à manodétendeur intégré et est due à une dérive de l'appareil de mesure détectée par la société en charge de cette maintenance.

Le retrait a été effectué au niveau des établissements de santé et par le biais des structures dispensatrices d'oxygène à domicile.

### • Dysfonctionnement dans la fabrication de médicaments d'un établissement pharmaceutique

A la suite d'une inspection réalisée dans l'établissement pharmaceutique UFCH, rattaché à un établissement hospitalier fabricant en particulier des préparations hospitalières (article L5121-1 du code de la santé publique), il a été mis en évidence que certaines préparations hospitalières présentées sous forme de flacon possédaient des conditions de fabrication qui devaient être revalidées afin d'apporter toutes les garanties en matière de stérilité. Un premier retrait du lot G071871 de la préparation hospitalière dénommée CARBACHOL 0,01% a été initié fin décembre 2004 dans l'attente de résultats complémentaires.

A la suite de résultats complémentaires, toutes les préparations hospitalières préparées dans les mêmes conditions ont fait l'objet d'une évaluation par la DEMEB afin de déterminer leur caractère indispensable et la présence le cas échéant d'alternatives thérapeutiques. Toutes les préparations pour lesquelles la stérilité étaient requises et pour lesquelles ils existaient des alternatives thérapeutiques ont été retirées le 19/01/05. Par contre, celles pour lesquelles la stérilité n'était pas requise n'ont pas été retirées. En conséquence, 10 préparations hospitalières ont été retirées et 5 autres ont été maintenues sur le marché (Nitrate d'argent 0,5%, saccharose 25%, Bleu de toluidine, solution de Krebs, solution de tannage au glutaraldéhyde).

## ■ Cosmétovigilance

La cosmétovigilance est l'ensemble des moyens permettant la surveillance du risque d'effets indésirables attribués à l'utilisation d'un produit cosmétique mis sur le marché.

Elle comporte notamment :

- le signalement de tous les effets indésirables et notamment ceux mentionnés au I de l'article L. 5131-9 et le recueil des informations les concernant ainsi que le recueil des informations mentionnées au II du dudit article ; l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques ;
- la réalisation et le suivi d'actions correctrices ;
- L'exercice de la cosmétovigilance peut impliquer la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier mentionné à l'article L. 5131-6, ainsi que des informations relatives notamment à la vente et aux pratiques de consommation de ces produits cosmétiques.

La cosmétovigilance est prise en charge depuis le printemps 2004 par le département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et tatouages, au sein de la Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et des biocides (DE2PCB), nouvellement créée. Elle était jusqu'à l'année dernière induite dans la Direction des laboratoires et des contrôles (DLC).

La cosmétovigilance a été officiellement mise en place par la récente loi du 9 août 2004 relative à la santé publique (loi n°2004-806 publiée au JO le 11 août 2004). Celle-ci modifie le code de la santé publique, notamment en intégrant de nouveaux articles dans le chapitre dédié aux produits cosmétiques.

En particulier, le nouvel article L. 5131-9 définit l'effet indésirable grave et donne obligation aux professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être dû à un produit cosmétique de le déclarer sans délai au directeur général de l'Afssaps.

En outre, les professionnels de santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable qui bien que ne répondant pas à la définition de l'effet indésirable grave présente un caractère de gravité pertinent à rapporter (exemple : shampoing susceptible d'avoir provoqué une chute de cheveux).

D'autre part, les industriels ont une obligation de participation au système de cosmétovigilance. En pratique, les industriels doivent tenir à jour dans le dossier mis à disposition des autorités de contrôle, les informations relatives aux effets indésirables du produit cosmétique mis sur le marché.

En outre, conformément aux nouvelles dispositions de la loi, ils auront obligation de déclarer à la DGCCRF, dans le cadre de l'article L 221-1-3 du code de la consommation, tout signalement contraire à l'obligation de sécurité du produit. Ces signalements seront ensuite transmis à l'Afssaps.



Enfin, en cas de doute sérieux sur une ou plusieurs substances, les industriels sont tenus de transmettre à l'Afssaps sur sa demande, la liste des produits cosmétiques qui contiennent ces substances et leur concentration (article L. 5131-10). Cependant, le législateur n'a pas prévu d'accès direct aux formules.

### Extraits du code de la santé publique

#### Article L5131-5

*(Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 148 III Journal Officiel du 11 août 2004)*

La fabrication des produits cosmétiques doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont définis par arrêté des ministres chargés de l'artisanat, de la consommation, de l'industrie et de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine de ces produits doit être exécutée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire dont les principes sont définis dans les mêmes conditions. Les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect sont définies par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé, pris sur proposition de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

#### Article L5131-6

*(Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 139 IV Journal Officiel du 11 août 2004)*

Un produit cosmétique ne peut être mis sur le marché à titre gratuit ou onéreux que :

- si son récipient et son emballage comportent le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant ou du responsable de la mise sur le marché, établi dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ainsi que les autres mentions prévues par le décret mentionné au 1° de l'article L. 5131-11 ; en cas de pluralité d'adresses, celle qui est soulignée désigne le lieu de détention du dossier prévu à l'alinéa suivant ;

- et si le fabricant, ou son représentant, ou la personne pour le compte de laquelle le produit cosmétique est fabriqué, ou le responsable de la mise sur le marché d'un produit cosmétique importé pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen tient effectivement à la disposition des autorités de contrôle, à l'adresse mentionnée ci-dessus, un dossier rassemblant toutes informations utiles au regard des dispositions des articles L. 5131-4 et L. 5131-5, notamment sur la formule qualitative et quantitative, les spécifications physico-chimiques et microbiologiques, les conditions de fabrication et de contrôle, l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine, les effets indésirables de ce produit cosmétique, et les preuves de ses effets revendiqués lorsque la nature de l'effet ou du produit le justifie.

L'obligation d'indiquer dans le dossier la formule du produit ne s'applique pas aux parfums proprement dits ni aux compositions parfumantes pour lesquels les informations sont limitées au numéro de code de la composition parfumante et à l'identité de son fournisseur.

**Article L5131-0**

*(Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 139 I Journal Officiel du 11 août 2004)*

*(Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 139 II Journal Officiel du 11 août 2004)*

I. - Pour l'application du présent article, on entend par effet indésirable grave une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi d'un produit cosmétique chez l'homme ou résultant d'un mésusage qui, soit justifierait une hospitalisation, soit entraînerait une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale.

Pour la mise en oeuvre du système de cosmétovigilance, tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être dû à un produit cosmétique mentionné à l'article L. 5131-1 doit en faire la déclaration sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Ce professionnel déclare en outre les effets indésirables qui, bien que ne répondant pas à la définition mentionnée ci-dessus, lui paraissent revêtir un caractère de gravité justifiant une telle déclaration.

Dans sa déclaration, le professionnel de santé précise notamment si l'effet indésirable résulte d'un mésusage.

II. - Les fabricants, ou leurs représentants, ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués, ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ou les distributeurs, sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance.

Cette obligation est réputée remplie par la mise en oeuvre des dispositions de l'article L. 221-1-3 du code de la consommation. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est tenue informée par les autorités administratives compétentes mentionnées à l'article L. 221-1-3 du code de la consommation.

**Article L5131-10**

*(inséré par Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 139 V Journal Officiel du 11 août 2004)*

Les fabricants, ou leurs représentants, ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués, ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen sont tenus, en cas de doute sérieux sur l'innocuité d'une ou de plusieurs substances, de fournir au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé lorsqu'il leur en fait la demande motivée, la liste de leurs produits cosmétiques dans la composition desquels entrent une ou plusieurs substances désignées par lui ainsi que la quantité de ladite substance présente dans le produit.

L'agence prend toutes mesures pour protéger la confidentialité des informations qui lui sont transmises au titre de l'alinéa précédent.

**Article L5131-11**

*(inséré par Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 130 I III Journal Officiel du 11 août 2004)*

Les modalités d'application du présent chapitre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat et notamment :

1° Après avis du Conseil national de la consommation, les règles auxquelles doivent satisfaire les récipients et emballages des produits cosmétiques afin que soient lisibles et indélébiles le nom ou la raison sociale ainsi que l'adresse du fabricant ou du responsable de la mise sur le marché, le contenu nominal du produit ; sa date de durabilité minimale, les précautions d'emploi, la numérotation des lots de fabrication ou la référence permettant l'identification de la fabrication ; la fonction du produit, sauf si celle-ci ressort de la présentation du produit, la liste des ingrédients conforme à la nomenclature commune arrêtée par la Commission européenne ainsi que les règles particulières applicables à la publicité pour ces produits lorsqu'il est fait référence à l'expérimentation animale ;

2° Les modalités de présentation et le contenu de la déclaration prévue au premier alinéa de l'article L. 5131-2 ;

3° Le contenu du dossier mentionné à l'article L. 5131-6 et les conditions de protection du secret des informations figurant dans ce dossier notamment celles relatives à des composants ou ingrédients délivrés par des fournisseurs exclusifs et responsables ;

4° Les règles relatives à la composition des produits cosmétiques ;

5° Les conditions de transmission aux centres antipoison et de protection du secret des informations mentionnées à l'article L. 5131-7 ;

6° Les modalités d'application du I de l'article L. 5131-9 ;

7° Les modalités d'application de l'article L. 5131-10 en ce qui concerne le contenu des informations demandées, les règles assurant le respect de leur confidentialité et le délai maximum de réponse.

Des décrets fixent les conditions d'utilisation professionnelle des produits cosmétiques lorsque cette utilisation est susceptible de comporter des dangers ou des inconvénients.

### • **Etudes pilotes réalisées dans le cadre de la phase expérimentale de mise en place du système de cosmétovigilance**

Dans le cadre de la mise en place du système national de cosmétovigilance, la phase expérimentale dont les premières études pilotes ont débuté en 2003 s'est poursuivie avec la mise en œuvre d'une pré-étude réalisée sur 50 consommateurs en juin-juillet 2004.

Les objectifs de cette pré-étude étaient d'une part d'évaluer la prévalence des effets indésirables dus -  
- aux produits cosmétiques au sein du grand public (nombre d'effets indésirables, type d'effets indésirables constatés, avec quels cosmétiques) et d'autre part d'évaluer la conduite tenue du grand public lors de la survenue de ces effets indésirables (consultation d'un médecin, d'un pharmacien, notification à l'industrie, à une autorité de santé,...).

- à identifier un produit cosmétique en retrouvant le nom du fabricant et le numéro de lot.

Les effets indésirables rapportés, bien que bénins sont relativement fréquents. En effet 16 % des personnes interrogées déclarent avoir déjà été concernées par des effets indésirables de produits cosmétiques chez elle ou un tiers.

L'effet indésirable constaté a donné lieu pour plus de la moitié de ces personnes à la consultation d'un professionnel de santé, le plus souvent un médecin généraliste.

Cependant, les résultats de cette pré-étude ne sont pas statistiquement fiables compte tenu du nombre restreint de consommateurs ayant participé à l'étude (50 personnes).

Afin de disposer de résultats exploitables il serait nécessaire de poursuivre l'étude sur un nombre beaucoup plus large de consommateurs : environ 900 personnes.

Concernant les quatre études pilotes déjà réalisées en 2003, celles-ci ont abouti aux conséquences suivantes :

La fiche de notification a été simplifiée afin d'être plus facile et surtout plus rapide à compléter.

Cette nouvelle fiche de notification a été approuvée en commission de cosmétologie du 15 juin 2004.

Elle a été publiée dans le bulletin des vigilances de juillet/août 2004 puis mise en ligne sur le site Internet de l'Afssaps où elle est directement téléchargeable à l'adresse suivante : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) : rubrique infos pratique/ signalements des vigilances.

Le nombre significatif d'effets indésirables recueillis parmi lesquels un nombre d'effets indésirables graves estimé à 20 % a justifié la nécessité de mettre en place un système de déclaration rapide des effets indésirables graves à l'Afssaps.

La loi du 9 août 2004 en officialisant la cosmétovigilance permet de mettre en place ce système d'alerte rapide avec l'obligation de déclaration sans délai pour les professionnels de santé des effets indésirables graves.

Les notifications reçues dans le cadre de l'étude avec les dermatologues-allergologues ont permis, en concertation avec l'industrie cosmétique, d'élaborer une méthode d'imputabilité qui actuellement testée sur les effets indésirables reçus depuis janvier 2004.

L'Afssaps a instauré une collaboration avec les dermatologues allergologues du REVIDAL (GERDA). Cette coopération concerne en particulier la transmission des effets indésirables graves ou fréquemment observés.

La pré-étude avec des pharmaciens d'officine a permis de démontrer que ce professionnel de santé a une place dans le système de cosmétovigilance et qu'il est important de l'encourager à notifier tout effet indésirable grave ou qu'il juge pertinent de rapporter.

### • **Réflexions sur la mise en place d'un système européen de cosmétovigilance**

Au niveau européen, une réflexion a également été engagée depuis mars 2001 sur le recueil des effets indésirables au sein du Comité d'experts sur les produits cosmétiques, Comité qui dépend du

Comité de Santé Publique du Conseil de l'Europe. Les représentants de l'Accord partiel (soit 18 membres européens) se réunissent deux fois par an.

Le département des produits cosmétiques de la DE2PCB participe activement à cette réflexion. Ainsi lors des réunions plénières en 2002 et 2003, il a été discuté de la nécessité :

- De mettre en place un système de recueil des effets indésirables sur la base de la fiche de notification d'effet indésirable élaborée par le groupe de travail « sécurité d'emploi des produits cosmétiques » de l'Afssaps ;
- De créer un système d'échange d'informations sur les effets indésirables entre les différents Etats membres ;
- De diffuser des recommandations en matière de cosmétovigilance sous la forme d'une résolution

Les délégations autrichienne, néerlandaise, suisse, danoise, norvégienne et française se sont portées volontaires pour aider à la rédaction de ces recommandations. Elles se sont réunies en septembre 2004 lors d'une réunion *ad hoc* afin de travailler à la rédaction d'un projet de résolution sur la base des résultats des études pilotes menées en Autriche, Danemark, France et Norvège.

Au cours des différentes réunions du comité de la coordination des vigilances, ont notamment été évoqués les dossiers suivant :

#### • Crème pour le change du nourrisson à base d'oxyde de zinc

Un cas de dyspnée et de cyanose des extrémités persistant une dizaine de secondes a été signalé chez un nouveau-né de cinq mois, et cela après application sur le siège d'une crème pour le change contenant de l'oxyde de zinc. Le produit a été utilisé à trois reprises et a engendré à chaque fois une réaction de ce type

Il en ressort que la régression rapide des symptômes ne plaide pas en faveur d'un effet toxique ou allergique.

Les tests réalisés (prick tests et ROAT test) n'ont pas mis en évidence de réaction allergique.

Le responsable de la mise sur le marché n'a pas enregistré d'effet indésirable similaire.

A ce jour, aucune cause permettant d'expliquer le mécanisme de survenue de cet effet indésirable n'a pu être mise en évidence.

#### • Parabens et risque de cancer du sein

**Dossier traité en collaboration avec l'unité de veille toxicologique**

Les parabens sont largement utilisés dans les produits cosmétiques en tant que conservateurs afin de prévenir le développement d'agents bactériens et/ou fongiques. Seules les substances inscrites à l'annexe VI de la directive 76/768/CE (transposée en droit français par arrêté du 06 février 2001) peuvent être utilisées comme conservateurs dans les produits cosmétiques.

Des études in vitro sur des modèles cellulaires ont mis en évidence les propriétés oestrogéniques des parabens qui pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence des tumeurs cancéreuses du sein. L'activité endocrinienne des parabens serait d'autant plus grande que la chaîne alkyle est longue (méthyl < éthyl < propyl < butyl < isobutyl).

Suite à la publication de l'étude Darbre (Darbre et al., J. Appl. Toxicol.) faisant état de la présence de parabens dans des biopsies de tumeurs mammaires chez l'homme, l'Afssaps a procédé à une nouvelle évaluation du risque lié à la présence de ces conservateurs dans les produits cosmétiques.

Au vu de l'ensemble des données disponibles et des conclusions de comité d'experts de la Commission européenne dans les domaines cosmétique mais aussi alimentaire, la commission de cosmétologie s'est prononcée favorablement à la poursuite de l'utilisation aux conditions prévues par la réglementation actuelle de 2 des 5 parabens les plus couramment utilisés : méthyl et éthyl-paraben. Pour le propyl-paraben, la commission de cosmétologie s'est montrée favorable à la poursuite de l'utilisation de ce conservateur sous réserve que des études complémentaires soient réalisées permettant de confirmer l'absence de risque aux conditions d'utilisation dans les produits cosmétiques.

Les études de reprotoxicité et de pharmacocinétique jugées nécessaires par les experts de l'Afssaps seront proposées à l'avis de la commission de cosmétologie.

Pour les autres parabens à chaîne plus longues, en l'absence d'intérêt d'utilisation par les industriels pour ces substances et du manque de données toxicologiques permettant d'écartier tout risque reprotoxique, la commission de cosmétologie s'est montrée favorable à demander à la commission européenne de les délistier de la liste des conservateurs pouvant être utilisés dans les produits cosmétiques (annexe VI de la directive 76/768 modifiée).

Dans l'attente de l'évaluation des données complémentaires fournies par les études demandées, il convient de rappeler que l'utilisation des parabens dans les produits cosmétiques ne présente pas de risque imminent pour la santé.

*Voir article de Darbre et al publié dans "Journal of Applied Toxicology" – 2004.*

#### • **Suspension de deux produits contenant des extraits de kava**

L'attention du département de l'évaluation des produits cosmétiques a été attirée sur deux produits anti-rides en raison de leur formulation à base d'extrait de kawa kawa.

En effet, par décision du Directeur général de l'Afssaps (JO du 26 mars 2003), la mise sur le marché, la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques du kawa kawa et des produits en contenant sous toutes ses formes, à l'exception de certains médicaments homéopathiques, ont été interdites en raison de la survenue de cas d'atteintes hépatiques parfois graves voire fatales.

En outre, dans un communiqué en date de janvier 2002, l'Afssa a émis un avis défavorable à l'utilisation du kava en alimentation humaine notamment dans le cadre de compléments alimentaires, en se basant sur les données de pharmacovigilance.

Actuellement, aucune donnée sur le passage transcutané de l'ingrédient kawa kawa ainsi que sur sa voie de métabolisation n'est disponible.

Compte tenu du risque documenté d'atteintes hépatiques liés à la présence d'extrait de kava ayant conduit à une décision de police sanitaire pour les produits pharmaceutiques à base de kava y compris ceux administrés par voie topique, et au vu du risque de passage transcutané de cet ingrédient, une action systémique et donc un risque d'atteinte hépatique peut être envisagé après application topique de produits cosmétiques contenant cet ingrédient.

Par conséquent, le responsable de la mise sur le marché n'ayant pas été en mesure de fournir des éléments permettant de garantir l'innocuité de ses deux produits à base de kawa kawa, l'Afssaps lui a adressé une mise en demeure fin octobre 2004 dans l'objectif d'interdire les deux produits cosmétiques à base de kawa kawa compte tenu de la suspicion de danger grave relative à la survenue d'atteintes hépatiques.

Suite à cette mise en demeure, le responsable de la mise sur le marché a arrêté la commercialisation de ses produits et procédé à la destruction des lots encore en sa possession.

#### • Produits à base de vitamines K

L'attention de l'Afssaps a été attirée sur de produits à base de vitamine K1 commercialisés comme cosmétiques mais avec comme principales indications la résorption des hématomes, rougeurs et purpuras induits par de petites interventions chirurgicales et/ou esthétiques.

Suite à la notification depuis décembre 2003 de douze effets indésirables consistant principalement en des eczéma du visage, le département de l'évaluation des produits cosmétiques s'est interrogé sur la sécurité d'emploi de ces produits à base de vitamine K1 mais aussi sur leur qualification en tant que produit cosmétique du fait de leurs allégations.

En effet, les effets indésirables observés consistent en des sensibilisations actives à la vitamine K1, à savoir l'induction d'une sensibilisation avec rupture de la tolérance immunitaire vis à vis de la vitamine K1.

En conséquence, les patients sont définitivement en incapacité d'avoir un contact avec la vitamine K1, avec le risque de faire des réactions systémiques en cas d'utilisation de cet ingrédient par voie générale comme un médicament, ce qui est très dommageable pour le patient si par la suite un traitement médical avec la vitamine K1 s'avère nécessaire.

Fin juin 2004, l'Afssaps a été informé de l'arrêt de commercialisation d'un des produits cosmétiques à base de vitamine K1 ayant suscité 6 cas d'effets indésirables parmi les douze constatés. En effet, la société a pris l'initiative de retirer ses produits du marché en raison du nombre croissant de cas d'intolérance constatés.

De même, en novembre 2004, l'autre société commercialisant des produits à base de vitamine K1 ayant provoqué les 6 autres effets indésirables a informé l'Afssaps de l'arrêt de commercialisation de ces produits et de leur remplacement par un produit à base de vitamine K1 oxydée.

Fin 2004, l'Afssaps a procédé au rappel de tous les lots de produits de ces deux sociétés pouvant encore être présents dans les lieux de distribution et de vente au détail, compte tenu des cas de sensibilisation qu'ils pourraient encore occasionner.

Une information au niveau européen sur le retrait de ces produits à base de vitamine k1 a été effectuée

Actuellement, il existe encore des produits à base de vitamine K1 sur le marché ; ces produits n'ont pas fait l'objet de signalement d'effet indésirable à l'Afssaps.

Cependant, une demande auprès des organisations professionnelles est en cours afin de déterminer quels sont ces produits contenant de la vitamine K1 et à quelle concentration afin d'en évaluer le risque.

En outre, l'Afssaps procède à l'évaluation des produits contenant de la vitamine K1 oxydée sur la base du dossier de sécurité transmis par le responsable de la mise sur le marché.

- **Baume parfumant pour nourrissons à partir de 3 mois**

Le département de l'évaluation des produits cosmétiques de l'Afssaps a procédé à l'évaluation de la sécurité d'emploi d'un baume parfumant corporel pour nourrissons à partir de 3 mois, contenant des concentrations importantes en eucalyptol ainsi que d'autres dérivés terpéniques comme le camphre.

Dans les spécialités pharmaceutiques, le camphre, menthol et eucalyptol sont contre-indiqués par voie cutanée et par voie nasale chez les nourrissons de moins de 30 mois et enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles, quelle que soit la concentration utilisée.

Dans les produits cosmétiques, l'utilisation de ces trois ingrédients n'est actuellement pas réglementée.



Une étude de passage transcutanée de l'eucalyptol a été demandée au responsable de la mise sur le marché ainsi que toutes les données toxicologiques disponibles sur le camphre et l'eucalyptol afin de procéder à l'évaluation du baume corporel parfumant et vérifier son innocuité.

Suite à cette évaluation, la commission de cosmétologie a rendu un avis défavorable sur la sécurité d'emploi du produit : marge de sécurité insuffisante pour garantir l'absence de risques d'effets indésirables de type neurologique (absence, convulsions) chez les nourrissons et jeunes enfants.

En conséquence, l'Afssaps a notifié à la société sa décision de procéder à l'interdiction du baume corporel compte tenu des risques pour la santé humaine qu'il pouvait occasionner.

Le retrait du produit s'est effectué en collaboration avec la société le 2 décembre 2004.

Il est à noter qu'en mars 2004 un premier cas d'effet indésirable de type neurologique (convulsions) avait été rapporté chez enfant de 2 ans souffrant d'un retard psychomoteur.

Le 1<sup>er</sup> décembre 2004, concomitamment au retrait du produit, un deuxième cas d'effet indésirable de type neurologique (convulsions) a été rapporté chez une enfant de 16 mois sans antécédent.

Suite au retrait du produit, quatre nouveaux cas d'effets indésirables de type neurologiques ont été signalés pendant le mois de décembre 2004 chez des enfants de 2 mois et demi à 4 ans.

Suite à l'évaluation de la sécurité de ce produit, et afin d'encadrer l'usage d'ingrédients comme le camphre, menthol et eucalyptol dans les produits cosmétiques, le département de l'évaluation des produits cosmétiques a mis en place un groupe de travail ad-hoc constitué d'experts toxicologues et de personnes internes à l'Afssaps. Ce groupe de travail a comme mission de mettre en place des concentrations seuils et des précautions d'emploi nécessaires pour permettre un usage sans risque du camphre, menthol et eucalyptol dans les produits cosmétiques.

### • **Tatouages au « henné noir »**

Depuis janvier 2004, les dermatologues et/ou dermatologues-allergologues ont signalé à l'Afssaps plus d'une dizaine de cas d'eczémas de contact d'apparition retardée (délai supérieur à 10 jours) faisant suite à l'application de « peintures superficielles ou tatouages éphémères au henné noir ». Ces produits se présentent sous la forme d'une préparation destinée à être appliquée sur la peau et contenant du henné et de la paraphénylènediamine (PPD), la PPD servant à donner une couleur noire au « tatouage ».

Ces « tatouages éphémères » sont le plus souvent proposés aux vacanciers au bord des plages, dans les marchés sans aucun contrôle sanitaire et sont considérés comme produits cosmétiques illicites compte tenu de l'interdiction d'utilisation de la PPD dans des produits autres que les teintures capillaires.

Ces « tatouages » sont réalisés le plus souvent sur place à la demande du consommateur et dans des endroits non réglementés (plages, marchés) ce qui rend le circuit de distribution très difficile à cerner.

La survenue de ces eczémas de contact suite à l'application de ces produits devient très préoccupante car elle concerne principalement des enfants, des adolescents et de jeunes adultes se sensibilisant ainsi de manière active à la PPD (induction d'une nouvelle sensibilisation) avec des conséquences dans la vie quotidienne ou professionnelle.

En effet, la PPD peut être responsable de réactions allergiques violentes justifiant dans certains cas une intervention médicale urgente ou même une hospitalisation. Ces réactions peuvent aussi aboutir à des polysensibilisations (en particulier vis à vis des caoutchoucs et colorants vestimentaires) voire à des reclassements professionnels chez les coiffeurs par exemple.

De plus, il s'avère que compte tenu du succès de ces « tatouages éphémères », il serait maintenant possible de trouver des centres de formation qui enseigneraient comment réaliser et appliquer ces « tatouages ».

Afin de limiter efficacement la diffusion de ces « tatouages éphémères », l'Afssaps souhaite mettre en place une campagne d'information ciblant particulièrement certaines catégories de population comme les enfants, les adolescents et les jeunes adultes pour limiter efficacement la réalisation de ces « tatouages » au henné.

#### • **Evaluation du filtre solaire 4 MBC**

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 des filtres autorisés à la concentration maximale de 4%.

En mai 2004, le Comité scientifique européen (SCCNFP) a entrepris de réévaluer certains filtres UV et a émis une nouvelle opinion défavorable concernant l'utilisation du 4-MBC en raison d'effets pharmacologiques potentiels sur la fonction thyroïdienne, à la suite d'études réalisées sur l'animal.

En mai 2004, le Comité scientifique européen (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 des 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 produits cosmétiques de la Commission Européenne.

L'Afssaps 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). Celle-ci a également proposé la réévaluation des autres Benzylidène Camphre, susceptibles de présenter un profil toxicologique comparable à celui du 4-MBC.

Bien que cette solution alternative à l'interdiction de ce filtre soit partagée par d'autres Etats-Membres, la majorité des Etats-membres préfère par principe de précaution interdire ce filtre. Les discussions sont toujours en cours.

- **PROSEPTINE®**

**Dossier traité en collaboration avec le Département des enquêtes spéciales (voir page 44)**

- **Phtalates**

**Dossier traité en collaboration avec l'unité de Veille toxicologique.**

Les phtalates sont des produits chimiques utilisés comme plastifiant ; ils entrent dans la composition des objets en PVC souples.

Ils sont largement utilisés notamment dans les poches à sang, les emballages médicaux, le matériel médical et dans beaucoup de contenants alimentaires. L'Homme y est donc exposé par des voies multiples - orale, dermique, pulmonaire et parentérale.

Le risque de relargage et la potentielle toxicité des phtalates sont au cœur d'une préoccupation de santé publique depuis plusieurs années.

Depuis 1999, un groupe de travail a été mis en place afin de réévaluer la sécurité d'emploi des phtalates de manière plus générale au regard des différentes sources d'exposition. A partir des données de toxicologie disponibles et des effets reprotoxiques observés chez l'animal, le groupe de travail a conclu en 2004 que, dans le cadre de l'exposition des populations aux phtalates par le biais des produits de santé et des aliments, la marge de sécurité était suffisante.

S'agissant des effets hépato-cancérogènes observés chez les rongeurs, ceux-ci n'ont pas été considérés comme extrapolables à l'Homme pour des raisons de spécificité d'espèce.

Les phtalates sont retrouvés dans les produits cosmétiques, soit après ajout volontaire dans la formulation comme solvant ou dénaturant (cas du DBP ou dibutylphtalate et du DEP ou diéthyl phtalate), soit comme contaminant issu des plastifiants contenus dans les conditionnements primaires souples (cas du DEHP ou diéthylhexylphtalate et aussi du DBP).

Le DEHP et le DBP sont classés CMR 2 (cancérogène, mutagène, ou reprotoxique de catégorie 2) en raison de leurs effets reprotoxiques, et donc interdits en tant qu'ingrédients dans les produits cosmétiques en application de la directive 2004/93/CE du 21 septembre 2004.

Cette directive prévoit que la présence de traces de ces substances est tolérée à condition qu'elle soit techniquement inévitable dans de bonnes pratiques de fabrication et qu'elle ne remette pas en cause l'innocuité des produits cosmétiques.

L'enquête Afssaps réalisée sur des eaux de toilette en 2003 en collaboration avec l'industrie cosmétique dans le cadre de la surveillance du marché français, a permis de mettre en évidence dans certains produits, des concentrations en DEHP et DBP compatibles avec une contamination techniquement évitable. La présence de ces phtalates a été expliquée par une contamination à partir des joints des flacons ou des tubulures reliant les fûts de matières premières.

L'industrie s'est engagée à éliminer ces sources de contamination.

Cependant, l'évaluation des taux retrouvés montre l'absence de risque pour la santé humaine.

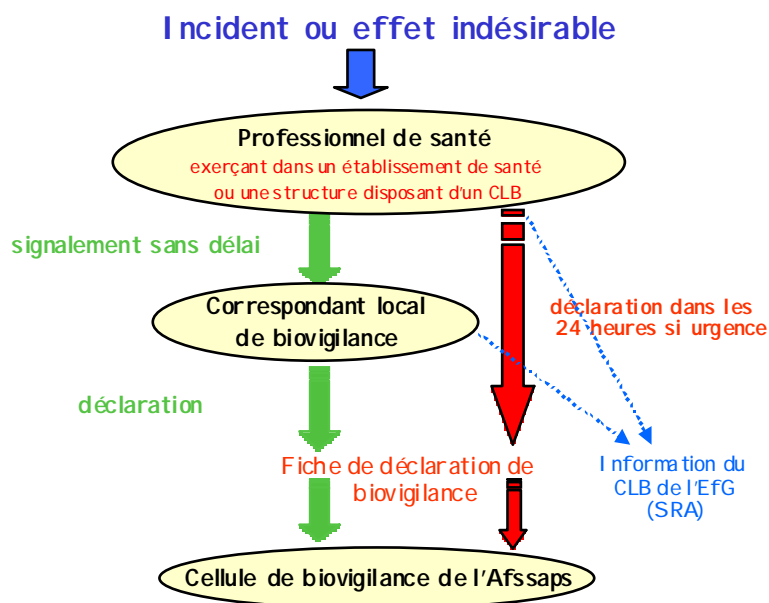
Néanmoins, des réflexions sont actuellement en cours à l'Afssaps pour préciser cette notion de traces et des propositions de concentrations maximales en certains phtalates dans les produits cosmétiques seront présentées à la commission de cosmétologie.

Concernant le DEP, ingrédient largement utilisé dans les produits cosmétiques comme solvant ou dénaturant de l'alcool, il n'est pas classé CMR et l'évaluation au niveau européen de décembre 2003 a confirmé son innocuité pour un usage cosmétique.

## ■ Biovigilance

Le décret n°2003-1206 portant organisation de la biovigilance a été publié au journal officiel le 19 décembre 2003.

La biovigilance consiste à surveiller et à prévenir les risques d'incidents, les incidents et les effets indésirables liés à l'utilisation d'éléments ou de produits issus du corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme. Cette activité de veille sanitaire, inspirée d'autres vigilances de produits de santé déjà réglementées, repose notamment sur le signalement des incidents et des effets indésirables par les professionnels de santé d'une part et sur leur déclaration par le correspondant local de biovigilance (CLB) d'autre part (Fig 1).



**Figure 1** : schéma général de signalement et de déclaration des incidents et effets indésirables de biovigilance survenus dans un établissement ayant désigné un correspondant local de biovigilance CLB.

Cette première année de mise en place de la biovigilance a été l'occasion pour l'Afssaps d'aller à la rencontre de ses partenaires sur le terrain, et notamment l'Etablissement français des greffes (future Agence de Biomédecine) et ses services de régulation et d'appui (SRA), les correspondants locaux de biovigilance de l'Etablissement Français du Sang (EFS), les représentants des banques de cornées, les acteurs de la coordination hospitalière des prélèvements d'organes.

Concernant le réseau des correspondants locaux de biovigilance (CLB), 110 CLB ont été désignés au cours de l'année 2004, parmi lesquels on trouve notamment des acteurs de la coordination des prélèvements, des infirmiers ou médecins de bloc opératoire (chirurgien, anesthésiste-réanimateur), des chirurgiens orthopédistes et autres médecins, des responsables d'assurance-qualité, des biologistes, des responsables d'unité de thérapie cellulaire ou de banques de tissus et des pharmaciens. *In fine*, le réseau national des CLB devrait regrouper quelques 250 personnes.

Dans le cadre de son activité d'évaluation des déclarations d'incidents et d'effets indésirables de biovigilance, la cellule de biovigilance a été destinataire de 107 déclarations. Parmi ces déclarations, deux sujets ont particulièrement retenu l'attention du Comité de coordination des vigilances.

- **Effets indésirables graves suite à la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues**

En Août 2004, un effet indésirable grave (EIG) (coma brutal avec dépression respiratoire, hypotension, lésions ischémiques cardiaques et neurologiques) survenu au décours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques CSH autologues a été déclaré à la cellule de biovigilance de l'Afssaps. Depuis le début de l'année 2004, 8 déclarations d'effets indésirables survenus au cours ou au décours d'une greffe de CSH 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 et du nombre déclaré, l'Afssaps a considéré qu'il s'agissait d'un signal fort d'alerte de sécurité sanitaire qui nécessitait de réunir rapidement les experts concernés.

A l'issue de la première réunion, au vu des données présentées et de l'expérience de chacun, le groupe a considéré qu'il ne fallait pas se limiter à la problématique DMSO (diméthylsulfoxyde – agent cryoconservateur) initialement évoquée. La survenue des EIG suite à l'injection de CSH décongelées serait **d'origine plurifactorielle**.

En particulier, les paramètres suivants ont été évoqués comme pouvant potentiellement favoriser la survenue de tels EIG :

- la pathologie initiale du patient

- le conditionnement du patient qui aurait un rôle sur la fragilisation du SNC et les effets cliniques qui en découlent
- les compositions qualitative et quantitative des greffons au moment du prélèvement, à la congélation, à la libération et notamment leur contamination en polynucléaires neutrophiles et plaquettes
- le rinçage ou non des greffons ? Si oui, le milieu utilisé et le nombre de rinçage
- l'utilisation d'ACD (Acide citrique Citrate de sodium Dextrose) ou non
- un débit de perfusion trop rapide

Aussi, avant d'envisager la diffusion de telle ou telle recommandation en matière de greffe de CSH autologues, il a été décidé, dans un premier temps, de documenter tous les cas déjà déclarés à la cellule de biovigilance de l'Afssaps afin d'identifier des facteurs de risque ou des caractéristiques communes éventuelles qui nécessiteraient d'être approfondies. Pour ce faire, un questionnaire d'investigations complémentaires initié par la cellule de biovigilance et validé par le groupe d'experts a été diffusé aux correspondants locaux de biovigilance concernés par ces déclarations. Ce questionnaire est désormais transmis de façon systématique à chaque CLB qui déclare un EIG suite à la greffe de CSH et ce afin de le documenter.

Une première analyse des 13 questionnaires retournés a été réalisée en février 2005. Cette analyse comparative, paramètre par paramètre, n'a pas permis d'identifier de caractéristiques communes à chacune des déclarations. En effet, d'un cas à l'autre, trop de paramètres différents et notamment la pathologie principale, les cures de chimiothérapies reçues, les compositions qualitative et quantitative des prélèvements d'aphérèse, la viabilité cellulaire du greffon...

Avant d'aller plus loin dans l'analyse, il a semblé indispensable de sensibiliser les acteurs du terrain à la déclaration des effets indésirables graves survenus au cours ou au décours d'une greffe de CSH. A ce titre, un courrier de sensibilisation a été envoyé en juin 2005 à l'ensemble des responsables des centres de prélèvements et de greffe des CSH autologues ainsi qu'aux responsables d'unité de thérapie cellulaire.

### • **Prélèvement multi-organes (PMO) : difficultés chirurgicales et complications infectieuses**

Trois effets indésirables graves de nature infectieuse, survenus chez des receveurs d'organes, ont présenté une similitude évidente à savoir que le même germe pouvait être retrouvé à différentes étapes de la chaîne allant du donneur au receveur, via les produits thérapeutiques annexes (PTA) de l'organe concerné ou des organes afférents.

	1 <sup>er</sup> cas	2 <sup>nd</sup> cas	3 <sup>ème</sup> cas
<b>Donneur</b>	Brèche gastrique per opératoire	Gastrostomie au long court retirée lors du PMO	Ascite de plus de 500 cc
<b>Motif de la déclaration</b>	Découverte d'abcès péri-rénaux chez le receveur du rein droit	Choc septique chez le receveur de foie	Dégradation brutale, hypoxie, réintubation, hyperthermie sévère, décès du receveur de poumon droit
<b>Produit thérapeutique annexe (PTA) directement concerné</b>	Contamination du liquide de conservation du rein droit	Contamination du liquide de conservation du foie	Liquide de conservation du poumon droit stérile
<b>Autres PTA</b>	Contamination du liquide de conservation du rein gauche	Enterobacter retrouvé dans le liquide de conservation des reins droit et gauche	Contamination du liquide de conservation du poumon gauche et du foie
<b>Germe incriminé</b>	Candida Albicans	Enterobacter cloacae + Pseudomonas Aeruginosa	Staphylococcus Aureus
<b>Germe incriminé</b>	Candida Albicans	Enterobacter cloacae	Staphylococcus Aureus
<b>Manifestations cliniques chez les autres receveurs</b>	Ré-opération de la receveuse du rein gauche	Septicémie chez le receveur de rein gauche	Receveur du poumon gauche ventilé, receveur du foie sans problème infectieux

Dans le 1<sup>er</sup> cas, Candida Albicans a été retrouvé dans les liquides de transport des reins droit et gauche et des valves cardiaques. Ces dernières ont été jetées. Il n'a pas été retrouvé de Candida Albicans dans le liquide de transport des cornées prélevées. Aucun des prélèvements effectués chez le donneur (hémocultures, ECBU, prélèvements bronchiques) n'est positif à Candida Albicans. Les cultures des abcès péri-rénaux chez le receveur sont positives à Candida Albicans.

Dans le 2<sup>o</sup> cas, Enterobacter Cloacae a été retrouvé dans les liquides de conservation du foie et des 2 reins. Les hémocultures et le prélèvement de bile du receveur étaient également positifs à ce même germe. Les antibiogrammes de ces différentes souches sont identiques.

Dans le 3<sup>ème</sup> cas, les prélèvements bronchiques du donneur et le liquide d'ascite étaient positifs à Staph. Aureus. Ce germe est retrouvé également dans le liquide de conservation du poumon gauche et du foie et dans les hémocultures du receveur du poumon droit. Ces 4 germes présentaient un antibiogramme identique.

Pour chacune de ces 3 déclarations, il est tout à fait envisageable que les difficultés chirurgicales rencontrées lors du prélèvement multi-organes ont eu comme conséquence une fuite des germes présents chez le donneur, au niveau de la cavité abdominale notamment, et que ces germes se sont retrouvés in fine et en dépit des précautions d'asepsie prises, dans les liquides de transport des organes prélevés. Néanmoins, même si une origine du donneur est très fortement suspectée du fait



notamment des antibiogrammes superposables, en l'absence de génotypage et de phénotypage de ces différentes souches, aucune confirmation de cette origine n'est possible.

- **Autres cas marquants**

Concernant la vigilance des organes, il faut noter :

- une hépatite herpétique fulminante ayant entraîné le décès d'un receveur de rein droit. Initialement, trois hypothèses ont été évoquées : primo-infection herpétique, réactivation ou éventuelle transmission à partir du donneur.

Au final, la recherche d'ADN HSV a confirmé que le donneur, au moment du don, était infecté par le virus herpétique et virémique.

Concernant la vigilance des tissus, il faut noter :

- un choc anaphylactique grave avec collapsus chez un receveur de greffon tendineux allogénique. Le greffon tissulaire ayant été sécurisé, la rifampicine et la chlorhexidine, utilisées en tant que PTA, ainsi que les antibiotiques utilisés en per-opératoire et les anesthésiques généraux ont été suspectés comme pouvant être à l'origine de ce choc.

Au final, les tests allergologiques réalisés ont montré qu'il s'agissait d'un choc anaphylactique dû au latex, difficile à prévoir par l'interrogatoire.

Le patient a parfaitement récupéré.

Enfin, concernant les PTA utilisés en assistance médicale à la procréation (AMP), il faut noter :

- une réaction allergique sévère avec dyspnée violente, urticaire et Oedème de Quincke survenue 15 minutes après l'insémination. Les enquêtes allergologiques menées ont conclu à un choc anaphylactique très probablement lié à la sérum albumine bovine contenue dans le milieu de culture.

## ■ Enquêtes spéciales

L'unité d'inspection des enquêtes spéciales, créée fin 2002, est rattachée au directeur de l'inspection et des établissements de l'Afssaps. Elle est chargée du traitement et du suivi administratif, disciplinaire et pénal des affaires relatives :

- ✓ aux produits de santé mis sur le marché en infraction avec le code de la santé publique et susceptibles de présenter un danger pour la santé publique ;
- ✓ aux entreprises ayant une activité dans le domaine des produits de santé en infraction à la réglementation.

L'unité des enquêtes spéciales est chargée de la mise en oeuvre des mesures de police sanitaire concernant les produits de santé. Les dossiers proviennent en majorité :

- ✓ des différents départements de la DIE pour des dossiers que l'unité des enquêtes spéciales prend en relais ou au sujet desquels elle fournit un appui,
- ✓ des services déconcentrés du ministère chargé de la santé ;
- ✓ d'autres directions de l'Agence ;
- ✓ de la DGCCRF ;
- ✓ des services des douanes ;
- ✓ des Conseils de l'Ordre (médecins, pharmaciens, dentistes) et autres organisations professionnelles ;
- ✓ d'officines de ville et pharmacies à usage intérieur ;
- ✓ d'établissements de santé ;
- ✓ de particuliers.

L'unité d'inspection des enquêtes spéciales participe ainsi au groupe de travail de qualification des produits de santé et également aux différents groupes de travail concernant le caractère licite des produits de santé (révision du formulaire national, plantes médicinales inscrites à la pharmacopée...)

Les inspections concernent des établissements pharmaceutiques, des fabricants ou des distributeurs de produits de santé et posent à la fois des problèmes liés à des infractions au code de la santé publique, au statut des produits (médicament, complément alimentaire, statut à définir) et des problèmes de qualité pouvant entraîner un risque pour la santé des consommateurs.

Au plan opérationnel, l'unité prend en charge les dossiers particuliers à dimension pénale qui lui sont confiés.

Quelques-uns des dossiers dont l'unité a eu à traiter au cours de l'année ont ainsi pu être présentés lors des comités de coordination des vigilances.

- **PROSEPTINE®**

**Dossier traité en collaboration avec l'unité de Cosmétovigilance.**

La PROSEPTINE® est un produit cosmétique utilisé comme solvant afin de dégraisser la peau avant la pose d'une électrode, ou qui favorise le retrait d'un pansement.

Un cas de brûlure et d'érythème a été signalé en janvier 2004 à l'Afssaps suite à l'application de PROSEPTINE®. Cette réaction a entraîné une prolongation d'hospitalisation.

Pourtant, suite à plusieurs signalements, de nouvelles précautions d'emploi avaient été ajoutées en mars 2003 sur l'emballage de ce produit : « *ne pas utiliser chez le nourrisson de moins de 30 mois* », « *ne pas utiliser en même temps qu'un autre produit à application locale* », « *ne pas utiliser lors de la pose d'électrodes ou de bistouri électrique* », « *éviter le contact prolongé avec la peau* », « *ne pas utiliser sous pansement occlusif* ». En outre, il est bien indiqué qu'il faut respecter ces précautions d'emploi afin d'éviter des effets indésirables du type irritations et brûlures.

Quatre cas similaires ont ainsi été trouvés dans la base de données de pharmacovigilance, ainsi que trois cas identifiés en Belgique chez des nourrissons.

- **Bandelettes HI-TEC BARG TF**

**Dossier traité en collaboration avec la matériovigilance**

Les bandelettes urinaires en polypropylène sont des implants destinés au traitement de l'incontinence urinaire par soutien de l'urètre.

Une contre façon du dispositif dénommé HI-TEX BARG P8, fabriqué société THT, a été identifiée. Il s'agit du dispositif "HI-TEC BARG TF, vaginal tape tension free". Contrairement au produit original qui est stérilisé par l'oxyde d'éthylène, le produit contrefait est stérilisé par irradiation gamma, ce qui n'est pas adapté compte tenu de la faible stabilité du polypropylène à l'irradiation.

Une alerte a été lancée par l'Afssaps le 5 février 2004 afin d'informer les éventuels utilisateurs de l'existence de cette contrefaçon et d'attirer leur attention sur les différences entre le dispositif dûment marqué (HI-TEX, étiquettes blanches, étiquetage en français, stérile / EO) et le dispositif contrefait (HI-TEC, étiquette orange, étiquetage en anglais, stérile / GAMMA).

Le produit contrefait provenait du marché turc. Cependant, dans la mesure où il porte le marquage CE, il est susceptible de se retrouver sur le marché européen.

Une contrefaçon d'un dispositif similaire, PROLENE MESH PMII, commercialisé par la société Ethicon avait déjà été identifiée aux Etats-Unis en octobre 2003 .

- **Médicaments et Internet**

La DIE, direction de l'inspection et des établissements, s'est livrée à la réalisation d'inventaire aussi précis que possible des sites Internet en français de vente de médicaments. Une note de synthèse a été adressée au Pôle Santé du Parquet de Paris en février 2004.

- **Cyanobactéries : Afanizomenon**

**Dossier traité en collaboration avec l'unité Veille toxicologique.**

L'Afanizomenon est une cyanobactérie d'origine amazonienne. Elle entre dans la composition d'un complément alimentaire américain utilisé pour ses propriétés anticancéreuses.

Cette cyanobactérie est susceptible de sécréter une neurotoxine (saxitoxine). Par conséquent, elle a fait l'objet d'un avis défavorable du CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France) pour une utilisation en alimentation.

Ce produit est interdit d'importation au Canada, et il n'a pas non plus l'agrément européen. En Europe, il est vendu à partir de l'Espagne, où l'on peut se le procurer par internet.

Le dossier a été transmis aux fraudes avec copie à l'Afssa en août 2004.

- **Colotium®**

Le Colotium® est un complément alimentaire composé de bactéries lactiques actives et stabilisées.

En 2001, l'Afssaps avait été informée d'un cas grave d'appendicite mycosique suite à la consommation par un enfant de Colotium®. L'analyse bactériologique de ces gélules avait montré une contamination importante par *Aspergillus flavus* et par *Absidia corymbifera*.

A la suite de cette contamination, l'enquête de la DGCCRF a mis en évidence l'état déplorable des locaux de fabrication du produit (défaut d'entretien général, raticide proche des produits...). L'établissement a été fermé.

Ce produit étant à nouveau présent sur le marché, l'Afssaps a sollicité la DGCCRF, en mai 2004, afin que soient vérifiées ses nouvelles conditions de fabrication.

- **Encre de tatouages SARBRITE COLORS**

**Dossier traité en collaboration avec le Département des alertes (voir page 21).**

## ■ Matérovigilance

La matérovigilance a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux, après leur mise sur le marché, (*article R. 5212-1 du Code de la santé publique*).

La matérovigilance comporte :

- ✓ le signalement et l'enregistrement des incidents ou des risques d'incidents mentionnés aux articles R.5212-14 et R.5212-15, à l'aide d'une fiche de déclaration d'incident disponible sur le site de l'Afssaps dans la rubrique matérovigilance ;
- ✓ l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- ✓ la réalisation de toute étude ou travail concernant la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux ;
- ✓ la réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

Le système national de matérovigilance est organisé en deux niveaux :

un échelon local : les correspondants locaux de matérovigilance nommés dans chaque établissement de santé, ainsi que toute personne ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident (tiers);

un échelon national : l'Afssaps, et la Commission nationale de matérovigilance assistée de neuf sous-commissions techniques.

Depuis 2003, un département des vigilances a été créé au sein de la DEDIM. Il regroupe l'unité de matérovigilance équipements (UMVEC), l'unité de matérovigilance implants-consommables (UMVIC), l'unité de réactovigilance (UR) et une unité transversale en charge de l'enregistrement des signalements et du développement du retour d'information en vigilance (UGSV).

Le département des vigilances de la DEDIM a présenté lors des comités de coordination des vigilances certains cas particulièrement marquants parmi les incidents ou risques d'incidents signalés au cours de l'année 2004 :

### • Bronchoscopes PENTAX de type FB 15 et FB 18

Plusieurs cas de contamination de bronchoscopes Pentax de type FB15 et FB18 par des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et/ou *Stenotrophomonas maltophilia* ont été signalés à l'Afssaps, entre le 18 juin et le 06 août 2003.

Les premières conclusions faisaient état de contaminations d'origine multifactorielle.

Le fabricant a décidé de procéder à une modification de conception sur le parc installé soit 1116 dispositifs de conception similaire installés dans 470 établissements. Cette modification consiste à insérer un joint à l'interface des 2 pièces métalliques à l'entrée du canal opérateur.

Parallèlement, l'Agence a adressé aux utilisateurs de ces endoscopes un courrier les informant des problèmes constatés à la fois concernant la conception du dispositif et les procédures de désinfection, et leur demandant de procéder au contrôle bactériologique de leurs endoscopes avant toute modification par Pentax. Dans le cas où une contamination serait constatée, le dispositif concerné devra alors faire l'objet d'une procédure de désinfection préalablement à sa modification par Pentax. Ce courrier leur rappelait en outre l'importance du respect des bonnes pratiques de désinfection des dispositifs d'endoscopie dans les services de réanimation, notamment la décontamination du dispositif dans un bain de détergent immédiatement après l'acte d'endoscopie.

Un retour d'information portant sur les premiers résultats disponibles, a été communiqué aux établissements de santé le 06 janvier 2004, leur rappelant la nécessité de prendre contact rapidement avec Pentax, quels que soient les résultats des prélèvements bactériologiques, afin que la modification des endoscopes puisse être réalisée dans les meilleurs délais.

En novembre 2004, Pentax a contacté l'ensemble des 470 établissements concernés. 33 d'entre eux n'ont pas répondu à cette sollicitation malgré les relances. Sur les 437 établissements ayant répondu, 33 ont affirmé avoir réformé la totalité de leurs bronchoscopes concernés. Parmi les 404 restants, la procédure était encore en cours pour 64 sites et achevée pour 340 d'entre eux. Au total 829 dispositifs ont été modifiés.

### • Contamination d'endoscopes

Suite à des cas de désinfection incorrecte d'endoscopes, réalisée manuellement ou en automate, la MHRA a émis, le 23 juin 2004 une alerte (réf. MDA/2004/028).

Plusieurs déclarations de dysfonctionnements ont conduit l'Afssaps à diffuser des informations/recommandations générales relatives aux procédures de désinfection d'endoscopes, préconisant :

- De réaliser une évaluation de toutes les procédures de désinfection des endoscopes. En particulier :
- D'identifier les endoscopes comportant des canaux qui ne peuvent pas être désinfectés dans un automate (LDE). Ces endoscopes doivent être manuellement nettoyés et désinfectés en respectant les instructions du fabricant après chaque utilisation de l'endoscope ; aucune phase du processus ne doit être omise.

- D'identifier les endoscopes comportant des canaux qui sont susceptibles de ne pas être utilisés lors de chaque examen (par exemple canal auxiliaire d'irrigation). Ces canaux doivent néanmoins être indus systématiquement dans le cycle de désinfection (manuel ou automatisé) après chaque utilisation de l'endoscope.
- De s'assurer auprès des fabricants d'endoscopes et de LDE que les accessoires de connexion disponibles correspondent aux raccordements adaptés et prévus, c'est-à-dire entièrement compatibles avec l'endoscope à désinfecter et avec le LDE, et que ces accessoires de connexion permettent l'irrigation de tous les canaux.
- De vérifier que tous les canaux de l'endoscope sont accessibles à la désinfection par LDE et que les cycles adaptés sont prévus par le fabricant de LDE pour chaque type d'endoscope destiné à être traité dans ce LDE.
- Dans le cas où une procédure de désinfection incorrecte serait mise en évidence, se rapprocher du CLIN pour envisager des contrôles bactériologiques et une conduite à tenir vis à vis des patients concernés.
- Respecter les instructions du fabricant d'endoscope et du fabricant du LDE concernant la procédure de désinfection des endoscopes à appliquer. Vérifier que les conditions d'utilisation des produits et des laveur-désinfecteurs d'endoscopes sont conformes aux recommandations des fabricants et aux recommandations officielles.
- Lors de la rédaction du cahier des charges de consultation pour achat d'un endoscope et avant l'achat de tout endoscope, s'assurer que le procédé de désinfection en vigueur dans le service peut être appliqué à ce nouveau dispositif pour sa désinfection.
- Avant de mettre en service un nouvel appareil, il convient de s'assurer qu'une procédure de désinfection appropriée a été élaborée, que le matériel et l'équipement nécessaires sont disponibles et que le personnel a été formé.
- Lors du retour de maintenance d'un endoscope, réaliser avant toute utilisation une procédure complète de nettoyage-désinfection.

### • Lits médicaux à hauteur variable

Les lits médicaux, dispositifs médicaux soumis au marquage CE depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1995, ont fait l'objet d'un certain nombre de déclarations d'incidents à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) dans le cadre de la matériovigilance. Parmi ces déclarations, douze incidents ont impliqué des piéagements de patients sous des lits médicaux à hauteur variable de différentes marques. Trois de ces incidents ont entraîné le décès des patients.

Six de ces piéagements ont été provoqués par la chute ou l'appui involontaire du patient sur la pédale de commande de hauteur variable du lit électrique provoquant la descente de celui-ci et entraînant l'écrasement du patient. Deux autres incidents ont impliqué un membre du personnel lors du nettoyage dans un des cas et lors du transport du lit dans l'autre cas.



L'Afssaps a émis des recommandations en février 2003, plusieurs précautions pouvant contribuer à la prévention de ce type d'incidents comme par exemple :

- ramener le lit en position basse en dehors des soins,
- inhiber certaines commandes (notamment la commande pied de hauteur variable) lorsque ces fonctionnalités existent sur le lit,
- immobiliser le lit lors des opérations de nettoyage,
- verrouiller les fonctions électriques lors du transport si le lit est équipé d'une batterie.

Depuis, et malgré cette information, 12 nouveaux signalements d'incidents dont trois ayant entraîné le décès des patients ont été déclarés à l'Afssaps dans le cadre de la matériovigilance. En effet les recommandations se sont révélées difficilement applicables en raison notamment du grand nombre d'intervenants dans une chambre de malade et de l'hétérogénéité de conception des lits.

En France, 84.000 lits électriques sont équipés de pédales de hauteur variable ; l'augmentation du parc équipé s'est accélérée ces deux dernières années. L'existence de la pédale génère un risque grave qui n'est pas acceptable au regard de son utilité, la fonction hauteur variable du lit étant par ailleurs accessible par la télécommande. Ces dispositifs sont présents dans les services hospitaliers et dans les établissements d'hébergement médicalisés, très rarement à domicile (40 dispositifs recensés à ce jour). Sur tous ces lits, il est possible de neutraliser la fonction commande au pied et pour la majorité des modèles, cette opération peut être effectuée par l'établissement utilisateur suivant une procédure établie par le fabricant.

Un message d'alerte à destination des établissements de santé et des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) a été adressé aux établissements de santé pour les informer des nouveaux incidents et des mesures à mettre en œuvre en collaboration avec les fabricants. La collaboration de la DGAS a été sollicitée afin de le relayer auprès d'autres types d'établissements notamment les EHPAD. La DHOS a également relayé l'information auprès des DRASS.

### • **Stérilisation de dispositifs médicaux par la société ESTER**

#### **Dossier traité en collaboration avec le département des alertes.**

Suite à une inspection par la DIE en janvier 2004, il a été observé que les opérations de stérilisations réalisées par la société ESTER, sous-traitant de stérilisation, n'étaient pas conformes aux normes en vigueur (résultats d'indicateurs biologiques et/ou de contrôle de stérilité non conformes, absence de validation des cycles de stérilisation). Cette absence de garantie de stérilité concerne plus de 246 lots de dispositifs médicaux, soit 25 fabricants différents.

Cette société effectue des opérations de stérilisation pour une quarantaine de clients.

L'Afssaps a demandé aux 25 fabricants de retirer du marché des lots de dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène par la société ESTER, pour lesquels la stérilité ne peut être garantie. En outre, le Directeur Général de l'Afssaps a suspendu le 9 mars 2004 la mise sur le marché des dispositifs médicaux stérilisés par la société Ester.

Les fabricants ont adressé aux utilisateurs concernés un message de retrait validé par l'Afssaps. Par ailleurs, l'Afssaps a diffusé une information/recommandation de matériovigilance à l'ensemble des établissements de santé, mentionnant que dans le cas où des dispositifs médicaux concernés par ce rappel ont été livrés tels que des implants orthopédiques, des implants utilisés en chirurgie générale ou cardiaque, des dispositifs médicaux utilisés en ophtalmologie et bien que le risque infectieux soit jugé par les experts de la Commission nationale de matériovigilance comme étant faible, il est demandé, par précaution, d'informer les chirurgiens concernés du risque identifié, afin qu'ils puissent relier tout événement suspect (douleurs, fièvre...) à la survenue d'une éventuelle infection. Une infection se manifeste le plus souvent en post-opératoire immédiat, bien qu'on ne puisse pas exclure une infection à distance dans un laps de temps d'un mois à un an, tel que défini dans le domaine des infections nosocomiales.

A ce jour, aucun incident dans le cadre de la matériovigilance ou de la surveillance des infections nosocomiales n'a été signalé à l'Afssaps.

Les dispositifs médicaux concernés par cette mesure de rappel ayant été mis sur le marché depuis mars 2003, la plupart d'entre eux ont déjà été utilisés. Les dispositifs médicaux rappelés sont principalement des dispositifs médicaux consommables (compresse, blouses, sets de soins, housses de caméras, instrumentation) ainsi que des implants. Les dispositifs médicaux présentés comme stériles, tels que les implants, sont généralement fabriqués et conditionnés dans un environnement contrôlé.

### • Ceinture d'immobilisation

Les ceintures d'immobilisation sont couramment utilisées dans les services de gériatrie et de psychiatrie chez des patients désorientés ou agités. Cinq décès par strangulation ont été signalés à l'Afssaps chez des patients immobilisés par un type de sangles de contention sans attache latérale.

Des mesures ont été prises sur les sangles de ce modèle.

**• Système EMBRACE CR (1A) AGFA pour mammographie**

L'Afssaps a été informée dans le cadre de la matériovigilance que, lors d'un examen de mammographie réalisé avec le système de numérisation par plaques photostimulables AGFA Embrace CR1A, des micro-calcifications poussiéreuses n'avaient pas été détectées sur les clichés numérisés pour mammographie, mais étaient présentes sur les clichés de mammographie conventionnelle. La patiente concernée présentait des micro calcifications poussiéreuses déjà connues nécessitant un contrôle quelques mois après mammectomie.

Le système de numérisation Embrace CR 1A est un système de radiographie numérique, conçu pour le diagnostic mammographie et non pour le dépistage. Ce système se compose de cassettes avec Ecran Radio Luminescent à Mémoire, d'un numériseur et d'une station de travail et est utilisé avec un mammographe conventionnel. Il permet la numérisation des images produites.

8 systèmes Embrace CR 1A Agfa ont été installés en France dans des centres de radiologie privés. Fin décembre 2003, la société Agfa a demandé oralement aux utilisateurs de ces systèmes de ne plus travailler en mammographie numérique seule en attendant de plus amples informations. Les protocoles appliqués différaient d'un centre à l'autre : certains travaillaient uniquement en numérique, d'autres faisaient un ou deux clichés en conventionnel.

Interrogée dans le cadre de l'évaluation du signalement de matériovigilance, la société Agfa a indiqué que le problème était dû à une limitation du système. Cette limitation du système avait en effet été identifiée lors de la validation clinique : il avait été établi que l'identification de micro-calcifications dans des seins dont l'image sur film est de faible densité optique était parfois très difficile. Cette non-détection concerne les zones glandulaires (= zone de faible densité optique) et non pas les « seins de faible densité », comme cela est indiqué dans le manuel d'utilisation.

Au vu de ces éléments, la société Agfa a informé à la demande de l'Afssaps, le 26 mai 2004, les 8 centres utilisateurs qu'ils ne devaient plus utiliser le système Embrace CR 1A. Ce courrier était accompagné de recommandations émises par l'Afssaps, pour le suivi des patientes examinées avec le système Embrace CR1A. Les experts techniques consultés ont conclu qu'il était nécessaire d'adapter la fréquence de suivi des patientes ayant subi un examen de mammographie avec ce système et qui n'ont pas bénéficié de deux incidences en conventionnel lors de cet examen, en les considérant comme des patientes potentiellement à risque.

Il est à noter que les autorités sanitaires anglaises ont pris la même décision durant l'été 2004.

### • Rappel des STENTS CORONAIRES EXPRESS 2 et TAXUS EXPRESS 2

La société Boston Scientific a annoncé, le 16 juillet 2004, qu'elle avait l'intention de procéder au rappel mondial de 96000 stents coronaires, Taxus Express2 et Express 2. Cette information n'avait pas été communiquée aux autorités compétentes européennes. Cette décision de rappel est motivée par le fait que certaines unités de ces lots présentent un risque d'impossibilité de dégonflement du ballonnet.

Le non dégonflement du ballonnet au cours d'une procédure d'angioplastie peut entraîner des complications significatives pour le patient, nécessitant une intervention chirurgicale (pontage de l'artère coronaire), voire occasionner un risque de décès du patient. Le risque d'incident se situe donc lors de l'intervention d'angioplastie elle-même et ne concerne pas les patients déjà implantés.

Boston Scientific avait déjà rappelé, le 2 juillet 2004, 2 lots de stents Taxus Express2 aux USA et au Canada pour les mêmes raisons.

Les autres autorités compétentes européennes ont également été informées de cette mesure par le fabricant.

### • Bocal de conservation de rein

Un incident concernant un bocal de rein VITALPACK a été déclaré à l'AFSSAPS par l'EFG le 13 octobre 2004. Ce bocal est utilisé pour le transport et la conservation de reins en vue de greffes. Ce dispositif, marqué CE de Classe IIa, a été conçu et fabriqué par la société E3 Cortex en collaboration avec l'EFG et des utilisateurs. Selon l'EFG, les containers utilisés auparavant n'offraient pas toutes les garanties nécessaires à ce type de pratique et l'utilisation de ce bocal VITALPACK présente un progrès majeur.

La plaque de double fond du bocal, destinée à isoler l'organe du fond « cranté » du bocal, n'était pas fixée mais emboîtée. Dans ce cas, elle flottait avec le rein dans le liquide de conservation engendrant un risque de chocs sur le rein. Les crans permettent une meilleure prise du bocal par le chirurgien en évitant que le bocal ne glisse des mains gantées.

Il s'agit du 1<sup>er</sup> incident de « déboîtement » de cette plaque déclaré au fabricant à ce jour. Par ailleurs, un risque de choc existe même si la plaque est fixée puisque le rein flotte dans le liquide de conservation et peut donc se cogner contre les parois du bocal. L'analyse de risque faite par le fabricant a prévu ce risque de choc, c'est pourquoi la notice d'utilisation précise qu'il est nécessaire d'utiliser un sac à grêle 3M afin de protéger le rein contre les chocs éventuels. Dans l'incident qui nous a été déclaré le rein n'était pas protégé par un sac à grêle.

L'EFG a émis des recommandations demandant aux utilisateurs soit d'utiliser les anciens bocaux dont ils se servaient avant l'usage du bocal VITALPACK, soit d'utiliser le bocal VITALPACK en enveloppant le rein dans un sac à grêle afin de le protéger des éventuels chocs, ce qui correspond à ce qui est indiqué dans la notice du fabricant.

A moyen/long terme, le fabricant prévoit de modifier la conception du dispositif.

### • **Matelas chauffant**

Les matelas chauffant sont destinés à prévenir l'hypothermie per-opératoire.

L'Afssaps a été informée du décès d'un patient suite au dysfonctionnement du matelas chauffant sur lequel celui-ci avait été placé lors d'un pontage coronarien. Il semblerait que le voyant lumineux se soit allumé, indiquant que le matelas chauffait trop, mais que le signal sonore se soit pas déclenché.

Ce chauffage excessif a provoqué des brûlures au 2ème et au 3ème degrés, entraînant le décès du patient.

Une information judiciaire contre X pour homicide involontaire est en cours.

### • **Bandelettes HI-TEC BARG TF**

**Dossier traité en collaboration avec l'unité Enquêtes spéciales (voir page 43).**

### • **Enquête prospective sur les bandelettes urinaires**

Des bandelettes posées par voie vaginale sont employées pour le traitement d'incontinence urinaire d'effort et de prolapsus. Plusieurs praticiens ont récemment attiré l'attention de l'Afssaps sur la fréquence et la gravité des complications observées après la pose de bandelettes, telles que des érosions vaginales et cellulites.

Afin de recenser ces complications et de déterminer leur prévalence, ainsi que leurs origines, une enquête nationale prospective de matériovigilance est organisée par l'Afssaps. Un courrier précisant les modalités pratiques de cette enquête a été diffusée aux correspondants locaux de matériovigilance de tous les établissements de santé. Cette enquête a eu lieu du 1er au 30 mars 2005.

## ■ Pharmacodépendance

La pharmacodépendance a pour objet la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de substances ou de plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac, aux fins de contrôle – police sanitaire – et de prévention – sécurité sanitaire – grâce à l'amélioration des connaissances acquises. Le système français actuel d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 et a été officialisé par la parution du décret n°99-249 du 31 mars 1999 (JO 1<sup>er</sup> avril 1999) et depuis codifié (Art. R.5219-1 à 15).

À la base, la pharmacodépendance est exercée par les professionnels de santé et par toute entreprise ou organisme exploitant un médicament. Ils doivent déclarer les cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave aux Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sur le territoire duquel ces cas ont été constatés. Au nombre de 10, les CEIP ont en charge le recueil et l'évaluation de données cliniques concernant les usages abusifs ou les dépendances constatés avec des substances psychoactives, médicamenteuses ou non. Ils ont également une mission d'information et de recherche sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives.

À signaler la création d'un site Internet depuis 2002 par l'Association des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance : <http://www.centres-pharmacodependance.net>

La coordination de ce réseau est assurée par l'unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps où siège la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, à laquelle est adjoind un comité technique.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes est chargée d'évaluer le risque de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits et leurs conséquences pour la santé publique.

Dans ce cadre, elle propose des enquêtes et travaux au Ministre de la santé et au Directeur général de l'Afssaps. Enfin, elle émet des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance et l'abus ainsi que sur toute question concernant l'application des dispositions relatives aux stupéfiants et aux psychotropes.

Au cours de l'année 2004, l'unité stupéfiants et psychotropes a continué à faire partager son expérience acquise en matière d'évaluation de la pharmacodépendance et a poursuivi sa collaboration avec ses partenaires européens.

Quelques-uns des dossiers dont l'unité a eu à traiter au cours de l'année ont ainsi pu être présentés lors des comités de coordination des vigilances.

#### • **Décret sur les ordonnances sécurisées**

Le décret 2003-1296 du 26 décembre 2003 relatif aux supports de prescription des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses et modifiant le code de la santé publique est paru au JO du 30 décembre 2003. Il rend obligatoire l'utilisation d'un support sécurisé pour les prescriptions de médicaments stupéfiants.

La Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) avait proposé de maintenir ce support pour les médicaments stupéfiants et de l'étendre aux médicaments psychotropes. Cette proposition n'a pas été retenue pour le moment.

#### • **Enquête OSIAP**

OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible) est un système de recueil permettant d'identifier et de reconnaître les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente.

En outre, il permet d'évaluer le taux de circulation et la répartition géographique des ordonnances suspectes. Ce système est alimenté par des réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, qui sont animés localement par les CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et leurs centres correspondants.

Cette enquête se fait pendant deux périodes d'observation : mai et novembre.

Les résultats de cette enquête annuelle ont montré que le ROHYPNOL<sup>®</sup> (flunitrazépan) est toujours en tête du classement des médicaments détournés mais diminue.

Le détournement du SUBUTEX<sup>®</sup> (buprénorphine) et du RIVOTRIL<sup>®</sup> (clonazépan) est en augmentation.

#### • **Enquête OPPIDUM**

La base de données OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes et Illégitimes ou détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un système de recueil anonyme des cas de dépendance effectué

dans différentes structures de soins avec des patients hospitalisés ou en ambulatoire (centres méthadone, centres de soins aux toxicomanes, services d'urgences, etc...).

Le recensement de ces cas est réalisé chaque année au niveau national, sous la forme d'une enquête transversale, auprès de patients qui sont sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et les associations potentiellement dangereuses.

La 15<sup>ème</sup> enquête OPPIDUM a eu lieu du 29 septembre au 25 octobre 2003. Cette enquête a été réalisée auprès de personnes suivies dans les structures de soin aux toxicomanes. 3 299 fiches ont été analysées et 6894 produits enregistrés.

Parmi les résultats de la 15<sup>ème</sup> enquête OPPIDUM, il ressort que :

- 75% des toxicomanes suivis sont sous METHADONE® ou SUBUTEX® ;
- le taux de poly-consommateurs est stable (61 %) ;
- l'injection de SUBUTEX® se stabilise à 12 % ;
- les benzodiazépines les plus consommées par cette population sont par ordre décroissant le bromazépam, le clorzépate dipotassique, la zopidone. Le flunitrazépam n'arrive qu'en 4eme position.

Deux questions ont été ajoutées par rapport aux enquêtes des années précédentes :

Quel est le premier produit psychotrope consommé ? Il s'agit du cannabis (75%) ;

Quel est le premier produit à entraîner une dépendance ? Il s'agit de l'héroïne (75%).

## • 2-CI : Drogue de synthèse

La Commission nationale des stupéfiants et psychotropes a proposé d'inscrire une nouvelle drogue de synthèse sur la liste des stupéfiants.

Il s'agit de la 2-CI, ou 2,5 diméthoxy 4-iodophénéthylamine. Elle fait partie de la famille chimique des phénéthylamines (substances naturelles ou synthétiques ayant une activité hallucinogène et se caractérisant par la présence d'un groupe phényl). C'est l'une des très nombreuses «amphétamines psychédéliques».

Elle a été identifiée sous forme de poudre et de comprimé, destinés à être ingérés.

Les effets recherchés sont essentiellement axés vers la modification des perceptions sensorielles ; sont mentionnés : expérience psychédélique, intensification des sensations tactiles, des effets visuels et des perceptions, introspection. Ce produit est particulièrement dangereux pour les personnes qui



ont des antécédents personnels ou familiaux de schizophrénie ainsi que les personnes qui souffrent de problèmes psychologiques.

Au niveau international, le 2-CI n'est pas classé. Par contre, au niveau européen, un rapport d'évaluation des risques sur le 2-CI a été réalisé en avril 2003 sous l'égide de l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies). La décision 2003/847/JHA 2 du Conseil de l'Union européenne a ainsi classé le 2-CI comme une nouvelle drogue de synthèse devant être soumise à des mesures de contrôle et à des dispositions pénales. La France, comme l'ensemble des pays de l'Union, est ainsi tenue d'inscrire le 2-CI sur la liste des stupéfiants dans les trois mois qui suivent la parution de cette décision (décision parue au Journal Officiel de l'Union Européenne du 6/12/03 2 ).

### • **STILNOX® (zolpidem) et ZOPICLONE® (zopiclone)**

Ces deux spécialités sont des hypnotiques indiqués dans le traitement de l'insomnie, occasionnelle, transitoire ou chronique pour le zolpidem, et sévère pour la zopiclone.

Les résultats de l'enquête réalisée par le CEIP de Nantes concernant le potentiel d'abus et de pharmacodépendance du zolpidem et de la zopiclone montrent que l'incidence des cas de pharmacodépendance est minime mais réelle. Les caractéristiques pharmacocinétiques (délai et durée d'action courts) et les caractéristiques physico-chimiques (injection possible) de ces médicaments sont en faveur d'un usage abusif ou détourné.

Les résultats de cette enquête ont permis de mettre en évidence deux types de consommation abusive :

- par des patients recherchant des effets positifs (effets euphorisants, stimulants, désinhibiteurs et anxiolytiques pour la zopiclone ), plus jeunes et consommant des doses élevées ;
- par des patients qui surconsomment ces médicaments à des fins thérapeutiques.

Cette enquête a également mis en évidence des facteurs de risque de survenue d'une pharmacodépendance : la durée du traitement, la dose, l'existence d'antécédents d'autres dépendances, et l'anxiété (pour la zopiclone).

Il a été proposé de modifier le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) en précisant qu'un état de pharmacodépendance à doses thérapeutiques est observé de façon exceptionnelle. De plus, il serait important de former et sensibiliser les prescripteurs sur les facteurs de risque de survenue d'une pharmacodépendance.

▪ **TRANXENE® (clorazébate dipotassique)**

Le TRANXENE® 50 mg est un anxiolytique de la famille des benzodiazépines, présenté sous forme de comprimé sécable destiné à la voie orale. Il est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

La consommation abusive de TRANXENE® 50 mg par la population des usagers de drogues se confirme, voire a tendance à s'aggraver.

Ainsi, afin de limiter la prescription de cette spécialité pour des indications non adaptées, et de diminuer son détournement par les toxicomanes, la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP) a proposé de lui appliquer certaines dispositions de la réglementation des stupéfiants, sans pour autant l'inscrire sur la liste des stupéfiants.

En conséquence, l'arrêté du 23 décembre 2003, paru au JO du 8 janvier 2004, modifie les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité TRANXENE® 50 mg à des doses supérieures ou égales à 50 mg et administrés par voie orale :

Concernant les prescriptions réalisées en ville et dans les établissements de santé pour des patients ambulatoires :

- La prescription de TRANXENE® comprimé 50 mg figure obligatoirement en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée,
- La durée maximale de prescription est limitée à 28 jours,
- Les ordonnances sont à conserver par le pharmacien pendant 3 ans.

Concernant les prescriptions réalisées dans les établissements de santé pour les patients hospitalisés :

- Les dispositions concernant la traçabilité de l'administration et le renouvellement de la dotation pour besoins urgents des médicaments classés comme stupéfiants s'appliquent conformément aux Articles 18 et 19 de l'arrêté du 31 mars 1999 paru au JO du 1<sup>er</sup> avril 1999, *relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L595-1 du Code de la santé publique.*

Fin 2004, la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes a proposé d'étendre la réglementation du TRANXENE® 50 mg au TRANXENE® 20 mg, qui sera prochainement commercialisé (notamment prescription sur ordonnance sécurisée, prescription limitée à 28 jours, conservation d'un double de l'ordonnance par le pharmacien pendant trois ans). Les prescriptions et délivrances effectuées au profit de patients hospitalisés ne seront pas soumises à ces conditions.

L'Afssaps rappelle que tout abus ou pharmacodépendance constatés par les professionnels de santé doivent faire l'objet d'une déclaration auprès d'un Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

### • **Soumission chimique : enquête nationale**

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 d'une personne. Les agresseurs administrent à leur victime des substances ayant des propriétés sédatives amnésiantes et désinhibitrices en les incorporant dans des boissons ou des aliments.

Une enquête nationale avait été confiée, par le Directeur général de l'Afssaps, au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Paris, en collaboration avec les CEIP, les Centres régionaux de pharmacovigilance et les Centres antipoison.

En septembre 2003, le protocole d'enquête a été adressé aux participants de l'enquête et mis en ligne sur le site de l'Afssaps le 24 octobre 2003.

Les résultats de cette enquête sur 20 mois sont les suivants :

- Sur un total de 258 cas déclarés, 119 se sont révélés des cas réels de soumission chimique. Ce sont les benzodiazépines qui ont été majoritairement employés, avec 82 cas.
- On observe une augmentation de l'utilisation du RIVOTRIL® (clonazépam). Le GHB, contrairement à la responsabilité qu'on lui associe (« drogue du viol »), n'a été utilisé que dans 5 cas.
- Ces cas proviennent essentiellement des services d'urgences générales et médico-judiciaires ou proviennent des sources judiciaires. La majorité des observations a fait l'objet d'un dépôt de plainte.
- On note que les victimes sont plus souvent des femmes que des hommes. Selon le sexe de la victime, l'agression revêt une forme différente. Pour les femmes, les agressions sont physiques (viols surtout). En ce qui concerne les hommes, il s'agit plutôt de vols.
- Dans pratiquement 50% des cas, le vecteur est une boisson alcoolisée.
- Les symptômes retrouvés sont l'amnésie (partielle/totale), la somnolence, les troubles de la conscience et la détresse respiratoire. D'autres symptômes sont signalés comme céphalées, anxiété, vertiges et confusion.

Les analyses ont porté sur les urines, sang, cheveux ou sur les comprimés retrouvés. Les molécules détectées par famille de substances sont :

- les benzodiazépines (82 cas sur 119) : l'oxazépam, le prazépam, le zolpidem, l'alprazolam, le bromazépam, le diazépam, le donazépam et le flunitrazépam ;
- les anti-H1 et sédatifs : la doxylamine, l'hydroxyzine et le méprobamate ;

- les opiacés : la morphine et la pholcodine ;
- les antidépresseurs : les imipraminiques et les inhibiteurs de la recapture de sérotonine ;
- Sont retrouvés également un cas de kétamine, un cas de GHB, un de loxapine et un de quinidine.

Des substances illicites peuvent ont aussi été retrouvées comme le THC (tétra-hydro-cannabinol) provenant du cannabis, l'ecstasy (MDMA), la MDA (méthylène-dioxy-amphétamine), la cocaïne et les amphétamines.

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. La galénique des produits à risque de soumission chimique doit en effet 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. 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.

Ainsi une modification galénique a par exemple été demandée pour la forme effervescente du ZOLPIDEM® (médicament hypnotique apparenté aux benzodiazépines). En effet, cette forme galénique ne laisse aucun résidu.

#### • **STABLON® (tianeptine) : cas d'abus**

Le STABLON® est indiqué dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). La tianeptine est un antidépresseur.

La fréquence d'abus a été estimée à 1 à 3 cas pour 1000. Il a été rapporté des cas d'absorption excessive, jusqu'à 300 comprimés par jour.

#### • **SUBUTEX® (Buprénorphine)**

Le SUBUTEX® est indiqué dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Il se présente sous la forme de comprimé sublingual à 2 mg, à 4 mg ou à 8 mg.

La mise sur le marché du SUBUTEX® en 1996 a permis de diminuer le nombre de décès par overdose d'héroïne et d'améliorer la qualité de vie et l'accès aux soins des toxicomanes.

Néanmoins, son utilisation (environ 80 000 patients) est à l'origine d'effets indésirables graves (atteintes hépatiques, dépressions respiratoires), d'abus et d'usage détourné (injection intraveineuse, association de substances psychoactives, trafic de revente).

L'usage détourné et abusif du SUBUTEX® a été mis en évidence grâce à des données de l'OCTRIS (Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants), de la Direction Nationale Des Renseignements et Enquêtes Douanières, de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), des outils d'évaluation des CEIP (DRAMÉS, OPPIDUM, NotS et OSIAP), et des études réalisées en collaboration avec l'Assurance Maladie.

Ces données ont permis de mettre en exergue un trafic manifeste et important du SUBUTEX® tant au niveau national qu'international. Toutefois, ce trafic est avant tout français car les prescriptions et les délivrances sont faites par des médecins et des pharmaciens français.

Les saisies de SUBUTEX® faites par l'OCTRIS proviennent du « deal » de rue, qui s'intensifie, et de vols qui sont opérés pendant les phases de fabrication, de transport, ainsi que chez les grossistes et dans les pharmacies hospitalières et d'officine.

Certaines données soulignent l'accès facile du SUBUTEX®, soit par prescription médicale, soit au marché noir.

Lors de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes du 22 avril 2004, il a été envisagé de proposer le classement du SUBUTEX® sur la liste des stupéfiants. En effet, les représentants des services répressifs précisent qu'en raison du statut réglementaire du SUBUTEX®, qui n'est soumis qu'à une partie de la réglementation des stupéfiants, le « trafic des stupéfiants » au sens du code pénal ne peut pas être caractérisé.

D'autre part, lors de cette Commission nationale, la CNAMTS a fait également part de l'insuffisance des mesures réglementaires dont l'Assurance Maladie dispose actuellement à l'encontre des patients déviants : la mesure pour palier le trafic de ce produit consiste en la suppression du remboursement des prescriptions problématiques. Cependant, l'enquête réalisée par la CNAM sur l'usage détourné de SUBUTEX® a montré que seuls 5% des prescriptions posent problème.

Ainsi, d'autres moyens de lutte contre ces abus doivent être donnés à l'Assurance Maladie.

### • **Potentiel de pharmacodépendance de l'ACUPAN® (néfopam)**

Le néfopam est un antalgique inhibant la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses. La posologie

maximale est de 6 ampoules par jour (en intramusculaire et en intraveineuse). C'est un dérivé proche de l'orphénadrine et de la diphenhydramine.

L'ACUPAN® est souvent prescrit dans les douleurs per-opératoires.

Une enquête a été confiée au CEIP de Grenoble afin d'examiner potentiel de pharmacodépendance de ce produit.

26 cas français d'abus ou de dépendance (critères DSM IV) ont été identifiés :

- 14 cas dans la banque nationale de pharmacovigilance ;
- 3 notifications spontanées recueillies par les CEIP ;
- 2 notifications recueillies par les enquêtes OSIAP (Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible) recueillies par les CEIP ;
- 2 cas transmis directement à l'unité stupéfiants et psychotropes ;
- 5 cas rapportés dans la littérature.

Les femmes sont les plus fréquemment touchées. Dans près de la moitié des cas, la pharmacodépendance débute suite à un traitement pour migraine.

Le nombre d'ampoules consommées est en moyenne de 16,8 par jour avec dans le cas le plus extrême, une consommation de 92 ampoules par jour.

Or le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne que « l'ACUPAN® n'a pas d'action inhibitrice sur la fixation de la naloxone sur les récepteurs opiacés centraux. Il ne provoque ni accoutumance, ni dépendance, ni phénomène de sevrage. Son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique ».

Il conviendra donc de modifier le résumé des caractéristiques du produit.

### • Méthadone : émergence d'un trafic

La Méthadone est utilisée comme traitement substitutif dans les dépendances aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge globale.

Environ 15 000 personnes étaient traitées en France en 2003. Ce médicament fait l'objet d'une surveillance continue par le réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Les enquêtes menées avant 2003 n'avaient montré qu'une très faible déviation d'usage avec très peu de cas d'abus et de détournement.

L'enquête qui a été réalisée cette année met en évidence une légère augmentation de l'usage détourné et rapporte l'existence d'un trafic qui tend à progresser.

La circulation de méthadone sur le marché parallèle concerne à la fois la forme sirop et la forme gélule, qui proviennent essentiellement de Belgique et des Pays-Bas.

La pratique de l'injection intraveineuse de méthadone semble exister, soit après congélation ou dilution de la forme sirop soit après solubilisation de la forme gélule. Les données TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) de l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) rapportent que 6% des sujets fréquentant les structures de prise en charge des personnes en cours de sevrage utilisaient la voie injectable en 2003.

D'autre part, selon l'enquête OPPIDUM, la proportion d'obtention du produit par "deal" est passée de 1 à 2 % en 2000/2001 à 5 à 6 % en 2002/2003.

### • **TERCIAN® (cyamémazine)**

Le TERCIAN® est un neuroleptique qui possède des propriétés anxiolytiques. L'enquête officielle réalisée en 2004 par le CEIP de Montpellier n'a pas mis en évidence l'existence d'un potentiel d'abus ou de dépendance avéré avec ce médicament.

Néanmoins, une recrudescence des prescriptions du TERCIAN® à la place des benzodiazépines anxiolytiques a été constatée.

Il serait ainsi souhaitable de sensibiliser les professionnels de santé sur le bon usage des neuroleptiques sédatifs.

### • **Cocaïne : cas d'intoxications après consommation de poudre contenant un mélange de cocaïne et d'atropine**

Six cas de troubles psychiques chez des toxicomanes après consommation de poudre ont été signalés le 8 décembre 2004 par la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) du Nord Pas de Calais. L'analyse d'un échantillon de poudre incriminée a permis de conduire à la présence de cocaïne, d'atropine ainsi que de phénacétine et de procaïne.

Des cas d'intoxications par la cocaïne contenant de l'atropine ont également été signalés à la même période aux Pays-Bas, en Italie et en Belgique.

L'atropine est un produit pouvant entraîner à de fortes doses une accélération du rythme cardiaque, une confusion mentale et des hallucinations, voire un coma avec dépression respiratoire. La

consommation de cocaïne contenant une forte proportion d'atropine est potentiellement très dangereuse.

La DGS a émis un communiqué de presse le 17 décembre 2004 attirant l'attention des personnes toxicomanes susceptibles de consommer ce type de poudre sur sa particulière dangerosité.

### • Préparation à base d'orange amère

**Dossier traité en collaboration avec l'unité de Pharmacovigilance (voir page 77)**

### • Ayahuasca

A la fois plante et préparation, l'Ayahuasca est utilisée dans les rites shamaniques en Amérique du sud. Elle est consommée sous forme de boisson pour permettre l'introspection.

Des dérives sectaires ont été dénoncées avec ce produit qui est utilisé comme « ethnomédicament » pour soigner la dépendance à certaines drogues. Elle a des propriétés hallucinogènes, et provoque des diarrhées et des vomissements.

La liane et les produits qui composent cette plante ont donc été inscrits sur la liste des stupéfiants (Arrêté du 20/04/05), suite à l'avis de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes.



## ■ Pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable, c'est à dire l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain.

Cette veille sanitaire tend à garantir la sécurité d'emploi des médicaments. Le système national de pharmacovigilance est organisé comme suit :

Au niveau local, les professionnels de santé déclarent aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) les effets indésirables, par le biais d'un correspondant local nommé dans chaque établissement de santé, ou, le cas échéant, directement au CRPV ;

Au niveau régional, les 31 CRPV, répartis sur l'ensemble du territoire national et situés dans des structures hospitalières, collectent et transmettent ces notifications à l'Afssaps ;

Au niveau national, l'Afssaps coordonne l'ensemble du système, assistée de la Commission nationale de pharmacovigilance et de son Comité technique.

Les industriels quant à eux déclarent les effets indésirables directement à l'Afssaps.

L'identification d'effets indésirables peut amener l'Afssaps à effectuer des études complémentaires et ainsi à mener des mesures correctives pour réduire les risques encourus.

Le début de l'année 2004 a vu la parution du nouveau décret de pharmacovigilance (29 janvier 2004) qui modifie celui du 13 mars 1995. Ce décret s'inscrit dans la transposition en droit français des dispositions concernant la pharmacovigilance de la directive 2001/83 CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et a été publié au Journal officiel (J.O n° 26 du 31 janvier 2004).

Ce nouveau décret notamment:

- précise la définition de la pharmacovigilance (article R. 5144-2 du code de la santé publique) ;
- complète les notions d'effet indésirable, effet indésirable grave et effet indésirable inattendu ;
- introduit deux nouvelles définitions : celles d'abus de médicaments et études sur la sécurité d'emploi menées après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ;
- élargit la composition de la commission nationale de pharmacovigilance en induant deux nouveaux membres de droit et un nouveau membre nommé ;
- harmonise pour les exploitants les modalités de déclaration des données de pharmacovigilance aux autorités compétentes quelles que soient les modalités d'enregistrement des médicaments (nationales ou européennes – reconnaissance mutuelle ou procédure centralisée –) ;
- oblige l'entreprise exploitant un médicament ou produit d'informer le directeur général de l'Afssaps d'une part de toute action de suspension et de commercialisation d'un médicament ou retrait de lot qu'il a engagé ainsi que de la teneur et modalités de diffusion des messages de communication

et d'autre part de toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le produit ou médicament est mis sur le marché ainsi que toute autre information nouvelle pouvant influencer l'évaluation des bénéfices et des risques.

Et surtout, ce décret prévoit désormais que le directeur général de l'Afssaps puisse par décision motivée, en indiquant les voies et délais de recours, modifier d'office une autorisation de mise sur le marché. Sauf cas d'urgence, cette décision ne pourra intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ait été invité à fournir ses explications. Cette décision pourra intervenir notamment quand il apparaît, en particulier à la suite de l'évaluation des données mentionnées à l'article R. 5144-2, que la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi.

Au cours des différentes réunions, ont notamment été évoqués les dossiers suivants :

#### • CALMOSINE

CALMOSINE est un produit diététique vendu en pharmacie proposé pour ses propriétés apaisantes et digestives, en particulier chez les jeunes enfants. En tant que produit diététique, il ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché.

Il est notamment composé d'extrait d'aneth, plante alimentaire à huile essentielle composée notamment de carvone et de limonène.

Deux cas d'effets indésirables graves survenus chez des nourrissons ayant reçu CALMOSINE ont été rapportés par les CRPV :

- une enfant de 4 mois ½ a été hospitalisée en urgence avec un tableau de convulsion le 30 octobre 2003 ;
- et un enfant de 16 jours a présenté une hypotonie et une somnolence le lendemain d'une administration de CALMOSINE. L'évolution a été favorable.

Le dossier a été transmis au Département enquêtes spéciales.

#### • Lait infantile PELARGON

##### **Dossier traité en collaboration avec l'Afssa.**

En décembre 2003, le CRPV de Poitiers a signalé la survenue de l'apparition progressive d'un syndrome occlusif, compliqué de choc septique, chez un nourrisson de 4 mois. Cet accident est survenu après un changement de lait pour le lait infantile en poudre PELARGON, formule épaissie.

Cet enfant a fait un séjour prolongé en réanimation et a été opéré à deux reprises (stomie). L'enfant a ensuite présenté une occlusion sur sa stomie.

Les explorations digestives n'ont pas montré de pathologie sous jacente et le diagnostic retenu fut celui de lactobezoar (rare complication intestinale touchant les nourrissons, souvent nourris avec des laits riches).

Ce lait n'ayant pas le statut de médicament, l'unité de pharmacovigilance a transmis cette observation à l'Afssa.

### • ZYPREXA® , ZYPREXA VELOTAB® (Olanzapine) : Restriction des indications

ZYPREXA® et ZYPREXA VELOTAB® (olanzapine) sont des antipsychotiques atypiques ayant fait l'objet d'une AMM centralisée respectivement en 1996 et 2000. En France, ce médicament est indiqué, par voie orale, dans le traitement de la schizophrénie, des épisodes maniaques modérés à sévères et la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, et par voie injectable, pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques lorsque la voie orale n'est pas adaptée.

Les laboratoires Lilly qui commercialisent ces médicaments ont réalisé une analyse consolidée de 5 études contrôlées *versus placebo* chez des patients âgés de plus de 65 ans atteints de démence (démence d'Alzheimer, démence de type vasculaire ou mixte).

Il en résulte que :

- l'efficacité de l'olanzapine sur les troubles psychotiques et/ou les troubles du comportement n'a pas été démontrée chez les patients déments (il ne s'agit pas d'une indication actuelle du médicament) ;
- l'incidence des décès est 2 fois plus élevée chez les patients ayant reçu l'olanzapine, comparativement au *placebo* ;
- l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires est 3 fois plus élevée dans le groupe olanzapine que dans le groupe placebo.

L'incidence plus élevée des décès n'était pas corrélée à la dose d'olanzapine ni à la durée de traitement. Cependant, des facteurs de risque ont été identifiés tels qu'un âge supérieur à 65 ans, une sédation, une dysphagie, une malnutrition, une déshydratation, une pathologie pulmonaire (pneumonie avec ou sans inhalation), et une utilisation concomitante de benzodiazépines.

Ces nouvelles données ont conduit à modifier le résumé des caractéristiques du produit européen pour informer que l'olanzapine n'est pas indiquée et est déconseillée chez les patients âgés atteints de démence, souffrant de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement.

Une lettre d'information a été adressée par les laboratoires pharmaceutiques Lilly aux médecins concernés : neurologues, psychiatres, gériatres et médecins généralistes exerçant en gériatrie (ville et hôpital). Un courrier a également été adressé à l'attention des directions médicales des établissements de moyen et long séjours médicalisés accueillant des personnes âgées.

L'Afssaps a émis un communiqué sur la sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence le 9 mars 2004. Un communiqué est également disponible sur le site Internet de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) : [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).

### • XYLOCAINE 2% gel urétral

#### **Dossier traité en collaboration avec l'INVS.**

XYLOCAINE® 2% gel urétral a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1994 dans la seule indication de l'anesthésie locale de contact avant exploration en urologie.

Cependant il est également utilisé hors AMM par les chirurgiens en tant qu'anesthésique local sous forme de gel stérile lors du traitement chirurgical de la cataracte.

Entre juin 2002 et juin 2004, 21 cas d'effets indésirables graves de type d'endophtalmies et/ou uvéites post-opératoires ont été rapportés, et cela après chirurgie de cataracte avec utilisation pour l'anesthésie locale d'un gel urétral de XYLOCAINE® 2%.

Bien que ces techniques aient été présentées lors de congrès ou aient fait l'objet de publications, le rapport bénéfice/risque de la XYLOCAINE® gel urétral n'a pas été évalué en ophtalmologie, en particulier en ce qui concerne les risques de toxicité locale sur l'épithélium cornéen non régénérable. Le laboratoire ASTRA-ZENECA a par ailleurs fortement déconseillé l'utilisation de ce gel.

Ces endophtalmies pourraient avoir une étiologie infectieuse dans certains cas, avec l'hypothèse du mauvais respect des différentes étapes pré-opératoires d'antiseptie et d'anesthésie locale.

Une fiche de signalement est proposée aux C.CLIN (Centres de coordination de la lutte contre l'infection nosocomiale) afin de déterminer l'origine infectieuse ou non, de déterminer les facteurs de risque des endophtalmies post-opératoires, et de documenter les pratiques chirurgicales. Le RAISIN

(Réseau alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) envisage de conduire à cet effet une étude cas-témoin en 2005.

Par ailleurs, l'Institut de Veille Sanitaire, par le biais du RAISIN, a rappelé la nécessité de porter une attention particulière aux pratiques de désinfection de l'œil en pré-opératoire.

### • **SONOVUE® (hexafluorure de soufre) : restriction des indications**

SONOVUE® est un produit de contraste contenant de l'hexafluorure de soufre sous forme de micro-bulles, administré par voie intra-veineuse. Il est utilisé pour augmenter l'échogénicité du sang en particulier dans l'échocardiographie et les examens Doppler des vaisseaux lorsque l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conduire.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 26 mars 2001 dans le cadre d'une procédure européenne centralisée, et est commercialisé depuis le 18 mars 2003.

De rares cas d'effets indésirables graves de type allergique et de complications cardiaques ont été rapportés chez des patients traités par SONOVUE® (hypotension sévère, bradycardie, arrêt cardiaque et infarctus aigu du myocarde). La plupart de ces effets indésirables sont survenus au détour d'une échographie cardiaque et évoquent une hypersensibilité idiosyncrasique. En outre, une évolution fatale comportant un lien chronologique avec l'administration de SONOVUE® a été observée chez trois patients, présentant par ailleurs un risque élevé de complication cardio-vasculaires majeures qui auraient pu conduire au décès.

En raison de la survenue de ces effets indésirables graves, par mesure de précaution, des modifications ont été introduites en urgence en mai 2004 dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de SONOVUE®. Une évaluation complémentaire par le Comité des Médicaments à Usage Humain de l'EMEA a ensuite confirmé et précisé ces modifications en juillet 2004.

Les indications de SONOVUE® sont les suivantes :

- l'échographie cardiaque est réintroduite, estimant que le rapport bénéfice/risque de SONOVUE® dans l'échographie cardiaque était favorable ;
- les examens DOPPLER des gros vaisseaux (artères cérébrales, carotides extra-crâniennes, artères périphériques, système veineux porte) et des micro-vaisseaux (visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein), lorsque l'examen sans amplification de contraste n'a pas permis de conduire ;
- l'échocardiographie de stress (examen utilisé pour étudier la contraction du ventricule gauche au cours d'un effort, afin de mettre en évidence le territoire du ventricule gauche insuffisamment irrigué par une artère coronaire), peut être responsable d'un épisode simulant l'ischémie et ainsi potentialiser

le risque d'utilisation de SONOVUE®. Ainsi, il n'est indiqué qu'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.

Des contre-indications ont été établies, chez les patients ayant récemment présenté un syndrome coronarien aigu ou une cardiopathie ischémique instable, notamment :

- un infarctus du myocarde en phase de constitution ou en évolution ;
- un angor typique de repos dans les 7 jours précédents ;
- une aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents ;
- une 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) ;
- une insuffisance cardiaque aiguë ;
- une insuffisance cardiaque stade III ou IV selon la classification NYHA ;
- un trouble du rythme sévère.

Enfin, des mises en garde et précautions d'emploi ont été édictées :

- de manière générale, une surveillance médicale étroite du patient doit être effectuée pendant l'administration de SONOVUE® et au moins 30 minutes après, ainsi que la mise à disposition d'un matériel d'urgence et d'un personnel spécialisé ; cette surveillance doit être renforcée pour des patients porteurs d'une maladie ischémique cardiaque ;
- l'électrocardiogramme et la pression artérielle doivent être particulièrement 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) ;
- 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.

Une lettre d'information reprenant l'ensemble de ces éléments a été adressée le 21 mai 2004 puis le 29 octobre 2004 par le laboratoire Bracco aux professionnels de santé concernés (cardiologues, hépato-gastro-entérologues et radiologues ainsi que pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine).

### **• CRESTOR® (rosuvastatine) et toxicité musculaire : renforcement des précautions d'emploi**

CRESTOR® (rosuvastatine) est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase enregistré dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle en mars 2003. Cette spécialité

pharmaceutique appartient à la classe des statines. Elle est commercialisée en France depuis le 8 mars 2004, sous la forme de comprimés dosés à 10mg et 20mg.

CRESTOR® est indiqué dans le traitement :

- des hypercholestérolémies pures ou dyslipidémies mixtes en complément d'un régime lorsque la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (exercice, perte de poids) n'est pas suffisante,
- des hypercholestérolémies génétiques (familiales), en complément d'un régime et d'autres traitements hypolipémiants ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés.

A noter qu'en France, le remboursement de CRESTOR® est limité à son utilisation en deuxième intention, c'est-à-dire lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints avec une autre statine à la posologie maximale tolérée.

Les autorités sanitaires européennes ont été informées d'une augmentation de la fréquence de cas d'atteintes musculaires graves (rhabdomyolyses) chez des patients traités par CRESTOR® et présentant souvent des facteurs de risque. Il a également été montré que le risque de rhabdomyolyse augmente à des doses quotidiennes supérieures à 20 mg et lorsque ce médicament est associé à un fibrate (autre hypolipémiant).

Au sein de la classe des statines, la toxicité musculaire est un effet indésirable connu, dose dépendant, conduisant dans de rares cas à une rhabdomyolyse pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.

Toutefois, au vu de ces informations, le Résumé des caractéristiques du produit de CRESTOR® a été modifié pour en renforcer la sécurité d'emploi.

Ainsi, de nouvelles recommandations de prescription ont été émises concernant :

- la posologie : l'initiation du traitement doit toujours débiter à la dose de 10 mg par jour, y compris lorsqu'il est prescrit en relais d'un traitement par une autre statine (même si celle-ci était utilisée à une forte dose). Cette posologie initiale de 10 mg/jour suffit à atteindre les objectifs thérapeutiques dans la majorité des cas. Toutefois, une posologie de 20 mg/jour peut s'avérer nécessaire. Elle ne devra jamais être dépassée sauf chez les patients présentant une hypercholestérolémie très sévère, avec un risque cardio-vasculaire élevé, et pour lesquels l'objectif thérapeutique ne peut être atteint à la dose de 20 mg/jour. Dans ce cas, une posologie de 40 mg/jour pourra être envisagée uniquement après avis d'un médecin spécialiste.

Dans tous les cas, un délai de 4 semaines doit être impérativement respecté avant toute augmentation de la posologie.

- les contre-indications : La dose de 40 mg ne doit jamais être prescrite chez les personnes présentant les facteurs de risque suivants :

- insuffisance rénale modérée ;
- hypothyroïdie ;
- antécédents personnels ou familiaux d'une maladie musculaire génétique ;
- antécédents d'atteintes musculaires à la suite d'un traitement par une statine ou un fibraté ;
- traitement concomitant avec un fibraté ;
- situations favorisant l'élévation de la quantité de rosuvastatine dans le sang (autres médicaments...);
- consommation excessive d'alcool ;
- ethnie japonaise ou chinoise.

Une lettre d'information reprenant l'ensemble de ces éléments a été adressée le 8 juin 2004, aux professionnels de santé concernés (*id est* médecins généralistes, cardiologues, endocrinologues, médecins internistes et pharmaciens), par les laboratoires Astra Zeneca.

#### • **AK FLUOR® 10%**

La fluoresceïne est un agent colorant utilisé pour la réalisation d'angiographie du fond de l'œil, autorisé en France depuis 1975. Elle est commercialisée en France par le laboratoire Novartis Pharma sous la dénomination FLUORESCÉINE SODIQUE FAURE® 10%, solution injectable.

Depuis septembre 2003, un médicament similaire est disponible sur le marché français dans le cadre d'une autorisation d'importation. Il s'agit de fluoresceïne à 10% en solution injectable commercialisée aux Etats-Unis par les laboratoires Akorn sous la dénomination AK FLUOR® 10%. Cette autorisation d'importation a été accordée en raison de difficultés de fabrication et d'approvisionnement de la seule spécialité pharmaceutique commercialisée en France, et de l'absence d'alternative pour la prise en charge des patients atteints de pathologie de la rétine.

A la suite de la notification de plusieurs cas d'intolérance sévère dont un cas fatal survenu sous AK FLUOR®, l'Afssaps a rappelé par le biais d'une lettre aux prescripteurs en février 2004 les effets indésirables graves pouvant être mortels, majoritairement de type anaphylactique, existant avec la fluorescéïne injectable.

Une enquête de pharmacovigilance sur la fluorescéïne à 10% réalisée en 2001 a montré qu'une réaction d'hypersensibilité sévère est rapportée dans 1 cas sur 247 000 examens et un décès dans 1 cas sur 2 468 000 examens.



Elle avait confirmé que :

- ces réactions sont toujours imprévisibles mais sont plus fréquentes chez les patients ayant mal toléré (en dehors des nausées et des vomissements) une injection préalable de ce produit ou présentant des antécédents allergiques ;
- les sujets sous bêtabloquants, y compris sous forme de collyre, sont considérés comme des sujets à risque puisqu'en cas de choc ou d'hypotension réactionnels, l'injection d'adrénaline et le remplissage vasculaire sont peu efficaces chez ces patients ;
- le risque de réaction d'hypersensibilité impose la réalisation d'un interrogatoire détaillé avant examen (antécédents allergiques, traitements concomitants notamment bêta-bloquants...) et la surveillance systématique de tous les patients, pendant et au cours des 30 minutes suivants l'examen ;
- ce risque impose la disposition dans la salle d'examen de moyens nécessaires à une réanimation d'urgence ;
- chez les patients identifiés à risque, l'intérêt du diagnostic doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables sévères. Chez ces patients il est admis qu'une prémédication est souhaitable mais celle-ci peut ne pas prévenir des accidents sévères.

Par mesure de précaution et dans l'attente d'éventuelles données complémentaires, l'Afssaps recommande de limiter l'utilisation de la fluoresceine aux patients chez lesquels l'examen est vraiment indispensable. Elle attire l'attention des prescripteurs sur la nécessité de suivre strictement les mises en garde et précautions d'emploi de ce produit.

Le 4 juin 2004 un nouveau cas de malaise avec difficultés respiratoires et perte de connaissance survenant dans la minute suivant l'injection d'AK FLUOR® a été signalé à l'Afssaps. La réanimation immédiate et le transfert en réanimation n'a pu empêcher l'évolution rapide vers le décès. A noter que ce patient était également traité par bêtabloquants (AVLOCARDYL®) pour migraine depuis 20 ans.

Une lettre d'information a été diffusée par le laboratoire Novartis en date du 10 juin 2004 afin de sensibiliser à nouveau les professionnels de santé à ce problème.

Suite à la notification de nouveaux cas de réactions d'intolérance sévères portant à 23 le nombre de cas graves notifiés avec Ak-Fluor de septembre 2003 à septembre 2004 et à 5 le nombre de décès, un nouveau courrier a été envoyé par l'AFSSAPS en janvier 2005. Dans cette lettre adressée aux ophtalmologistes, endocrinologues et pharmaciens des établissements de santé, l'Afssaps rappelle les précautions d'emploi de l'utilisation de la fluoresceine injectable mais recommande également aux prescripteurs d'éviter son utilisation dans les situations et/ou pathologies où il n'y a pas de bénéfice à réaliser d'angiographie en fluorescence, et notamment

- la DMLA exclusivement atrophique,
- le dépistage et le suivi du diabétique avec fond d'œil normal et la rétinopathie diabétique traitée et stabilisée,

- la membrane épimaculaire, le trou maculaire, les drusen isolés sans signes fonctionnels,
- et les maculopathies non évolutives déjà explorées par une angiographie.

La Fluoresceine sodique Faure 10% est à nouveau commercialisée en France depuis mi-juillet 2005, accompagnée de l'envoi d'une lettre aux prescripteurs (12 juillet 2005). Des modifications ont été apportées à la formulation initiale de la Fluoresceine sodique Faure 10% visant à améliorer la qualité pharmaceutique du produit.

### • **CELANCE® (pergolide) : Valvulopathies cardiaques**

Le pergolide, agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France en 1995 et a été commercialisé à partir de l'année 2000 sous le nom de spécialité CELANCE®, indiquée dans le traitement de la maladie de Parkinson, en monothérapie ou en association avec la lévodopa.

Suite à la survenue, au plan international, de 18 cas de valvulopathies cardiaques, dont 1 cas en France chez des patients traités par pergolide, le résumé français des caractéristiques du produit de CELANCE® a été modifié en septembre 2003.

En septembre 2004, l'augmentation du taux de notification des cas de valvulopathies a motivé une évaluation commune de ce dossier par l'ensemble des agences européennes. Cette réévaluation du rapport bénéfice/risque du pergolide a conduit l'Afssaps à procéder à de nouvelles modifications du résumé des caractéristiques du produit.

Ces modifications redéfinissent :

- les indications : le pergolide n'est dorénavant indiqué qu'en cas d'échec des autres traitements agonistes dopaminergiques ;
- les modalités de prescription et de suivi du traitement :
  - le traitement ne pourra être instauré que par un neurologue ;
  - un bilan cardio-vasculaire incluant une échographie devra être pratiqué avant toute initiation de traitement ;
  - des échographies devront être réalisées régulièrement au cours du traitement (6 mois après l'instauration du traitement, tous les 6 à 12 mois durant la période de traitement) chez tous les patients traités ;
  - le traitement devra être arrêté si l'échocardiographie révèle une atteinte valvulaire ;
- les contre indications : le pergolide est contre-indiqué chez les patients présentant une valvulopathie cardiaque ou ayant des antécédents de fibrose.

De plus, compte-tenu du risque de réactions fibreuses et de valvulopathies, l'Afssaps recommande que le bénéfice de la poursuite du traitement soit régulièrement réévalué.

Un communiqué de presse a été diffusé sur le site Internet de l'Afssaps le 6 janvier 2005, parallèlement à l'envoi d'un courrier à l'ensemble des médecins généralistes, des neurologues et des cardiologues afin de les informer des modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit.

### • AINS et varicelle chez l'enfant

A la suite d'une enquête de pharmacovigilance dédénchée par l'Afssaps pour l'ensemble des anti-inflammatoires non stéroïdiens enfant, quelques cas parfois graves de complications infectieuses cutanées et sous-cutanées ont été identifiés chez des enfants atteints de varicelle.

Ce risque reste exceptionnel et il faut savoir que la varicelle peut conduire à ces mêmes complications infectieuses en dehors de tout traitement AINS. Cependant, le rôle favorisante des AINS ne peut être écarté à ce jour.

La gravité de ces cas, bien qu'exceptionnels, a conduit l'Afssaps à renforcer l'information sur le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de toutes les spécialités concernées, ainsi que sur la notice patient. En outre, une lettre d'information concernant ce risque et précisant que les AINS ne sont pas recommandés en cas de varicelle (ou de suspicion) a été adressée aux professionnels de santé.

A noter qu'en France, cinq anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (déclinés sous 78 dénominations commerciales) ont démontré leur efficacité et leur sécurité dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur chez l'enfant (âge < 15 ans). Il s'agit de l'ibuprofène, du kétoprofène, de l'acide méfénamique, de l'acide niflumique et de l'acide tiaprofénique. Seul l'ibuprofène peut être obtenu sans prescription médicale.

L'Afssaps souhaite rappeler que de manière générale :

- le traitement de la fièvre et/ou de la douleur en première intention chez l'enfant (15 ans et moins) est le paracétamol, en raison de sa bonne tolérance à doses thérapeutiques, associé aux moyens physiques habituels (notamment déshabillage et hydratation) ;
- l'aspirine ne doit pas être administrée sans avis médical, en raison du risque de survenue du syndrome de Reye rare mais grave (association d'une atteinte cérébrale non inflammatoire et une atteinte hépatique) dans un contexte de virose (en particulier la varicelle) ;
- une hyperthermie résistante doit motiver un avis médical pour réadaptation du traitement.

*Voir communiqué de presse du 15 juillet 2004 : Fièvre et douleur chez l'enfant atteint de varicelle : L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée.*

*Voir communiqué de presse du 9 septembre 2004 : Utilisation des anti-inflammatoires pour le traitement de la fièvre chez l'enfant.*

### • Préparation à base d'orange amère

#### **Dossier traité en collaboration avec l'unité des stupéfiants et psychotropes.**

Des produits contenant de l'orange amère (*Citrus aurantium*) sont utilisés dans la perte de poids. L'orange amère contiendrait de la synéphrine qui est apparentée à l'éphédrine. Cette dernière est contenue dans l'Ephédra, arbuste de bord de mer qui a fait l'objet d'une mesure de police sanitaire le 8 octobre 2003. Ainsi, l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales officinales et hospitalières contenant de l'éphédrine et de l'Ephédra sont interdites.

Le bulletin canadien des effets indésirables du mois d'octobre (Santé Canada) publie ainsi la survenue de 16 cas d'effets indésirables après absorption d'orange amère, principalement des effets cardio-vasculaires notamment « tachycardie, collapsus transitoire, fibrillation ventriculaire et évanouissement ». L'évaluation de ces cas est difficile du fait du manque d'information sur les autres produits associés, et sur la quantité de synéphrine effectivement absorbée.

En France, il existe des compléments alimentaires à base d'orange amère commercialisés ou non en officine. Il semble que cette plante soit d'avantage utilisée depuis l'interdiction des produits à base d'Ephédra.

L'évaluation par l'Afssaps est en cours.

### • Observatoire prospectif national des infections et lymphomes survenant sous anti-TNF $\alpha$

Le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF $\alpha$ ) est un médiateur de l'inflammation.

Un traitement anti-TNF $\alpha$  permet prévenir les effets délétères de ce TNF $\alpha$  et d'interrompre le processus inflammatoire dans certaines maladies où il est excessif. Cependant, l'anti-TNF $\alpha$  est donc également susceptible de prédisposer le patient aux infections opportunistes par suppression du TNF $\alpha$  endogène.

Ainsi la survenue d'infections graves et de lymphomes (cancer du système lymphatique) reste une préoccupation majeure chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ .

Un observatoire prospectif national des infections et lymphomes survenant sous anti-TNF $\alpha$  a donc été mis en place, afin d'étudier ce problème et améliorer la prévention et la prise en charge de ces infections.

Cet observatoire est piloté par le groupe RATIO (groupe multidisciplinaire constitué en 2001 sous l'égide de sociétés savantes de rhumatologie, de gastro-entérologie, de pathologie infectieuse et de médecine interne) en partenariat avec l'Afssaps et les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), et avec le soutien officiel de l'INSERM.

L'objectif est de dénombrer les infections et lymphomes des patients traités par de l'anti-TNF $\alpha$ , d'étudier leur histoire naturelle, d'en rechercher les facteurs de risque, et enfin d'en déterminer l'incidence.

Un courrier a été adressé à cet effet le 30 janvier 2004 aux gastro-entérologues, rhumatologues, médecins internes, pédiatres et dermatologues.

Les médecins participants devront transmettre les éventuels cas d'infections opportunistes ou bactériennes graves (arthrites septiques, septicémies, méningites, fasciites) ; et de lymphomes survenant chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF $\alpha$  suivis dans leur service.

Par ailleurs, les autres effets secondaires graves ou nouveaux des anti-TNF $\alpha$  sont à transmettre au CRPV habituel conformément au décret de pharmacovigilance.

### • **Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, les THS**

Le traitement hormonal substitutif est indiqué dans le traitement des troubles climactériques associés à la ménopause, mais aussi dans la prévention en deuxième intention de l'ostéoporose et du risque fracturaire. Le principe est de remplacer l'imprégnation naturelle en œstrogènes et progestérone puisque leur production par les ovaires cesse au moment de la ménopause.

Les résultats de différentes études menées aux Etats-Unis (WHI : Women Health Initiative) et en Angleterre (MWS : Million Woman Study) auprès de femmes ménopausées montrent une augmentation du risque de survenue de cancers du sein et d'accidents cardio-vasculaires chez les femmes recevant un THS par rapport aux non utilisatrices.

Afin de déterminer si des effets similaires pouvaient être observés avec les produits et formes d'administration utilisés en France, un rapport d'orientation a été réalisé à la demande du Directeur général de la santé. L'objectif était d'élaborer des recommandations, notamment sur les modalités de

surveillance et d'information des femmes, qui envisagent, prennent ou ont pris un traitement hormonal substitutif (THS).

L'ensemble du travail a été organisé et coordonné par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Afssaps, avec la collaboration de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Des troubles du climatère, gênants ou perçus comme tels, demeurent l'indication majeure des THS. Cette prescription est néanmoins subordonnée à la délivrance d'une information objective sur les bénéfices et les risques relatifs au THS prescrit et à son acceptation par la patiente.

Qu'il s'agisse de cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire, les risques démontrés ou suspectés ne remettent pas en question, à eux seuls, l'indication du THS pour les femmes dont les troubles du climatère justifient la prescription d'un THS. Un antécédent personnel de cancer du sein est par contre une contre-indication à la prescription de THS.

Il est en outre recommandé de ne pas prescrire de THS à des femmes présentant un antécédent d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie veineuse thromboembolique. Dans le cas d'une femme à haut risque cardio-vasculaire, il est recommandé de ne pas prescrire un THS ou de l'interrompre tant que le haut risque persiste.

- **Retrait d'un lot de GAMMAGARD®**

En accord avec l'Afssaps et par mesure de précaution, les laboratoires BAXTER ont décidé de procéder au rappel du lot LE08D096AB (péremption 09/2006) de la spécialité dénommée GAMMAGARD® 50 mg / ml. Cette spécialité, sous forme de poudre et solvant pour solution, est destinée à être perfusée.

Ce sont des Immunoglobulines humaines polyvalentes déplétées en IgA, administrées en cas de déficit immunitaire. Il s'agit d'un traitement de substitution.

Il est cependant réservé à un petit nombre d'utilisateurs chez qui la présence d'IgA provoque des réactions cliniques d'intolérance.

Ce rappel est motivé par un nombre anormal de réactions allergiques cutanées non graves, survenues 6 fois en France et 4 fois en Hollande. Ce type de réaction est par ailleurs signalé dans le Résumé des caractéristiques de produit.

Compte tenu du nombre réduit de destinataires de ce lot, ceux-ci ont été prévenus directement, par conséquent aucun numéro d'alerte n'a été attribué à ce retrait.

• **Aristolochie**

Le décret n°98-397 du 20 mai 1998 interdit l'utilisation des plantes *Stephania tetrandra* et *Aristolochia fangchi*, à cause du risque de survenue d'insuffisance rénale.

Par ailleurs, une liste des autres espèces contenant des acides aristolochiques, ou risquant d'être substituées par des plantes en contenant, a été préventivement publiée en janvier 2001.

L'aristolochie a la réputation de faciliter l'accouchement et régulariser les règles. Elle était également utilisée en cas d'arthrite, de goutte, et de rhumatismes.

Début 2005, une patiente de 18 ans a présenté un tableau d'insuffisance rénale terminale présentant des caractères de similitude avec les néphropathies aux herbes chinoises. La patiente a dû être dialysée puis a pu être transplantée. D'après sa mère, cette jeune fille consommait régulièrement du thé chinois sous forme de sachets en vrac depuis trois ans. Tous les produits n'ont pas pu être identifiés mais certains sachets en possession de la patiente ont pu être analysés mais n'ont pas permis de mettre en évidence d'acides aristolochiques. Cependant il n'est pas exclu que d'autres sachets non identifiés et consommés par la patiente au cours de ces trois dernières années n'aient renfermé des acides aristolochiques.

• **BETADINE ALCOOLIQUE 5%® (povidone iodée)**

La BETADINE ALCOOLIQUE 5% ® est indiquée dans l'antiseptie de la peau saine avant acte de chirurgie mais également depuis septembre 2003 dans la préparation du champ opératoire. Or dans un établissement de santé, un cas de brûlure au 2<sup>ème</sup> degré atteignant 8% de la surface corporelle causée par l'utilisation du bistouri électrique après antiseptie de la peau avec la Bétadine alcoolique a été rapporté. L'utilisation du bistouri électrique a entraîné une inflammation de résidus de Bétadine alcoolique qui avait coulé au niveau du dos.

Suite à la notification peu de temps après d'un 2<sup>ème</sup> cas similaire et dans le cadre d'une Demande de Modification de l'Information déposée par le laboratoire, la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » du Résumé des caractéristiques du produit de la BETADINE ALCOOLIQUE 5% ® a été renforcée précisant qu': « Il convient après la préparation du champ opératoire de s'assurer du séchage complet des quantités résiduelles du produit qui aurait pu couler, notamment au niveau des plis cutanés. Cette précaution est importante avant utilisation d'un instrument électrique pour éviter un risque de brûlure ».

Cette mise en garde a également été ajoutée dans le RCP de tous les antiseptiques indiqués dans la préparation du champ opératoire et contenant de l'alcool (Chlorhexidine alcoolique Gilbert 0,5%, Biseptine Champ et Hibitane champ).

## ■ Réactovigilance

La réactovigilance a pour objet la surveillance de tout incident ou risque d'incident consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical de diagnostic in vitro, ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes. Il concerne l'ensemble des DMDIV ( Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) marqués CE après leur mise sur le marché.

Le système de réactovigilance s'est concrétisé par la publication au journal officiel du décret relatif aux DMDIV et à la réactovigilance (décret n° 2004-108 du 4 février 2004, JO n°31 du 6 février 2004). Ce texte parachève l'organisation de la réactovigilance, tant au niveau local que national, en précisant les dispositions prévues par l'ordonnance de transposition de la directive européenne 98/79/CE.

Le système national de réactovigilance, dont la mise en place et le fonctionnement ont été confiés à l'Afssaps, fait intervenir l'Etablissement français du sang, les établissements de santé, les professionnels de santé utilisateurs tels que les biologistes et anatomo-cytopathologistes privés et enfin les industriels du diagnostic in vitro.

Les principales caractéristiques de cette vigilance sont les suivantes :

Définition de l'incident : toute défaillance ou altération d'un DMDIV susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes.

Règles de déclaration : les professionnels de santé utilisateurs comme les industriels du diagnostic in vitro doivent déclarer sans délai à l'Afssaps les incidents et risques d'incidents dont ils ont connaissance.

Moyen : fiche de déclaration de réactovigilance disponible sur le site Internet de l'Agence.

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/reacto/indreact.htm>

Echelon local : nomination dans chaque établissement de santé et chaque établissement de transfusion sanguine d'un correspondant local de réactovigilance.

Echelon national : mise en place d'une commission nationale des DMDIV et de groupes de travail dédiés à la réactovigilance.



Les déclarations font l'objet d'une évaluation concertée entre l'Afssaps et les différents intervenants impliqués pour donner lieu le cas échéant à des mesures correctives ou préventives communiquées sur le site de l'Afssaps.

Depuis 2003, la matériovigilance et la réactovigilance ont été regroupées au sein du même département à la DEDIM, afin de permettre un véritable partenariat et une meilleure coordination de ces deux vigilances dont les problématiques sont assez proches (dispositifs médicaux pour la matériovigilance et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour la réactovigilance).

Parmi les dossiers que l'unité a eu à traiter au cours de l'année, trois ont plus particulièrement retenu l'attention du comité de coordination des vigilances :

- **Résultat erroné lors du dépistage d'une thrombopénie induite par l'héparine**

Un résultat faussement négatif a été obtenu avec le lot 041403 du réactif GTI PF4 lors d'une recherche d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire, dans le cadre du diagnostic biologique d'une thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine (TIH).

Le diagnostic de TIH n'est pas réalisé par ce seul test ; l'interprétation des résultats doit être complétée dans tous les cas par l'étude des signes cliniques ainsi que par d'autres tests biologiques (relargage de la sérotonine par exemple). Les résultats positifs avec le réactif GTI PF4 font état en général d'un taux d'anticorps élevé.

Dans le cas décrit, au contraire, le taux d'anticorps était proche du seuil de positivité de la technique. Pour contrôler les performances de ce produit, l'Afssaps a fait procéder à une expertise sur une quarantaine d'échantillons caractérisés (positifs faibles proches du seuil de positivité de la technique).

Cette expertise réalisée par un laboratoire indépendant a mis en évidence une variation de la reproductibilité inter-lots surtout pour les échantillons positifs faibles sans que ne soit incriminé particulièrement le lot 041403.

Au vu de ces résultats, il paraît souhaitable qu'un contrôle positif plus faible en densité optique (entre 0.8 et 1.2 par exemple) que celui actuellement présent, soit induit dans la trousse et systématiquement testé.

De plus, certaines étapes de la réalisation du test (le séchage, en particulier) devront être soulignées au niveau de la notice comme des étapes essentielles de la manipulation à respecter pour améliorer la qualité des résultats.

- **Plusieurs diagnostics par excès de légionellose à Strasbourg imputables à la défaillance d'un réactif de recherche d'antigène soluble de Legionella dans les urines.**

L'Afssaps a été informée le 31 août dernier par le Centre National de Référence (CNR) des Légionelles de plusieurs cas avérés de résultats faussement positifs pour la détection de l'antigène urinaire de Legionella pneumophila séro-groupe 1 survenus à Strasbourg avec le réactif Legiotop Ag fabriqué par la société All Diag. Il s'agit d'un dispositif de diagnostic in vitro marqué CE et récemment mis sur le marché.

Le 1<sup>er</sup> septembre, en accord avec l'Afssaps, la société All Diag a procédé au retrait du lot utilisé à Strasbourg et, par mesure conservatoire, de l'unique autre lot actuellement disponible. L'ensemble des cas groupés de légionellose déclarés en France ont été revus à la lumière de cette information, par l'Institut national de veille sanitaire.

Dans le même temps, une expertise a été demandée au CNR pour évaluer la spécificité réelle du réactif. Au vu des conclusions, il apparaît que ce réactif présente une spécificité de 93 % au lieu des 100% annoncés dans la notice d'utilisation, ce qui est insuffisant pour être utilisé dans le cadre du diagnostic de légionellose. Ce réactif devra donc être modifié pour améliorer sa spécificité avant toute nouvelle commercialisation.

- **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, avec risque de mauvaise prise en charge diagnostique ou thérapeutique des patients. 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 biologistes de :

- ne plus utiliser ces tubes dans chacune des configurations répertoriées,
- préférer par mesure de précaution, dans l'attente de la mise en place d'une mesure corrective, les tubes secs en verre sans gel séparateur pour lesquels aucune interférence similaire n'a été rapportée.

Après enquête auprès de Becton, l'anomalie observée résultait d'une interférence entre les anticorps utilisés dans certaines techniques et une concentration critique de surfactant à l'intérieur des tubes. Au cours de ses investigations, la société a mis en évidence que la même concentration critique de surfactant existait pour certaines références de tubes pédiatriques (Micotainer™ et Microgard™). L'ensemble des tubes incriminés ont fait l'objet de modifications dans leur procédé de fabrication. Toutefois, il est difficile pour les fabricants de valider chaque tube de prélèvement avec l'ensemble

des couples automates/réactifs, d'autant plus qu'il n'existe aucune méthode de référence pour procéder à cette validation. Ainsi, d'autres déclarations mettant en cause des tubes de prélèvement ont donné lieu en 2004 à des problèmes similaires (tubes Vacutainer™ avec héparinate de lithium fabriqués par Becton Dickinson et tubes secs en PET avec et sans gel séparateur Venosafe™ SAS et SP fabriqués par Terumo). Pour améliorer le traitement de ces incidents, les industriels doivent donc mettre en place, en concertation avec l'Afssaps, une méthode de coordination du travail entre fabricants de tubes et fabricants de réactifs/automates.

## ■ Veille toxicologique

L'unité de veille toxicologique a en charge la surveillance des effets toxiques pour l'homme des substances chimiques et biologiques (matière première, principe actif, excipient, emballage...) entrant dans la composition ou la fabrication, des produits de santé (médicaments, cosmétiques, dispositifs médicaux...) et l'analyse de ces effets, aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation, et d'information (sécurité sanitaire).

L'unité de veille toxicologique assure :

- ✓ L'évaluation et la rédaction des rapports des parties non-cliniques des dossiers de demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché de nouveaux médicaments, des dossiers de profils d'impuretés pharmaceutiques, des dossiers d'enregistrement des souches homéopathiques, des demandes Autorisations Temporaires d'Utilisation et de nouveaux ingrédients utilisés en cosmétique.
- ✓ La participation à des enquêtes inter-agences et interministérielles sur l'évaluation du risque toxicologique de produits ayant un large impact sur les populations.
- ✓ La participation à des réunions européennes et internationales sur la rédaction de recommandations concernant la normalisation et la standardisation des modèles animaux et la conduite d'études non-cliniques dans le cadre de l'enregistrement des médicaments, notamment EMEA, OMS, OCDE, ILSI.
- ✓ La participation à l'expertise et l'analyse des travaux conduits sous l'égide du HFD Santé et du SGDN sur l'élaboration, la mise en œuvre et le suivi du plan gouvernemental BIOTOX, notamment sur l'évaluation et la hiérarchisation de la menace issue du terrorisme et des armes de destruction massives.
- ✓ La mise en application de la loi de biosécurité du 9 août 2004, *relative à la mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines*, et la participation à l'expertise auprès du ministère des affaires étrangères sur les questions de chimie et de biologie intéressant la défense : biosécurité et contrôle des agents pathogènes, avis sur les exportations de produits à usage dual, participations aux négociations du groupe Australie.
- ✓ La mise en application des dispositions de biosécurité de la loi de Santé publique du 9 août 2004.

- ✓ Elle assure aussi une veille scientifique, toxicologique et doit être capable d'identifier un signal, de l'évaluer et de proposer des mesures si nécessaire.

Dans le cadre d'une analyse et d'une évaluation commune des risques, cette unité a présenté en 2004 un certain nombre de dossiers présentant des préoccupations transversales.

- **Cyanobactéries : Aphanizomenon**

**Dossier traité en collaboration avec l'unité Enquêtes spéciales (voir page 45).**

- **Phtalates**

**Dossier traité en collaboration avec l'unité de Cosmétovigilance (voir page 35).**

- **Tartrate**

Les tartrates sont des sels d'acide tartrique, utilisés comme agents stabilisants du pH et solubilisants.

Actuellement, le tartrate commercialisé est un L-tartrate naturel, principalement extrait du vin par l'industrie vinicole, et métabolisé sans danger par l'organisme.

Récemment, un tartrate racémique (même molécule avec un arrangement dans l'espace différent, entraînant des propriétés pharmacologiques différentes) moins cher arrive sur le marché. Ce produit synthétique chinois comprend le L-tartrate, et le D-tartrate. Ce dernier est susceptible de provoquer la formation de calcul rénaux à la suite d'un défaut de métabolisation.

Dans ce contexte, des mesures ont été prises pour interdire ce tartrate racémique dans l'alimentation.

- **Ethers de glycol**

Grâce à leur propriété amphiphile (soluble à la fois dans l'eau et dans les graisses), les éthers de glycol sont très largement utilisés comme solvant. On les retrouve ainsi dans la plupart des produits ménagers, et des peintures. Au sein de cette grande famille aux propriétés toxicologiques diverses, 4 éthers de glycol sont également utilisés en cosmétique (DEGEE, EGBE, DEGBE, 2-phénoxyéthanol), et 2 dans les médicaments (DEGEE, 2-phénoxyéthanol). Il est à noter que le 2-phénoxyéthanol est utilisé pour ses propriétés antibactériennes non allergisantes.

Or, les éthers de glycol, notamment ceux de la série E (dérivés de l'éthylène glycol), sont susceptibles d'être reprotoxiques et néphrotoxiques.

Dans un avis, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPPF), sur la base de la directive concernant l'évaluation du risque pour la santé humaine des substances chimiques, a proposé l'interdiction de sept éthers de glycol de la série E classés reprotoxiques de catégorie 2 (toxique probable pour l'espèce humaine). Il s'agit de : EGME, EGEE et leurs deux acétates, EGDME, DEGDME et TEGDME.

Parmi ceux-ci, quatre éthers de glycol (EGME, EGEE et leurs acétates) ont déjà fait l'objet d'une décision d'interdiction de l'Afssaps en août 1999 dans les médicaments et les produits cosmétiques. Les trois autres ne sont pas utilisés dans la formulation des médicaments.

S'agissant des éthers de glycol utilisés dans les produits de santé, le DEGEE (Transcutol®), tout d'abord, n'a pas montré de toxicité aux doses auxquelles est exposée la population française. Cependant, suite à la survenue d'atteintes rénales graves liées au mésusage de produits contenant du DEGEE, l'Afssaps a retiré du marché le PILOSURYL® et l'UROSIPHON®, respectivement le 27 juin 2003 et le 26 janvier 2004.

Parallèlement, l'Afssaps a demandé aux sociétés concernées de lui fournir de nouvelles données permettant de mieux apprécier le profil de sécurité du DEGEE. S'agissant de l'utilisation du Transcutol® dans les médicaments, cette substance a été classée dans les excipients à effet notoire par voie orale. Une étude chez le rat est en cours afin de déterminer un seuil d'exonération du DEGEE dans les produits de santé.

Pour ce qui est des cosmétiques, la commission de cosmétologie du 3 mars 2005 s'est prononcée en faveur d'une limitation provisoire du DEGEE dans les produits cosmétiques à la concentration maximum de 1.5%.

En outre, l'EGBE (Butoxyéthanol) et le DEGBE (Butoxydiglycol), utilisés dans les teintures capillaires, souffrent également d'une absence de réglementation. La Commission de cosmétologie du 5 février 2005 s'est prononcée en faveur d'une limitation de la concentration de l'EGBE dans les teintures capillaires à 2% pour les teintures non diluées avant application (coloration non oxydante) et 4% pour les teintures diluées au 1/2 avant application (coloration d'oxydation). En ce qui concerne le DEGBE, elle a demandé une limitation d'utilisation aux teintures capillaires à la concentration de 9%.

- **Parabens : risque cancérigène et reprotoxique**

**Dossier traité en collaboration avec l'unité de Cosmétovigilance.**

Les Parabens (esters de l'acide para-hydroxybenzoïque) sont largement utilisés comme conservateur biocide, anti-bactérien et anti-fongique, dans les médicaments et les cosmétiques, et de manière plus marginale dans certains aliments. Différents esters sont utilisés, souvent en association, en fonction du spectre antiseptique recherché (esters de méthyle, d'éthyle, de propyle, et de butyle).

Les spécialités pharmaceutiques concernent toutes les voies d'administration :

- voie orale (69,3%) ;
- voie locale : cutanée, vaginale, buccale, rectale, ophtalmique... (22,6%) ;
- voie parentérale : injection intramusculaire, intraveineuse, sous cutanée (8,1%).

Suite à la publication en 2004 de l'étude Darbre *et al.*, l'Afssaps a mis en place en juin 2004 un groupe d'experts. Celui-ci a revu l'ensemble des données afin d'évaluer le potentiel cancérigène et reprotoxique de cette famille

Cette étude a en effet mis en évidence la présence de méthylparaben sous forme inchangée dans des biopsies de tissu tumoral mammaire humain. Cela a amené les auteurs à conclure à un lien de causalité entre l'effet perturbateur endocrinien des Parabens et la survenue de cancer du sein. Cependant, cette étude comporte de nombreux biais expérimentaux (témoins négatifs contenant des parabens, aucune traçabilité des biopsies).

Le groupe, tout en reconnaissant le potentiel perturbateur endocrinien des Parabens, a jugé que celui-ci n'était pas plus fort que celui des phyto-oestrogènes, et ne pouvait à lui seul être à l'origine de la survenue de cancer du sein. Le groupe a estimé par ailleurs que l'effet perturbateur endocrinien et la survenue de cancer du sein ne pouvaient être analysés que par une réévaluation globale de l'ensemble des perturbateurs endocriniens, en prenant en compte la part d'exposition de la population pour chacun d'entre eux.

Par ailleurs, à l'issue de la revue des données toxicologiques, le groupe d'experts a estimé que l'effet reprotoxique sur la fertilité masculine pouvait être avéré. Dans ce contexte, il a recommandé à l'Afssaps d'entreprendre des études animales sur la fertilité masculine avec le propylparaben et le butylparaben. L'objectif est de mieux caractériser ce risque et de calculer une valeur toxicologique de référence, qui servira de base à une politique de police sanitaire sur l'ensemble des produits.

*Voir article de Darbre et al publié dans "Journal of Applied Toxicology" – 2004.*

## • **Formaldéhyde**

Le formaldéhyde entre dans la composition de divers produits de santé en tant que principe actif ou comme conservateur, du fait notamment de ses propriétés antiseptiques. Ainsi, 12 médicaments contiennent du formaldéhyde. En outre, le formaldéhyde est utilisé en tant que conservateur, ou est présent sous forme de traces, dans un certain nombre de vaccins. Enfin, s'agissant des produits cosmétiques, si le formaldéhyde lui-même est peu utilisé, les conservateurs libérateurs de formaldéhyde le sont largement.

Le formaldéhyde a été classé par le Centre International de Recherche sur le Cancer dans la catégorie 1 des produits cancérigènes. Cette décision a conduit l'Afssaps à procéder à une évaluation du bénéfice/risque du formaldéhyde entrant dans la composition des produits de santé et à examiner la possibilité de son éventuelle substitution.

L'analyse des données toxicologiques réalisée lors de la réunion de ce groupe de travail a permis de confirmer que le formaldéhyde est un composé génotoxique, cancérigène et toxique vis-à-vis des fonctions de reproduction, dont les principaux effets se manifestent au niveau du site d'application ou de contact. En appliquant des facteurs de sécurité appropriés, des valeurs toxicologiques de référence ont été établies pour les voies orale, cutanée et sous-cutanée.

Il s'est avéré que pour 10 médicaments parmi les 12 administrés par voie orale et cutanée l'apport en formaldéhyde est supérieur à la concentration qui a été établie, ce qui ne garantit pas l'absence de risque pour la santé. Il s'agit de médicaments anciens pour lesquels l'utilisation du formaldéhyde ne semble pas être justifiée. Une réévaluation du bénéfice/risque de ces spécialités va être initialisée à la rentrée prochaine. Pour les 3 spécialités exclusivement utilisées en chirurgie dentaire, où le formaldéhyde est utilisé comme principe actif, (agent pontant et obturant) un rapprochement avec les praticiens concernés permettra d'évaluer le bénéfice/risque de ces spécialités.

S'agissant des vaccins, le groupe de travail a considéré qu'au vu des quantités de formaldéhyde qu'ils renferment et de leur fréquence d'administration, l'évaluation de leur bénéfice/risque n'est pas remise en question lorsque le formaldéhyde y est présent à l'état de traces.

En ce qui concerne les produits cosmétiques, l'exposition résultant de leur utilisation par les consommateurs est supérieure à la concentration limite établie. Il serait donc souhaitable de revoir les doses de formaldéhyde utilisées afin de les adapter à l'effet bactéricide recherché. Il est à noter que pour les cosmétiques le problème concerne davantage l'emploi de substances libérant du formaldéhyde, largement utilisées en tant que conservateurs. De fait, la nature du risque des produits cosmétiques contenant ce type de conservateurs serait similaire à celle résultant d'une exposition à des produits cosmétiques contenant du formaldéhyde.

Une réévaluation au niveau européen des conservateurs utilisés en cosmétique est en cours.



### • Acide benzoïque

L'acide benzoïque est utilisé notamment dans les produits de santé en tant qu'excipient ou principe actif.

L'Afssaps a réuni courant 2004 un groupe d'experts dans le but de faire l'état des lieux sur sa sécurité d'utilisation.

Ce produit est en effet classé sur la liste des excipients à effet notoire car il peut entraîner une intensification de la jaunisse chez le nouveau né et potentiellement provoquer un ictère nucléaire. Il apparaît chez le prématuré et le nouveau-né de moins de 8 semaines du fait de l'immaturation enzymatique qui diminue la vitesse d'élimination de l'acide benzoïque.

Or, dans le domaine de la néonatalogie, de nombreux produits contenant de l'acide benzoïque sont utilisés, souvent en association.

Il est prévu qu'une lettre résumant les principales données toxicologiques de l'acide benzoïque soit adressée aux pédiatres et aux néonatalogistes pour les mettre en garde contre les risques liés à l'administration de spécialités ou de préparations contenant de l'acide benzoïque et leur fournir la liste de ces spécialités.

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

### • BIOTOX / Conditions de détention et de transfert d'agents biologiques potentiellement dangereux pour la santé publique

Différents agents, micro-organismes pathogènes et toxines susceptibles d'être utilisés dans divers domaines d'activités tels que la pharmacie, l'agriculture, l'artisanat, etc. seraient de nature à présenter un danger pour la santé publique du fait de leur potentielle utilisation frauduleuse.

L'arrêté datant du 22 septembre 2001, précisant les conditions de détention et de transfert de ces agents, a été abrogé par l'arrêté du 15 janvier 2004 (J.O n° 17 du 21 janvier 2004 page 1567), *relatif à la mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines*. Il est rappelé que les micro-organismes et toxines concernés par ces arrêtés sont classés sur la liste I des substances vénéneuses.

En outre, l'article 22 de la loi de santé publique du 9 août 2004 prévoit notamment la création de deux nouveaux articles du Code de la santé publique :

l'article L5139-1 qui définit la liste des agents concernés ;

l'article L5139-2 qui prévoit que les modalités d'utilisation et d'exploitation de ces agents seront définies par décret du Conseil d'Etat.

Le nombre d'agents concerné s'est par ailleurs élargi à 3 agents. Il s'agit du *Coronavirus*, responsable du SRAS, de l'*Orthomyxovirus* de sérotypes H5 et H7 responsable de la grippe aviaire, et du *Poliovirus*.

L'ajout de l'agent responsable du SRAS résulte de la prise en compte de l'épidémie survenue en 2003, et celui du poliovirus reflète l'objectif d'éradication de la poliomyélite d'ici 2005. Ce dernier fait suite à la demande de l'OMS de renforcer les mesures de confinement des laboratoires détenant le virus de la poliomyélite sauvage et vaccinale, et cela afin d'éviter, après éradication, tout risque de contamination accidentel ou malveillant.

Seuls les laboratoires accrédités NSB3+, et bientôt NSB4 pourront détenir les indicateurs de ces virus (NSB : Niveau de Sécurité Biologique). Les laboratoires doivent obtenir une autorisation de détention, délivrée par le Directeur général de l'Afssaps. Le fonctionnement de ces centres de ressources biologiques est détaillé dans la loi de biosécurité du 9 août 2004. Un guide line est en cours de rédaction par l'OCDE.

Les agents concernés par cette obligation d'accréditation sont :

- Bactéries : *Bacillus anthracis*, *Brucella abortus*, *B. canis*, *B. suis*, *B. melitensis*, *Clostridium botulinum*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*.
- Virus : *Arenaviridae* (*Lassa*, *Guanarito*, *Junin*, *Machupo*, *Sabia*), *Bunyaviridae* (*Dobrova*), *Coronavirus*, responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), *Hantavirus* (*Hantaan*, *Séoul*), *Nairovirus* de la fièvre hémorragique de Crimée/Congo, *Phlébovirus*, de la fièvre de la vallée du Rift, *Filoviridae* (*Ebola*, *Marburg*), *Flaviviridae* de la maladie de la forêt de Kyasanur (fièvre hémorragique d'Omsk), *Picoviridae* (virus polyomyélique), *Orthopoxvirus* de la variole humaine (majeure et mineure), de la variole blanche et de la variole du singe, *Camelpoxvirus*, *Orthomyxovirus* (virus de la grippe aviaire).
- Toxines : Entérotoxine B du Staphylocoque, Ricine, Saxitoxines, toxines botuliques, toxine diphtérique.

L'arrêté du 15 janvier 2004 précise également que ces agents biologiques suivent le régime particulier des stupéfiants pour ce qui est de leur mise en œuvre, leur importation, leur exportation, leur cession à titre gratuit ou onéreux, leur acquisition et leur transport. Ces opérations sont soumises à une autorisation délivrée par l'Afssaps.

Ces dispositions sont également applicables aux organismes génétiquement modifiés issus ou intégrant des éléments génétiques de ces agents et aux produits contenant ces agents. Par contre, les produits contenant des agents inactivés ou atténués, les spécialités pharmaceutiques et les réactifs en sont exclus.

La nouvelle loi de biosécurité doit notamment prendre en compte le fonctionnement des futurs centres.

### • Préparation magistrale à base de chrome

Le chrome est un oligo-élément intervenant comme cofacteur dans le métabolisme du glucose et des graisses. Il est présent dans des compléments alimentaires, à la dose de 25 micro-grammes par jour.

Certaines pratiques médicales, à des fins d'amaigrissement, ont conduit à la prescription d'une préparation magistrale d'orodate de chrome 3, sous forme de gélules de 25 milligrammes. La dose prescrite est de 200 milligrammes par jour, ce qui est au dessus des recommandations internationales.

Les effets indésirables signalés avec ces prescriptions sont des douleurs gastriques, nausées, vomissements et troubles hépatiques graves.

Il est à noter que le chrome est connu pour être cancérigène, mais sous forme de chrome 6. En effet, il est soluble sous cette forme, et pénètre donc dans la cellule, où il est transformé en chrome 3 insoluble qui endommage l'ADN.

Cependant l'orodate favorise la pénétration intracellulaire des métaux auxquels il est associé, ce qui pourrait rendre ainsi la préparation d'orodate de chrome 3 cancérigène, alors que le sel organique de chrome 3 ne l'est pas, ne pénétrant pas dans la cellule.

Par ailleurs, le picolinate de chrome aurait les mêmes propriétés.

Face à cette situation, l'Afssaps a informé la DGS et les DRASS du risque associé à ces pratiques médicales. L'Afssaps recommande également que les patient ayant reçu ce type de préparation fasse l'objet d'un suivi de pharmacovigilance à long terme.

• **Plantes chinoises**

Des plantes chinoises circulent sur le marché européen, vendues dans le cadre d'une utilisation traditionnelle. Leur toxicité est inconnue.

Un groupe de travail, réunissant des pharmacognostes, des toxicologues et des médecins sensibilisés à la médecine chinoise, a été constitué afin d'identifier et d'évaluer le profil toxicologique des plantes traditionnellement utilisées dans la Pharmacopée chinoise.

Le but est de publier dans la Pharmacopée européenne un certain nombre de monographies de ces plantes, et cela dans le cadre de la nouvelle directive européenne relative aux médicaments à base de plantes.

## ■ Hémovigilance

### • Aspects réglementaires

L'hémovigilance au sens de la directive européenne 2002/98/CE est « *l'ensemble des procédures de surveillance organisées relatives aux effets indésirables graves et inattendus et aux incidents indésirables graves ainsi qu'au suivi épidémiologique des donneurs de sang* ».

Un effet indésirable est entendu comme « *toute réaction nocive survenue chez le donneur lors du prélèvement de sang ou chez le receveur lors de l'administration d'un produit sanguin labile* ».

Un incident est entendu comme « *tout incident lié au prélèvement de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution ou à la délivrance de produits sanguins labiles, du à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables* ».

La transposition en droit national de cette directive, actuellement en cours, consiste à étendre le champ d'application du système français d'hémovigilance « receveurs » aux « donneurs » et à « l'ensemble des étapes de la chaîne transfusionnelle ». Elle a été initiée par la modification de la définition de l'hémovigilance au niveau de la loi et elle est en cours de finalisation pour les dispositions prévues par décret. Toutefois, l'extension du champ d'application s'inscrit strictement dans le cadre des exigences de la directive pour les donneurs et les étapes de la chaîne transfusionnelle. En d'autres termes, la réglementation française continuera à concerner l'ensemble des effets indésirables survenus chez les receveurs, et elle se limitera aux seuls effets indésirables graves survenus chez les donneurs et aux seuls incidents indésirables graves constatés dans les étapes de la chaîne transfusionnelle.

Les dispositions du projet de décret relatif à l'hémovigilance visent à adapter l'organisation du système actuel d'hémovigilance au nouveau champ d'application pour l'ensemble des acteurs (établissements de transfusion sanguine, établissements de santé, coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, Afssaps et institut de veille sanitaire) notamment pour les modalités de transmission des données nécessaires au suivi épidémiologique des donneurs. Le décret prévoit également d'introduire les définitions des effets et incidents indésirables (Cf. supra).

D'autres dispositions prévues par la directive pourraient éventuellement être intégrées dans le décret hémovigilance. Il s'agit en l'occurrence de la durée d'archivage des données nécessaires à la traçabilité ainsi que des modalités de transmission à l'Afssaps des rapports annuels, établis par les établissements déclarants, relatifs aux effets et aux incidents indésirables graves confirmés.

L'année 2004 a également été marquée par la mise en application de deux nouvelles circulaires :

la circulaire DGS/DHOS/Afssaps n° 582 parue le 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel. Cette circulaire représente l'aboutissement d'une réflexion du groupe de travail « ABO – erreurs d'attribution » mis en place à l'Afssaps en janvier 2000 et constitue d'ores et déjà un important support d'information et de formation de l'ensemble des professionnels de la transfusion sanguine ;

la circulaire DGS/DHOS/Afssaps n° 581 également du 15 décembre 2003 relative à la conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne des produits sanguins labiles (PSL).

### • **Congrès National d'Hémovigilance**

Le 6<sup>ème</sup> Congrès National de la société française de vigilance et de thérapeutique transfusionnelle (SFVTT) s'est déroulé du 2 au 5 juin 2004 à Marseille, en présence du Directeur général de l'Afssaps.

Ce congrès réunit tous les 2 ans les professionnels de l'hémovigilance ainsi que les professionnels de transfusion sanguine et des établissements de santé. Cette édition a été marquée notamment par la participation des représentants des agences de santé publique québécoise et algérienne.

Lors de la séance qui lui était attribuée, l'unité hémovigilance de l'Afssaps a présenté les 2 principaux projets d'actualité :

- le nouveau système e-FIT de télé-déclaration des incidents transfusionnels ;
- le projet de centralisation des souches bactériennes impliquées dans les incidents transfusionnels par contamination bactérienne des produits sanguins labiles (ITCB). Ce projet permet l'application de la circulaire DGS/DHOS/Afssaps n° 581 du 15 décembre 2003, précédemment citée.

### • **Un nouveau système de déclaration des incidents transfusionnels : e-FIT**

Depuis 1995, la déclaration informatique des effets indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles était faite *via* l'application GIFIT (gestion informatique des fiches d'incidents transfusionnels).

Une nouvelle application, dénommée e-FIT, a été développée depuis.

Cette nouvelle application, mise en route le 26 mai 2004, repose sur les standards de l'Internet et dispose d'un accès sécurisé par le biais d'une carte de professionnel de santé. Sa conception est telle que chacun des correspondants d'hémovigilance susceptible d'être concerné par une fiche d'incident transfusionnel (FIT) - établissement de santé, site transfusionnel et établissement de transfusion sanguine - peut initier la création de cette FIT, y apporter les compléments souhaités et valider les informations saisies. Un des objectifs étant qu'à terme, les FIT papier soient remplacées autant que faire se peut par la télé-déclaration *via* Internet.

Cette application permet d'assurer notamment :

- une gestion sécurisée des données, avec une meilleure maîtrise des dysfonctionnements,
- une gestion centralisée des annuaires et des thésaurus,
- une saisie simplifiée et sécurisée accessible à un maximum d'acteurs, avec une mise à disposition d'informations de synthèse pour l'ensemble du réseau,
- la satisfaction des nouveaux besoins utilisateurs et l'adéquation de l'outil aux nouvelles structures organisationnelles.

Dans une première phase de mise de place, il a été décidé que seuls les acteurs qui étaient connectés à GIFIT pourraient se connecter à e-FIT, à savoir les EFS, les CRH et l'Afssaps. Puis, à partir de septembre 2004, dans le cadre du déploiement progressif à l'ensemble du réseau, l'accès à e-FIT a été autorisé aux correspondants d'hémovigilance des établissements de santé et des sites transfusionnels. A la fin de l'année 2004, 21 correspondants d'établissements de santé et 39 correspondants de sites transfusionnels étaient déjà connectés à e-FIT.

Parallèlement à cette mise en route d'e-FIT, il s'est avéré nécessaire de réviser la directive technique n°1 du 14 juin 1994 relative notamment aux modalités de transmission de la FIT entre les différents acteurs du réseau. Cette nouvelle directive devrait être publiée dès la parution du nouveau décret relatif à l'hémovigilance.

### • **Incidents Transfusionnels par contamination bactérienne (ITCB):**

En 2004, 135 suspicions d'ITCB avec culture positive du PSL ont été recensées dans la base efit nationale (tous grades et imputabilités confondus, 2000-2004).

Ces incidents peuvent encore être à l'origine de décès. Aussi, ils nécessitent d'être attentivement analysés afin de mettre en place les mesures permettant de prévenir leur apparition.

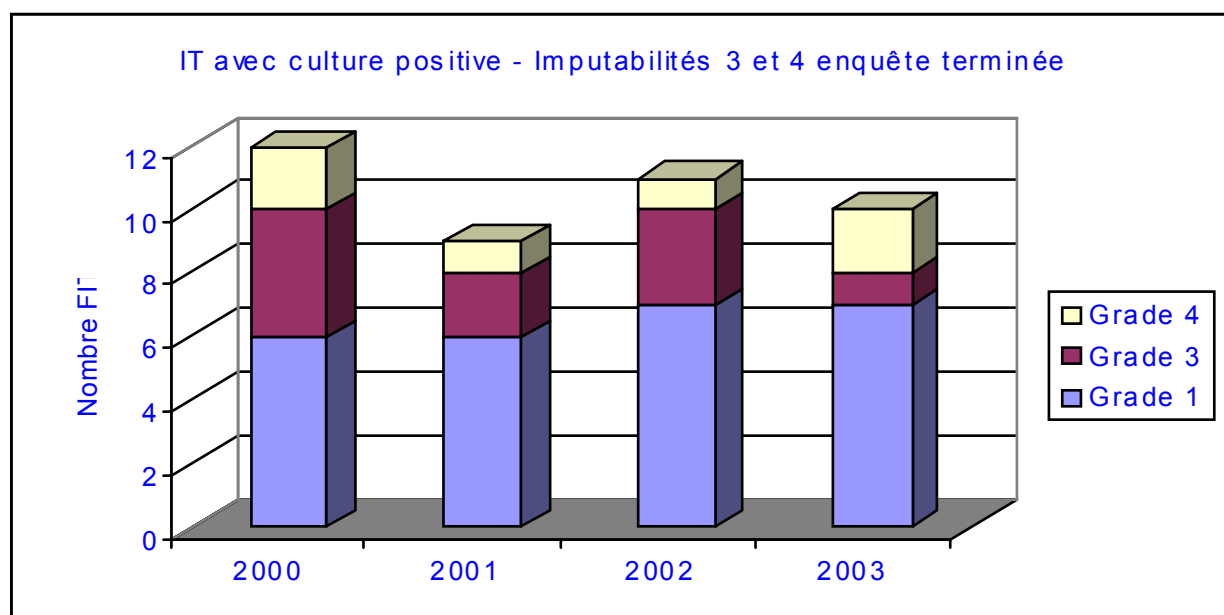
C'est dans ce cadre qu'un groupe d'experts (GT-ITCB) étudie chacun de ces incidents afin d'établir l'imputabilité de la transfusion dans la survenue de l'incident et de proposer des mesures. Ce groupe assure ainsi une veille scientifique sur ces incidents tout en conduisant une réflexion de fond sur le risque infectieux en transfusion.

La Circulaire DGS/DHOS/Afssaps n° 581 du 15 décembre 2003 formule de nouvelles recommandations concernant la conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne des produits sanguins labiles (PSL). Elle propose un cahier des charges destiné aux laboratoires de bactériologie pour mieux encadrer les modalités de réalisation des examens microbiologiques sur les PSL. En effet, une enquête effectuée en 2001 avait montré que ces examens n'étaient pas souvent réalisés dans des conditions optimales.

Dans le cadre de la mise en place de cette circulaire, le coordonnateur régional d'hémovigilance, le pharmacien inspecteur régional et l'établissement de transfusion sanguine travaillent en étroite collaboration afin de proposer une liste de laboratoires, publics ou privés, susceptibles d'effectuer les examens microbiologiques sur les PSL ainsi qu'une analyse plus fine des souches bactériennes tels que le phénotypage et le génotypage.

La décision de centraliser les souches bactériennes responsables d'ITCB se fait sur avis du GT-ITCB de l'Afssaps. Les souches sont alors conservées et centralisées au niveau de la Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'Afssaps selon une procédure bien établie. Cette centralisation est fonctionnelle depuis octobre 2004. La conservation de ces souches permettra de conduire des études, notamment sur leur pouvoir infectieux afin de mieux comprendre la survenue des ITCB.

De 2000 à 2003, 42 ITCB\* d'imputabilité 3 et 4 ont été déclarés dans la base nationale d'hémovigilance. Ces incidents sont en majorité de grade 1 (= absence de menace vitale). Toutefois, il y a eu 6 incidents de grade 4 (=décès) .



Parmi les incidents transfusionnels par contamination bactérienne d'imputabilité forte, les germes les plus fréquemment retrouvés sont les suivants :

- Germes gram positif : *Staphylococcus epidermidis* et *aureus*
- Germes gram négatif.: *Acinetobacter*, *Bacillus*
- Entérobactéries: *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella oxytoca*, *E. Coli*,

Les ITCB constituent toujours un risque réel en transfusion.

Aussi, il est important de :

- diffuser et appliquer les recommandations relatives à la conduite à tenir en cas d' ITCB ( circulaire DGS/ DHOS/Afssaps n°581 du 23 décembre 2004 )
- reconnaître un ITCB aux premiers signes cliniques
- mettre en place une exploration rigoureuse de ces IT

\*Ces données mises à jour ont été présentées au congrès national de la Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle à Marseille en juin 2004 .



- **Transmission du virus de l'hépatite B par transfusion sanguine**

En septembre 2004 une séroconversion VHB a été mise en évidence chez un patient de 70 ans ayant reçu un PSL en avril 2003.

D'après les éléments de l'enquête, cette séroconversion a été mise en évidence par l'enquête descendante réalisée après la découverte, chez un donneur d'un marqueur du virus de l'hépatite B (anti HBc) . Le don antérieur responsable de la séroconversion était négatif pour l' Ag HBs et l'anticorps Anti-HBc. Le contrôle à posteriori de la sérothèque s'est révélé positif en PCR unitaire. Ces différents éléments confirment que la contamination a eu lieu du fait du don réalisé pendant la « fenêtre sérologique » à plus grand risque de contamination par le VHB.

D'après les différents éléments de l'enquête menée par les correspondants d'hémovigilance, le receveur de PSL issu de ce donneur serait en phase de guérison spontanée. L'enquête n'a pu aboutir pour déterminer la date probable de contamination du donneur et l'existence de facteurs de risques chez ce donneur.

## ■ Le site Internet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

### • Contexte

Le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) a été créé en décembre 1998. Il a depuis, été modifié pour mieux répondre aux nouvelles missions de l'Afssaps.

L'objectif actuel du site est de fournir une information de référence sur les produits de santé aux professionnels de santé et aux usagers

### • Le site

Le principe du site est de proposer, lorsque cela est possible pour une information donnée, plusieurs niveaux techniques (deux ou trois); chacun étant destiné aux différents publics : citoyens, professionnels de santé, experts...

Par exemple certaines informations donnent lieu à une lettre aux prescripteurs, des résultats d'études scientifiques, une alerte, un communiqué de presse, une liste de questions/réponses...

L'accès du site est libre et aucune forme d'inscription n'est nécessaire. Aucune information concernant l'internaute n'est recueillie.

Le site de l'Afssaps est de plus en plus présent dans les résultats des moteurs de recherche. En mars 2005 les recherches sur « google.fr » avec le terme « produits de santé » ou avec « médicament » proposaient le site de l'Afssaps en première position.

### • Les dernières modifications majeures du site Internet

En octobre 2003, le changement de logo de l'Agence a été mis à profit pour :

modifier l'aspect graphique du site

rendre la navigation plus simple en limitant le nombre de clics nécessaires pour aboutir à l'information

Durant l'année 2004, une « navigation transversale » a été initiée. Des encadrés « *LIRE AUSSI* » permettent de plus en plus à l'internaute d'accéder à des documents traitant d'un sujet voisin, situés dans une autre rubrique du site Internet.

**Evolution de la page d'accueil du site Internet de l'Afssaps**



De nombreuses informations sont désormais disponibles dans ce site Internet dont l'organisation est résumée dans le tableau suivant :

<p>Nouveautés Dernières informations mises en ligne</p>	<p>Sécurité sanitaire et vigilances Alertes sanitaires</p>
<p>Documentation et publications Bulletins (vigilances/pharmacovigilance/hémovigilance) @mm répertoire des spécialités pharmaceutiques Répertoire des médicaments génériques Liste des dispositifs médicaux Essais cliniques (<i>médicaments et produits biologiques/dispositifs médicaux</i>) Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) Recommandations de bonne pratique (antibiothérapie, sevrage tabagique, soins palliatifs, ...) Publicité des médicaments Pharmacopée Rapports publics d'évaluation Rapports / Rapports d'activité / Rapports d'experts</p>	<p>Rupture de stock des médicaments Communiqué de presse Lettres aux prescripteurs Le point sur (THS, prothèses mammaires, AVK, canicule/grand froid et médicaments ...) Contrôle national de qualité Interactions médicamenteuses Pharmacodépendance – Stupéfiants &amp; psychotropes Matéiovigilance Biovigilance Réactovigilance</p>
<p>Rôle et missions L'Afssaps (missions &amp; compétences/organigramme/expression publique/manifestations) Commissions Groupes de travail</p>	<p>Infos pratiques (à destination des professionnels de santé) Bonnes pratiques de fabrication des médicaments Rétrocession Prestations, taxes et redevances Frais de déplacement des experts de l'Afssaps</p>

<p>Experts et emplois</p> <p>Experts / candidature / déontologie</p> <p>Offres d'emplois</p> <p>Concours</p>	<p>Préparations hospitalières (télédéclaration)</p> <p>Formulaires et avis / Certificats (médicaments/préparations hospitalières/dispositifs médicaux et DMDIV/thérapie génique et cellulaire/allergènes-APSI)</p> <p>Signalement des vigilances</p> <p>Pictogrammes</p>
<p>Contacts</p> <p>Les adresses (CRPV, CEIP...)</p> <p>Les contacts utiles (liste des inspecteurs de l'Agence/contacts de l'Agence)</p>	<p>Informations in english</p> <p>Marchés publics de l'Afssaps</p>

- *Principales évolutions du contenu*

Parmi les éléments marquants de l'année 2004, il faut noter :

Au cours de l'été 2004, de nouvelles données d'évaluation : les *RAPPE (rapports publics d'évaluation)* sont publiés sur le site Internet ; une douzaine sont à ce jour disponibles :

- AdatreI, Vunexi, Zipereve (novembre 2004)
- Certican (juin 2004)
- Copaxone (août 2004)
- Effexor (janvier 2005)
- Ezetrol/Ezetimibe (septembre 2004)
- Myfortic (janvier 2005)
- Niaspan (octobre 2004)
- Rovalcyte (juillet 2004)
- Seroplex (juillet 2004)
- Vesicare (novembre 2004)
- Vistabel (avril 2004)

Deux nouvelles vigilances, *la réactovigilance et la biovigilance* ont désormais leur place sur le site Internet (*rubrique Sécurité sanitaire & vigilances*).

Une première application de *télédéclaration* a été ouverte sur le site Internet. Elle permet aux Pharmaciens hospitaliers de déclarer en ligne leurs préparations hospitalières.

*Bases de données à télécharger :*

Depuis la fin de l'année 2004, il est possible de télécharger des fichiers pour reconstituer les bases de données du répertoire des 16 000 spécialités pharmaceutiques et du répertoire des 2 200 médicaments génériques.

La rubrique des *recommandations de bonne pratique clinique* s'est enrichie :

- Traitement médicamenteux du fibrome utérin (21.12.2004)
- Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique (19.11.2004)
- Antibiothérapie par voie locale en ORL (25.08.2004)
- Antibiothérapie par voie locale en ophtalmologie (25.08.2004)
- Antibiothérapie par voie locale en dermatologie (25.08.2004)
- Les médicaments inducteurs de l'ovulation (17.05.2004)

La rubrique "*Le point sur...*" qui rassemble les documents disponibles à l'Afssaps sur un sujet :

- Sécurité d'emploi des coxibs
- Déficit immunitaire combiné sévère lié à l'IX (DICS-X)
- Point sur : risques et précaution d'emploi de la fluorescéine injectable
- Prise en charge de la fièvre chez l'enfant
- Vigilance lors de l'administration de médicaments injectables
- Point sur utilisation et sécurité d'emploi de la mitoxantrone dans la sclérose en plaques
- Point sur vaccination Hépatite B
- Encéphalopathie spongiforme bovine, maladie de Creutzfeld-Jakob et produits de santé
- Mise au point sur les médicaments contenant des calcitonines
- Le point sur l'infliximab (REMICADE®)
- Les opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses
- CRESTOR® (rosuvastatine) et toxicité musculaire
- Myofasciite à macrophage
- Amalgames dentaires
- Prothèses mammaires internes
- Endoprothèses aortiques pour le traitement des anévrysmes de l'aorte abdominale sous-rénale
- Plans BIOTOX / PIRATOX
- Rappel sur la contre-indication de tous les AINS à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse
- Les médicaments anti-vitamine K (AVK)

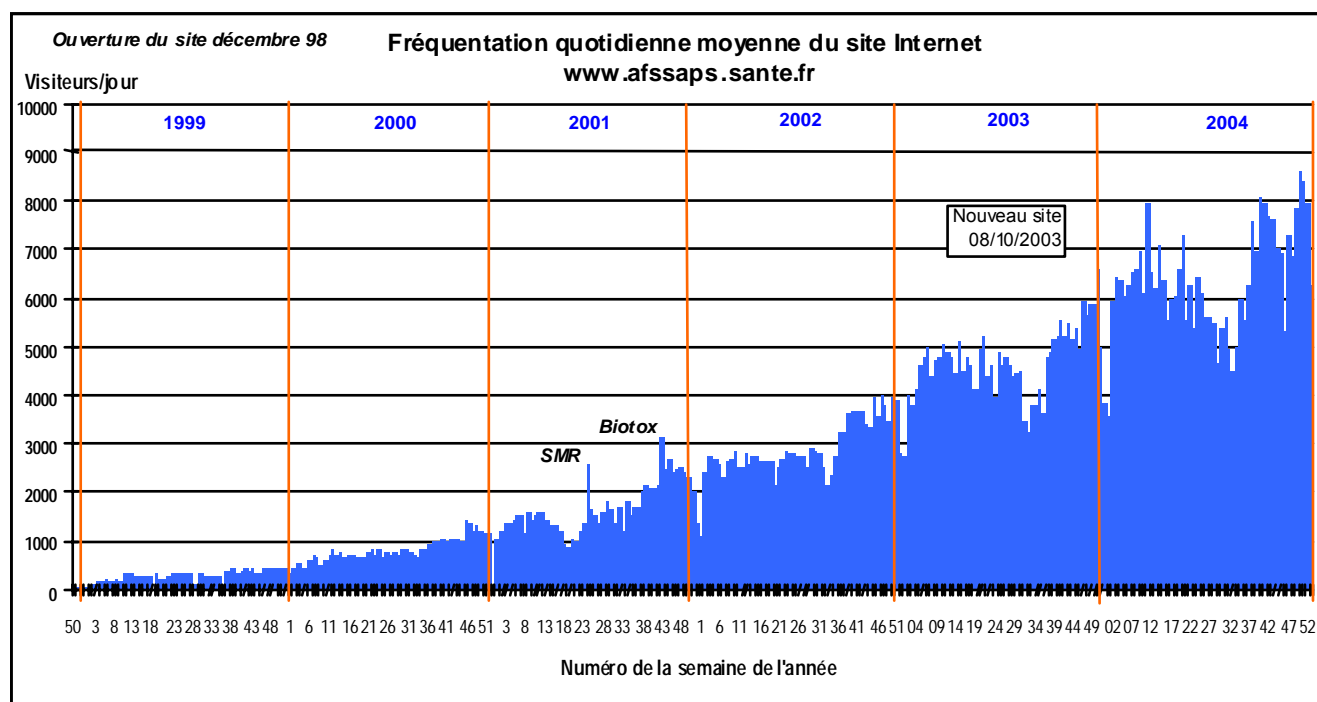
Nouvelle rubrique "*Les interactions médicamenteuses*" (23.12.2004)

Fin 2004 ont été publiées les interactions médicamenteuses identifiées en 2003 et 2004. Le référentiel exhaustif des Interactions est prévu pour début 2005.

• **Les chiffres-dés\***

\* Données obtenues avec Webtrends

Le nombre de visiteurs du site Internet est en constante augmentation depuis 1998. Il a été multiplié par 7 entre 2000 et 2003, avec en décembre 2004 une moyenne de 9 000 visiteurs par jour ouvré.



*Fréquentation du site Internet de l'Afssaps - Chiffres clefs 2001-2003*

	2001	2002	2003	2004
Visites	625 000	1 000 000	1 667 000	2 300 000
Visiteurs / jour ouvrable (en décembre)	3 000	5 000	7 000	9 000

*Les pages les plus fréquentées (en nombre de visites) en 2003 - 2004*

Pages	2003	2004
Page d'accueil	1 212 / jour	1575 / jour

Alertes de sécurité sanitaire (retraits de lots)	172 / jour	360 / jour
Alertes de sécurité sanitaire (infos / reços)	154 / jour	300 / jour
Alertes de sécurité sanitaire (retraits de produits)	130 / jour	280 / jour
Les 15 dernières alertes de chaque classe	120 / jour	250 / jour
Rubrique Experts et emplois	123 / jour	140 / jour
Répertoire des spécialités pharmaceutiques	107 / jour	150 / jour
Index des avis de la commission de la transparence	106 / jour	145 / jour
Index des communiqués de presse	68 / jour	90 / jour
Liste de diffusion : inscription / désinscription	65 / jour	82 / jour

*Les fichiers les plus téléchargés (pdf)*

En 2002, et en 2001 la moyenne de téléchargements des 10 rapports les plus populaires est de l'ordre de 5 700. En 2003, cette moyenne a été multipliée par 5,7. Cette augmentation s'est confirmée en 2004 avec une augmentation de 47% par rapport à 2003.

Evolution des téléchargements des 10 rapports (pdf) les plus téléchargés

	2001	2002	2003	2004
moyenne	5 814	5 591	31 877	46 871
médiane	4 753	4 923	30 048	38 596

Quelques exemples de l'évolution 2001–2004 sont regroupés dans le tableau suivant

	2001	2002	2003	2004
Répertoire des génériques*	4 000	8 000	53 000	93 800
Déclarations publiques d'intérêts*	---	4 900	35 000	47 700
Bonnes pratiques de pharmacovigilance	2 280	5 800	15 600	15 800
Rapport DHEA	4 787	5 700	15 000	29 600

\* Le chiffre correspond au cumul des différentes versions

NB : Pour les bulletins de vigilances cf. § liste de diffusion

Liste des 15 fichiers les plus téléchargés en 2004

Rapports téléchargés	Téléchargements	Date de mise en ligne
----------------------	-----------------	-----------------------

Répertoire des génériques (alphabétique)	93 800	257 / jour	Récurrente
Organigramme* (4 mises à jours en 2004)	74 364	203 / jour	Récurrente
Bilan des vigilances 2003	69 228	728 / jour	28/09/04
Rapport d'orientation THS	51 252	218 / jour	11/05/04
Déclarations publiques d'intérêts*	47 700	130 / jour	Récurrente
Bilan des vigilances 2002	46 422	127 / jour	19/09/03
Rapport d'activité 2003	39 435	415 / jour	28/09/04
Analyse des ventes de médicaments (2003)	37 757	170 / jour	24/05/04
Dossier de presse THS	36 550	155 / jour	11/05/04
Rapport sur la DHEA	29 578	81 / jour	10/07/01
RBP – Tabac - Recommandations	29 408	80 / jour	28/05/03
RBP – Tabac Argumentaire	28 148	77 / jour	28/05/03
Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur	27 163	109 / jour	29/04/04
Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK	26 322	73 / jour	08/01/04
RBP - Traitement médicamenteux du diabète de type 2 Argumentaire	25 756	70 / jour	2000

\* seul la version la plus consultée (35232) est prise en compte pour le calcul des moyennes médianes cf. supra

#### Les alertes

Répartition du nombre d'alertes diffusées sur le site Internet en fonction de leur type :

	Retrait ou suspension de lot	Retrait ou suspension de produit	Infos / recos	Total
2002	122	23	56	201
2003	153	21	40	214
2004	157	13	85	255

Répartition du nombre d'alertes diffusées sur le site Internet en fonction de la catégorie de produit de santé concerné :



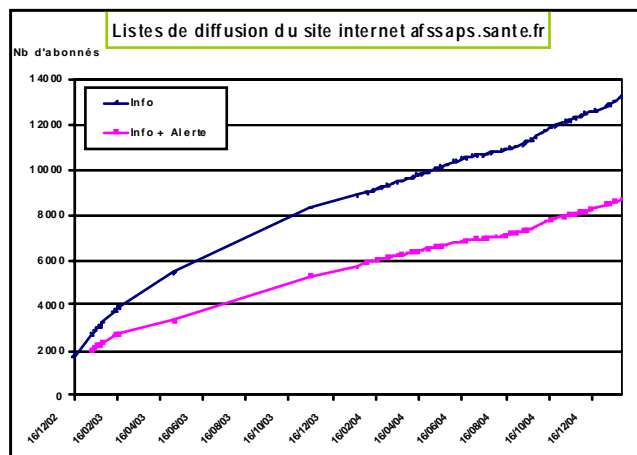
	Médicament	Dispositifs médicaux	Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	Autres
2002	73	69	53	6
2003	70	62	79	3
2004	52	79	110	14

• **La liste de diffusion**

La liste de diffusion électronique est l'une des évolutions majeures du site depuis 2003.

Elle permet aux internautes qui le souhaitent de s'inscrire pour être informés dès la mise à disposition d'une nouvelle information sur le site internet.

Fin 2004, plus de 13 000 personnes étaient inscrites.



**Au 25/01/05:**

- 13 000 à la liste info
- 8 700 à la liste info+alerte

**Répartition des abonnés par leur nom de domaine (pour info.)**

- 2 800 Établissements de santé (pub + priv)
- 1 700 Industriels du Med. et des DM
- 316 personnels de l'Afssaps
- 432 institutions de santé (gouv, ministères,...)
- 140 presse, media
- 4 500 wanadoo, AOL, Yahoo,...
- 2 800 non identifiés (mais identifiables..)

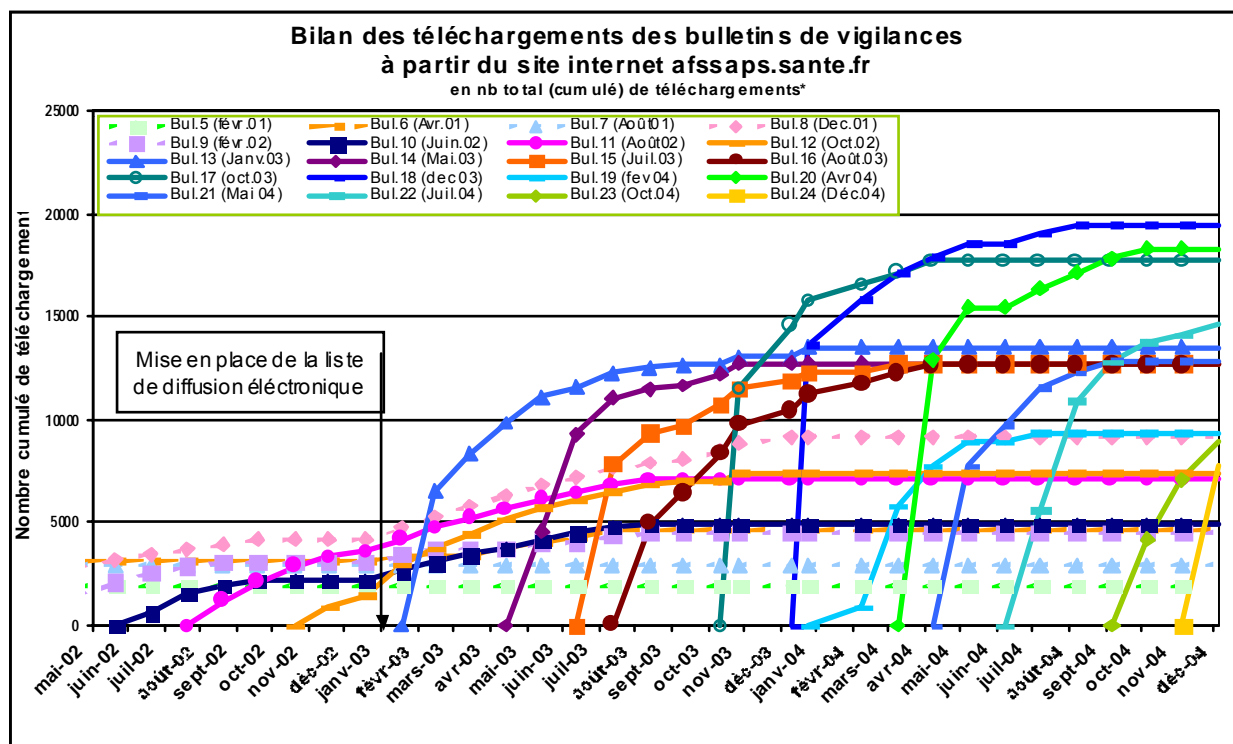
Du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2003, 190 messages d'alertes et 240 messages d'informations ont été relayés via la liste de diffusion ; en 2004, 255 messages d'alertes et 307 messages d'informations. Cette façon de diffuser l'information vers les utilisateurs a modifié les statistiques de fréquentation du site Internet de l'Afssaps. L'exemple suivant illustre ces changements.

*Les bulletins de la coordination des vigilances*

Depuis le bulletin n° 13, le bulletin des vigilances bénéficie de la liste de diffusion électronique. Les derniers bulletins sont plus téléchargés que les anciens dans des délais plus courts.

En 3 semaines, le bulletin n°18 totalise deux fois plus de téléchargements que le bulletin n° 8 en presque 3 ans.

La liste de diffusion a donc permis de mieux faire connaître aux internautes un bulletin dont le contenu répond à leurs attentes.



• **Conclusion**

Compte tenu des ressources humaines disponibles, des contraintes budgétaires, de la fréquence de mise à jour des documents, voire de l'urgence de certaines informations, le site Internet de l'Afssaps reste un média particulièrement approprié pour informer le plus largement, le plus rapidement et le plus simplement possible les professionnels de santé et les différents publics concernés.

En 2004, la progression du site Internet se confirme tant en nombre de visiteurs (+ 38%) qu'en nombre de téléchargements de documents (+ 47% sur les 10 premiers). Il faut noter une forte augmentation (un doublement) de la consultation des pages d'alertes de sécurité sanitaire (retraits de lots, retrait de produits, informations/recommandations) alors que le nombre d'alertes a augmenté de 20% et que depuis le mois de novembre 2003, l'intégralité du texte de l'alerte (à l'exception des pièces jointes) est intégrée au message de la liste de diffusion.

L'année 2004 est la dernière année où les informations de la commission de transparence et de la commission d'évaluation des prestations et des produits (CEPP) sont rattachées à l'Afssaps. Le 1<sup>er</sup> janvier 2005, toutes les informations concernant ces commissions ont été regroupées et individualisées par rapport au site Internet de l'Afssaps.

Grâce au travail de chacune des directions, le site Internet de l'Afssaps s'est considérablement enrichi en 2004. On notera en particulier, en novembre, la mise à disposition d'une première application de

télédéclaration. La publication du référentiel des interactions médicamenteuse mérite également d'être signalée ainsi que la réalisation et la publication des premiers rapports publics d'évaluations (RAPPE).

Si de nombreuses informations supplémentaires ont été rendues disponibles sur le site Internet de l'Afssaps en 2004 (plus de 300 nouvelles informations ou mises à jour et 250 alertes) l'architecture et les outils de gestion du site n'ont pas permis d'améliorer la convivialité et les systèmes de recherche. Les informations ne sont pas toujours faciles à trouver. L'inscription de la refonte du site Internet dans le projet d'établissement de l'Afssaps devrait permettre d'améliorer ces points en 2005.

Ce sera un des enjeux des deux ou trois prochaines années car le site Internet de l'Afssaps reflète la volonté et la capacité de l'Agence à être d'une part, transparente dans ses évaluations et ses décisions et d'autre part à informer le plus grand nombre d'acteurs de la sécurité sanitaire et de la santé publique.