

## Edito

**A** la suite de 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. Le plan a été révisé en 2005 et est activé du 1er juin au 31 août. Il comprend quatre niveaux : niveau 1 (veille sanitaire), niveau 2 (pré alerte), niveau 3 (alerte) et niveau 4 (mobilisation maximale).

Dans le cadre de ce plan, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est chargée de la préparation et de la diffusion de documents d'information sur le bon usage et la conservation des produits de santé en cas de vague de chaleur.

En cas de canicule, l'adaptation à la chaleur met en jeu des mécanismes de régulation dont l'efficacité peut être diminuée ou altérée en particulier chez les personnes fragilisées. Il s'agit notamment des personnes âgées, ce d'autant plus qu'elles sont atteintes de pathologies sous-jacentes (en particulier cardiovasculaires ou neuropsychiatriques), ou de patients atteints de maladies chroniques.

La mise au point diffusée par l'Afssaps en 2004 sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur a ainsi été réactualisée. Elle précise les connaissances disponibles sur les risques liés à l'utilisation des médicaments en cas de canicule et insiste sur leur bon usage, en particulier pour les patients à risque.

A cette mise au point s'ajoute deux nouvelles recommandations sur le bon usage des produits de santé.

L'Afssaps a ainsi consacré une information particulière sur " canicule et lecteurs de glycémie " à destination des professionnels de santé et des patients. Une mise au point sur la conservation et l'utilisation des lecteurs de glycémie et de leurs réactifs ainsi qu'une information " Vous et votre suivi glycémique " sont ainsi disponibles sur le site Internet de l'Agence depuis le mois de juin.

Pour permettre au consommateur de choisir le niveau de protection adapté en fonction de son type de peau et des conditions d'ensoleillement, un guide pour le choix d'un produit de protection solaire est également disponible sur le site Internet. Ce guide s'inscrit dans le cadre de l'état des lieux sur les connaissances scientifiques en matière de protection solaire menée par la commission de cosmétologie. Quatre niveaux de protection ont été définis en vue d'inciter les industriels à harmoniser les étiquetages et de faciliter le choix du consommateur. Un guide pour le choix d'un produit de protection solaire est disponible sur le site Internet pour permettre au consommateur de choisir le niveau de protection adapté en fonction de son type de peau et des conditions d'ensoleillement.

Plus d'informations : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

Ophélie Broca / Alice Rouleau

## Biovigilance

**La biovigilance des cellules souches hématopoïétiques autologues** (suite de la brève publiée dans le n° 24)

La déclaration de plusieurs effets indésirables graves survenus chez des patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a conduit l'Afssaps à réunir rapidement un groupe d'experts sur le sujet dès la fin de l'année 2004.

La première réunion de ce groupe a été l'occasion de faire le point sur les données disponibles en matière de greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues et plus particulièrement sur le DMSO (Diméthyl Sulfoxyde) utilisé en tant qu'agent cryoconservateur. Dès cette réunion, le groupe a considéré qu'il ne fallait pas se limiter à la problématique du DMSO mais que la survenue de tels effets indésirables graves serait d'origine plurifactorielle. Aussi, un questionnaire d'investigations complémentaires a été établi et envoyé aux correspondants locaux de biovigilance concernés par les effets indésirables déclarés.

Au total, 13 questionnaires ont été retournés à la cellule de biovigilance et analysés par les experts du groupe. Une analyse comparative, paramètre par paramètre, n'a pas permis d'identifier de caractéristiques communes à chacune des déclarations. En effet, d'un questionnaire à un autre, trop de paramètres peuvent différer et notamment la pathologie principale du patient, la nature des cures de chimiothérapies reçues, les compositions qualitative et quantitative des prélèvements d'aphérèse, la viabilité cellulaire du greffon.

Il a été entre autre rappelé que la fréquence des événements neurologiques, tout âge confondu, était relativement importante après des traitements de chimiothérapie et que par conséquent, l'imputabilité de la greffe sur la survenue des effets indésirables décrits était difficile à établir. La greffe pouvant être considérée, dans de nombreux cas comme un facteur de risque supplémentaire chez des malades qui présentent par ailleurs des co-morbidités d'origines multiples.

D'une manière générale, les experts

présents se sont étonnés que sur les 13 cas recensés, 11 concernent 2 unités de thérapie cellulaire. Le problème de la sous-déclaration des effets indésirables suite à la greffe de CSH notamment a été évoqué. L'Afssaps précise que cette hypothèse de la sous-déclaration pourrait s'expliquer en partie par un manque de sensibilisation des professionnels de santé, et peut-être également par le fait qu'à ce jour, de nombreux établissements de santé n'ont pas encore désigné leur correspondant local de biovigilance, acteur central dans le réseau national de biovigilance.

Un courrier de sensibilisation à l'attention des responsables d'une part des services de prélèvement et de greffe de CSH et d'autre part des unités de thérapie cellulaire a été envoyé par l'Afssaps en date du 24 juin 2005. Le questionnaire d'investigations complémentaires (version v1.2), susceptible d'évoluer au cours du temps, a été joint à ce courrier.

Karine Martinière / Unité de biovigilance  
karine.martiniere@afssaps.sante.fr

## Hémovigilance

### Diagnostic et conduite à tenir devant un TRALI : bientôt des recommandations

A la demande de l'Afssaps, un groupe de travail s'est réuni à l'EFS depuis novembre 2004 pour mener une réflexion sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), encore appelé TRALI (ou Transfusion Related Acute Lung Injury) qui peut survenir suite à une transfusion sanguine.

En effet, à l'heure actuelle, les diagnostics clinique et étiologique de cet effet indésirable ne sont pas faciles à établir. La mortalité liée au SDRA n'est pas négligeable (selon les séries elle constitue la 2ème ou 3ème cause de mortalité transfusionnelle). Ces données sont probablement sous évaluées compte-tenu que cette entité est mal connue, de même, les mesures préventives sont insuffisamment définies.

Dans le but d'éclairer la communauté

médicale sur ce sujet, le groupe de réflexion a élaboré le document de travail, et proposé que ce document puisse servir de base à l'élaboration par l'Afssaps d'un document officiel.

La réalisation de ce projet de rédaction d'un document officiel prévoit 2 étapes:

Dans un premier temps, valider ce document dans le cadre d'une enquête publique, et il est prévu dans ce cadre d'impliquer dans le processus de relecture de ce texte :

- les acteurs du réseau d'hémovigilance,
- la Société Française d'Hématologie,
- la Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle,
- la Société Française de Transfusion Sanguine,
- la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation,
- la Société de Réanimation de Langue Française,
- l'Association des enseignants d'immunologie de langue française,

- le Centre de Transfusion Sanguine des Armées,
- le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies,
- l'Institut National de Veille Sanitaire
- l'Institut National de Transfusion Sanguine

L'enquête sera clôturée au 7 septembre 2005.

Dans un second temps, il a été retenu que les commentaires (et tout document fourni à l'appui de ces derniers) issus de cette consultation soient consignés, rassemblés et présentés à un groupe de travail qui se réunira à l'Afssaps.

Les objectifs de ce groupe définis sont les suivants:

- analyser et évaluer les commentaires issus de l'enquête publique
- élaborer et rédiger un document final officiel destinés aux acteurs de santé

Nadra Ounnoughene / Unité Hémovigilance  
nadra.ounnoughene@afssaps.sante.fr

### Administration accidentelle intrathécale de vinca-alcaloïdes : risque léthal

Un nouveau cas d'administration accidentelle intrathécale d'Eldisine® (vindésine) a été rapporté chez un patient qui aurait du recevoir du Methotrexate® par voie intrathécale et l'Eldisine® par voie intraveineuse.

Les injections intrathécales sont essentiellement réalisées en hématologie dans le traitement des leucémies et des lymphomes de l'adulte et de l'enfant. Elles sont aussi utilisées en oncologie dans le cadre du traitement des métastases méningées. Les produits utilisés le plus souvent sont le méthotrexate, l'aracytine et les corticoïdes. Le risque léthal lié à une administration intrathécale de vinca-alcaloïdes est connu, publié et mentionné dans le RCP des produits : Eldisine®

(vindésine), Oncovin® (vincristine) et Velbé® (vinblastine).

En France, le nombre de ces accidents est difficile à évaluer du fait de leur probable sous notification\*. Au cours des trois dernières années, 4 cas similaires (3 avec la vincristine et 1 avec la vindésine) ont été notifiés au système national de pharmacovigilance : 3 cas chez des adultes et un cas chez un enfant. Dans tous les cas, les patients sont décédés malgré une prise en charge adaptée et rapide.

Ces accidents surviennent lorsque les administrations intraveineuses et intrathécales de chimiothérapie sont programmées simultanément ; ainsi, les seringues peuvent être préparées en même temps, dans le même lieu voire être disposées sur le même plateau de soin, ce qui est source de confusion, et donc d'erreur.

Des recommandations ont été faites, afin que l'administration de produits par voie intrathécale et intraveineuse ne s'effectue plus le même jour chez les enfants atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (protocoles d'hématologie pédiatrique des groupes FRALLE et EORTC).

Certains services d'oncologie adulte appliquent des mesures similaires en pratiquant, chez un même patient, l'administration intraveineuse le matin et l'administration intrathécale l'après-midi.

*\* en 2002, les laboratoires Lilly faisaient état de 66 cas rapportés au niveau mondial depuis 20 ans avec leurs vinca-alcaloïdes (vincristine, vindésine et vinblastine). A noter que les Laboratoires Lilly ont transféré les AMM de leurs Vinca-alcaloïdes aux laboratoires EG LABO.*

Françoise Goebel / Unité de pharmacovigilance  
francoise.goebel@afssaps.sante.fr

### Risque de confusion entre les flacons de 40 mL de Biseptine® (chlorhexidine) et d'autres spécialités conditionnées en petits flacons (vitamines, sérum physiologique ...)

La Biseptine® est un antiseptique à base de chlorhexidine, de chlorure de benzalkonium et d'alcool benzylique indiqué dans l'antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes, le traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se sur-infecter et dans l'antisepsie de la peau du champ opératoire.

Il existe sous plusieurs conditionnements : flacons de 40 mL, de 250 mL et de 500 mL et flacons avec pulvérisateur de 100 mL. Les flacons de 40 ml sont réservés à l'usage hospitalier. Ils sont largement utilisés dans les maternités pour les soins antiseptiques externes des nouveaux-nés.

Plusieurs cas de confusion ont été rapportés au laboratoire, aux Centres Anti-Poisons (CAP) et aux CRPVs en particulier chez des nouveaux-nés, le produit ayant été donné per os à la place de vitamines ou de fluor et plus rarement dans l'œil à la place du sérum physiologique. Ces cas sont survenus à domicile souvent peu de temps après le retour de maternité.

L'évolution clinique de ces cas a été simple dans tous les cas notifiés chez l'enfant, ceux-ci n'ayant pas présenté d'autres effets indésirables qu'une gêne immédiate et des pleurs initialement liés au goût désagréable et piquant du produit. Bien que ces cas n'aient aucun caractère de gravité, leur nombre incite à vous alerter de ce problème.

Des cas de confusion avec un produit de nettoyage pour lentilles ont été également rapportés chez l'adulte

entraînant parfois un œdème voire une ulcération cornéenne.

Le laboratoire Bayer a envoyé un courrier aux pharmaciens des Etablissements de Santé en mai 2005 afin de les informer de ce risque de confusion et afin de leur demander de ne plus distribuer de flacons de Biseptine 40ml aux mamans à leur sortie de maternité afin de limiter le risque de confusion chez les bébés. Un courrier avait été également envoyé dans ce sens par le CAP de Lyon en août 2004 dans les hôpitaux de la région lyonnaise.

Il est rappelé que vous pouvez signaler à vos centres régionaux de pharmacovigilance toute erreur médicamenteuse et toute information sur un risque de confusion de ce type.

Sophie Choulika / Unité de pharmacovigilance  
sophie.choulika@afssaps.sante.fr

### Remise à disposition de la Fluorescéine sodique Faure 10%, modalités de surveillance

La fluorescéine est un agent colorant utilisé pour la réalisation d'angiographie du fond de l'œil, autorisé en France depuis 1975.

La Fluorescéine sodique Faure® 10% est de nouveau commercialisée en France depuis le 25 juillet 2005\* et une lettre aux prescripteurs a été

adressée le 12 juillet 2005. Pour mémoire, c'était la seule spécialité commercialisée jusqu'en septembre 2003, date à laquelle en raison de difficultés de fabrication et d'approvisionnement il a fallu autoriser l'importation d'une solution commercialisée aux Etats-Unis par les laboratoires Akorn dénommée AK Fluor® 10%\*.

Cette lettre va rappeler les précautions d'emploi de l'utilisation de la fluo-

rescéine injectable mais également les recommandations pour éviter son utilisation dans les situations et/ou pathologies où il n'y a pas de bénéfice à réaliser d'angiographie en fluorescence. (cf bulletin N°25).

*\* Le retrait des lots d'AKFluor® encore en circulation se fera le même jour*

Sophie Choulika / Unité de pharmacovigilance  
sophie.choulika@afssaps.sante.fr

## Pharmacovigilance

### Citrus aurantium (oranger amer ou bigarabier) : mises en garde contre une alternative à l'Ephédra dans les régimes amaigrissants, non dénuée de risques

Depuis l'interdiction de l'Ephedra par l'Afssaps en décembre 2003<sup>1</sup> en raison du risque de survenue d'effets indésirables neurologiques et cardiaques, il apparaît que des produits (compléments alimentaires) et des préparations magistrales à base de Citrus aurantium, sont utilisés dans un but amaigrissant. Ceux-ci renfermeraient notamment de la synéphrine, qui est apparentée à l'éphédrine et peut être à l'origine d'effets indésirables cardiovasculaires. De plus l'efficacité de Citrus aurantium dans cette indication n'est pas démontrée.

L'Afssaps attire l'attention des profes-

sionnels de santé sur les risques liés à la prise de ces produits / préparations magistrales. En effet, en octobre 2004, le Bulletin canadien des effets indésirables (Santé Canada)<sup>2</sup> a signalé 16 cas graves, notamment tachycardie, collapsus transitoire, fibrillation ventriculaire et évanouissement. Dans certains cas cependant, le Citrus aurantium était associé à de l'éphédrine et/ou de la caféine. La dose ingérée de synéphrine n'est pas renseignée.

Deux publications récentes rapportent des effets indésirables graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique) liés à la prise de compléments alimentaires renfermant de la synéphrine<sup>4</sup>.

D'autres articles suggèrent que le Citrus aurantium pourrait être à l'origi-

ne d'interactions médicamenteuses, par inhibition du cytochrome 3A4<sup>5-6</sup>.

Nathalie Deleau / Unité de pharmacovigilance  
nathalie.deleau@afssaps.sante.fr

1 [www.afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/ind-compr.htm](http://www.afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/ind-compr.htm)

2 [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv14n4\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv14n4_f.html)

3 DL Nykamp et al. Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; (38) : 812-6.

4 NC Bouchard et al. Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (4) : 541-5.

5 LQ Guo et al. Inhibitory potential of herbal medicines cytochrome P450 mediated oxidation : properties of umbelliferous or Citrus crude drugs and their relative prescriptions. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85 (4) : 399-408.

6 YC Hou et al. Acute intoxication of cyclosporin caused by coadministration of decoctions of the fruits of Citrus aurantium and the pericarp of Citrus grandis. *Planta Med* 2000; 66 (7) : 653-655.

## Cosmétovigilance

### Les phtalates en cosmétologie

Dans le cadre de la surveillance du marché français, une enquête visant à analyser dans des eaux de toilette les teneurs en DEHP et DBP, deux phtalates récemment interdits par la réglementation cosmétique<sup>1</sup>, a été réalisée en 2003 par les laboratoires de contrôle de l'Afssaps en collaboration avec l'industrie cosmétique et a permis de mettre en évidence dans certains produits de faibles concentrations en DEHP ou DBP.

La présence de ces phtalates provient d'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. Toutefois, il faut noter que l'évaluation réalisée a montré que les taux retrouvés ne présentent pas de risque pour la santé humaine.

Concernant un autre phtalate, le DEP, autorisé par la réglementation cosmétique et largement utilisé dans les produits cosmétiques comme solvant ou dénaturant de l'alcool, l'évaluation au niveau européen de décembre 2003, a confirmé son innocuité pour un usage cosmétique.

Des études récentes montrant une pénétration systémique importante conduisant à retrouver dans les urines

des concentrations significatives de métabolites des phtalates chez les enfants et chez les femmes en particulier ont été expertisées. Il ressort de l'évaluation conduite que la qualité de ces études n'est pas satisfaisante. Ainsi, les résultats observés ne sont pas de nature à remettre en cause l'évaluation du risque de ces substances pour un usage cosmétique.

Christophe Rousselle et Céline Delorme  
Evaluation des produits cosmétiques  
christophe.rousselle@afssaps.sante.fr  
celine.delorme@afssaps.sante.fr

1 Arrêté du 5 janvier 2005 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques

### Les muscs en cosmétologie

Deux familles de muscs synthétiques sont utilisées majoritairement dans les produits cosmétiques : les muscs nitrés et les muscs polycycliques.

Seuls 2 muscs nitrés sont utilisés de manière importante dans les produits cosmétiques : les Muscs Xylene et Ketone. Ceux-ci sont autorisés dans les produits cosmétiques à l'exception des produits d'hygiène buccale, à condition de ne pas dépasser certaines concentrations<sup>1</sup>. Ces limites de concentration laissent une marge de sécurité tenant compte des autres sources d'exposition possibles.

Concernant les muscs polycycliques,

l'AHTN et l'HHCB<sup>2</sup> ont tous deux déjà fait l'objet d'une expertise au niveau européen, concluant à une absence de risque de ces substances pour un usage cosmétique. En juin 2004, cette analyse a été confirmée pour l'AHTN par la commission de cosmétologie, notamment en raison d'une marge de sécurité élevée.

Bien que des études récentes fassent état d'effets perturbateurs endocriniens observés avec les muscs polycycliques chez les poissons, il faut noter qu'à ce jour, aucune preuve scientifique n'a pu être apportée montrant un lien de causalité entre une exposition à une substance chimique présente dans un produit cosmétique

et un effet perturbateur endocrinien chez l'Homme. Au terme de l'examen de ces nouvelles données, il apparaît que les résultats rapportés ne sont pas de nature à remettre en cause l'évaluation du risque de ces substances pour un usage cosmétique.

Christophe Rousselle et Céline Delorme  
Evaluation des produits cosmétiques  
christophe.rousselle@afssaps.sante.fr  
celine.delorme@afssaps.sante.fr

1 Pour le MX : 1% dans les parfums fins, 0.4% dans les eaux de toilette et 0.03% dans les autres produits

Pour le MK : 1.4% dans les parfums fins, 0.56% dans les eaux de toilette et 0.042% dans les autres produits

2 AHTN : Acetyl-Hexamethyl-Tetraline ; HHCB : Hexahydro-Hexamethyl-Cyclopenta-Benzopyran

## Alertes

### Qvar Autohaller 100µg

A la suite de réclamations pour goût amer et toux, des analyses effectuées par le fabricant, le laboratoire 3M SANTÉ, ont montré que plusieurs lots de la spécialité dénommée Qvar Autohaller 100µg du laboratoire Ivax contenaient :

- deux produits de dégradation du principe actif (17-monopropionate de

béclométhasone et 21-monopropionate de béclométhasone) qui sont les produits naturels d'hydrolyse du principe actif (dipropionate de béclométhasone) se formant dans les poumons du patient après administration du médicament

- un agent de contamination, le phtalate de dibutyle.

Un premier retrait de deux lots a été lancé le 17 mai 2005 et un deuxième

retrait de deux autres lots a été effectué le 20 mai 2005.

Les investigations entreprises par le laboratoire 3M SANTE, fabricant de la spécialité incriminée, ont montré que certains lots de valves de l'autohaller pourraient être à l'origine de ce défaut.

Sophie Roques  
Département des Alertes  
sophie.roques@afssaps.sante.fr

## Pharmacodépendance

### Résultats de l'enquête nationale de suivi des cas de soumission chimique

Depuis plusieurs années, les autorités sanitaires, judiciaires et policières sont confrontées à l'émergence de l'utilisation à des fins criminelles ou délictuelles de substances psychoactives administrées à l'insu des victimes.

Ce problème majeur et d'importance croissante a notamment amené l'Afssaps à mettre en place en juillet 2003 une enquête de suivi afin d'obtenir les données les plus exhaustives sur les cas de soumission chimique (identification des substances mises en cause, contextes d'agressions, modus operandi des agresseurs et évaluation des conséquences cliniques de la prise des produits).

Ainsi, entre juillet 2003 et mars 2005, le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance de Paris (CEIP) a colligé et évalué 258 cas recueillis par le réseau des CEIP, les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et les Centres anti poison (CAP), en collaboration étroite avec les services hospitaliers et les laboratoires de toxicologie. Parmi ceux-ci, 119 peuvent être considérés comme des cas de soumission chimique avérée.

L'analyse des cas recueillis montre que :

- les femmes (60%) sont les principales victimes de soumission chimique

ainsi qu'un nombre assez important de mineurs (13%).

- les femmes sont le plus souvent victimes d'agression sexuelle et les hommes de vol.

- une amnésie (52%), des troubles de la vigilance (39%), des lésions traumatiques (31%) et des troubles visuels (6%) sont les symptômes les plus souvent décrits qu'ils soient en rapport avec les substances consommées ou secondaires à l'agression.

- les benzodiazépines sont les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique (100 mentions chez 82 victimes), notamment le clonazépam, le bromazépam et l'oxazépam. En revanche, le GHB n'est retrouvé que dans 6 cas sur 119, ce qui tend à montrer que son usage criminel est peut être moins répandu que cela a pu être dit. Cette enquête révèle également l'utilisation des anti-histaminiques H1, en particulier de la doxylamine et de l'hydroxyzine

- la consommation d'alcool et de cannabis est souvent mise en évidence, notamment chez les jeunes. Consommés volontairement par les victimes, l'alcool et le cannabis sont un facteur important de vulnérabilité et potentialisent les effets sédatifs et désinhibiteurs des substances administrées par le criminel ou le délinquant.

Les autres cas collectés concernent des personnes ayant consommé sous

la menace ou volontairement des substances psychoactives médicamenteuses ou non (alcool, cannabis,...) qui ont pu les fragiliser. La soumission chimique n'a pas pu être confirmée au vu du contexte et/ou des résultats des analyses toxicologiques.

A cette occasion, l'Afssaps rappelle qu'un cas de soumission chimique doit être suspecté devant toute personne présentant des troubles du comportement (confusion, désorientation, amnésie, troubles de la vigilance) et/ou d'autres signes évocateurs (perte de chéquier ou de carte bancaire, désordres vestimentaires, marques de violence). Ce patient doit alors être pris en charge de préférence par un service médical d'urgences. Il est également important d'inciter la victime à porter plainte. En fonction du contexte, il peut être souhaitable de l'orienter vers une association d'aide aux victimes dont les coordonnées sont disponibles sur le site du Ministère de la Justice : [www.justice.gouv.fr](http://www.justice.gouv.fr).

Les résultats complets ainsi que le protocole de l'enquête et des fiches de procédures pratiques sont disponibles sur le site de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr). Cette enquête est reconduite en 2005 et l'intérêt porté par l'ensemble des acteurs renforce la volonté de développer la collaboration avec de nouveaux partenaires.

Marie-Anne Courme  
Unité stupéfiants et psychotropes  
marie-anne.courme@afssaps.sante.fr

### Sécurité d'utilisation du formaldéhyde dans les produits de santé

Le formaldéhyde est produit à grande échelle au niveau mondial du fait de la multiplicité de ses domaines d'utilisation. Dans les produits de santé, il est utilisé en tant que principe actif ou comme conservateur pour ses propriétés antiseptiques et d'agent pontant. Suite à la décision du Centre International de Recherche sur le Cancer de classer le formaldéhyde en catégorie 1 (cancérogène pour l'Homme), la Direction Générale de la Santé a saisi l'Afssaps afin qu'elle procède à une réévaluation du bénéfice/risque des produits de santé en contenant, et qu'elle examine la possibilité de son éventuelle substitution.

Le 4 avril 2005, l'Afssaps a organisé un groupe de travail, avec la participation des autres agences de sécurité sanitaire et du CIRC, pour faire un état des lieux tant sur les données toxicologiques et épidémiologiques, que sur les utilisations et les sources d'exposition de la population au formaldéhyde.

Les données de toxicologie montrent clairement que le formaldéhyde est un composé génotoxique, cancérogène et toxique vis-à-vis des fonctions de reproduction. Cependant, les études montrent que les principaux effets se manifestent au niveau du site d'application ou de contact, et qu'il s'agit d'un produit non bioaccumulable qui, de plus, disparaît rapidement de l'organisme. Les études de cancérogenèse les plus pertinentes ont permis de calculer des valeurs toxicologiques de référence pour chaque voie d'exposition.

S'agissant des données d'exposition de la population par les produits de santé, le nombre de produits pharmaceutiques concernés est limité, et la plupart sont destinés à un usage local cutané ou buccal. Le formaldéhyde est par ailleurs utilisé en tant que conservateur dans un certain nombre de vaccins dont la liste est en cours de réactualisation par l'Afssaps. Le groupe de travail a néanmoins considéré qu'au vu des quantités de for-

maldéhyde qu'ils renferment et de leur schéma d'administration, le bénéfice/risque de ces vaccins n'est pas remis en question.

Dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, le formaldéhyde en tant que tel est peu utilisé, à l'inverse des conservateurs libérateurs de formaldéhyde qui le sont largement et pour lesquels des données complémentaires ont été demandées.

Une des principales conclusions du groupe de travail du 4 avril 2005 a été de considérer que la problématique de la présence de formaldéhyde dans les produits de santé constitue un sujet complexe nécessitant une évaluation très approfondie du risque, car le retrait du formaldéhyde des produits de santé serait susceptible de remettre en cause leur sécurité d'emploi (vaccins, cosmétiques), principalement au plan de la sécurité microbiologique.

Fabien Lavergne / Veille toxicologique  
fabien.lavergne@afssaps.sante.fr

Tous les bulletins de l'Afssaps sont consultables sur  
[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

L'équipe de rédaction  
**L'équipe de rédaction**  
vous souhaite  
**d'excellentes**  
vacances  
L'équipe de rédaction  
vous souhaite d'excellentes  
vacances