



Edito

2004 sera une année essentielle pour les vigilances sanitaires des produits de santé : de nouvelles dispositions vont intervenir. L'activité réglementaire qui a été très intense depuis ces trois dernières années s'est concrétisée par la publication d'un décret, deux autres sont attendus.

Tout d'abord, le décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance a été publié au JORF du 19 décembre 2003. La biovigilance, née sous la forme d'une exigence formulée dans l'une des lois dites de bioéthique, vient compléter le dispositif de vigilance organisé autour des autres produits de santé dont l'Afssaps assure la mise en œuvre. Ce décret précise notamment le rôle et les missions de chaque acteur du système de biovigilance (professionnels de santé, correspondants locaux de biovigilance, Afssaps, EfG...) ainsi que les modalités de signalement et de déclaration des incidents et des effets indésirables dus ou susceptibles d'être dus aux produits relevant du champ de la biovigilance (organes, tissus et cellules d'origine humaine, PTA). L'Afssaps a diffusé un communiqué et une information complémentaire sera disponible sur son site d'ici quelques jours.

De même, le décret de réactovigilance, à paraître, précisera l'organisation de la réactovigilance ainsi que les obligations des intervenants du système de réactovigilance. La réactovigilance a pour objet la surveillance des incidents ou risques d'incident consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, ou une inadéquation dans l'étiquetage de la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes.

Enfin, le décret 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance sera modifié afin de transposer en droit français les 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.

En outre, une version actualisée des bonnes pratiques de pharmacovigilance devrait être publiée courant de l'année 2004.

L'Agence va également engager une réflexion concernant l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, et notamment les Centres d'Évaluation et d'Information sur la pharmacodépendance. Un projet de modification du décret n°99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance est en cours et porte principalement sur une simplification des procédures de gestion des stupéfiants. Il est enfin prévu de mettre en place, sur le plan national, un Système d'Information des CEIP (SICEIP), qui devra favoriser les échanges et la sélection rapides des données ainsi que leur traitement par la mise à disposition de moyens électroniques et informatiques en réseau entre les principaux partenaires (CEIP, centres correspondants et Afssaps).

L'hémovigilance, elle aussi améliore son système informatique des Fiches d'incidents transfusionnel, l'application GIFIT (Gestion Informatisée des Fiches d'Incidents Transfusionnels) qui s'effectuera par la télédéclaration *via* Internet (la e-FIT).

Bref en un mot, l'année 2004 sera très porteuse pour les vigilances sanitaires de l'Afssaps.

Les équipes de la coordination des vigilances et de la rédaction de l'Afssaps vous présentent leurs meilleurs vœux pour les fêtes de fin d'année et vous remercient chaleureusement de votre fidélité. Pour la nouvelle année à venir, l'Afssaps souhaite plus que jamais continuer à améliorer la diffusion de l'information et son action de communication vers les professionnels de santé.

Pharmacovigilance

Rappel sur la contre-indication de tous les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) à partir du début du 6ème mois de grossesse

Une nouvelle observation de mort *in-utero* à 5 jours du terme, faisant suite à la prise d'un AINS par la mère pour des coccalgies, a été très récemment signalée à l'Afssaps. Une contre-indication existe chez les femmes enceintes à partir du début du 6ème mois de grossesse, pour tous les AINS y compris l'aspirine à des doses supérieures à 500 mg/jour et les inhibiteurs de COX-2 et ce quel que soit le mode d'administration. En effet la prise d'AINS peut entraîner des complications fœtales et néonatales sévères à type d'insuffisance rénale, insuffisance cardiaque droite et/ou hypertension artérielle pulmonaire pouvant aller jusqu'au décès *in-utero* ou néonatal. Ces atteintes peuvent survenir lors de prises brèves à posologie normale.

En raison de la gravité des effets décrits chez le fœtus et de la banalisation de la prescription des AINS y compris au cours de la grossesse, l'Afssaps souhaite donc attirer l'attention des professionnels de santé et des patients sur cette contre-indication par une campagne d'information large. Des mesures d'impact seront réalisées secondairement pour évaluer les changements de pratique dans les différents milieux professionnels.

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

Les médicaments sous surveillance

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdien de la famille des "COX-2" : complications digestives, cutanées et accidents cardiovasculaires
2. Les anti-TNF : infections opportunistes et risque de lymphome
3. Les époïétines : érythroblastopénies et anticorps anti-érythropoïétines
4. La mitoxantrone (Elsép®) : atteintes cardiaques et hématologiques (leucémie)
5. Le nimesulide (Nexen®) : atteintes hépatiques
6. Le vaccin pneumococcique (Prevenar®) : suivi de la campagne chez le nourrisson
7. L'isotrétinoïne : risque tératogène, troubles psychiatriques
8. La sibutramine (Sibutral®) : atteintes cardio-vasculaires et troubles psychiatriques
9. L'acabavir (Ziagen®) : manifestations d'hypersensibilité
10. Le linezolid (Zyvoxide®) : atteintes hématologiques et neurologiques (neuropathie)

Cosmétovigilance

Rétinoïdes et produits cosmétiques

La vitamine A (rétinol) et ses dérivés (rétinal et esters) sont largement présents dans les produits cosmétiques, excepté l'acide rétinoïque qui, quelle que soit sa concentration, est interdit par la directive 76/768/CE réglementant les produits cosmétiques.

La vitamine A et ses dérivés sont utilisés dans des produits cosmétiques pour leurs propriétés " anti-rides " (accélération du métabolisme cellulaire), " régénératrices " (stimulation de la couche basale et de régularisation de la kératinisation) et " régulatrice pour les peaux à tendance acnéique " (inhibe la formation de comédons en limitant l'hyperkératinisation).

Cependant, compte tenu de la structure chimique de ces molécules et des risques connus liés à l'administration

des rétinoïdes par voie orale, la Commission de cosmétologie a été saisie en vue d'évaluer le risque éventuel lié à l'utilisation de la vitamine A et de ses dérivés dans les produits cosmétiques.

Après examen des données de sécurité présentées par l'industrie, le risque tératogène des rétinoïdes par voie topique dans les conditions d'un usage cosmétique pourrait être écarté.

Cependant, afin de garantir une bonne tolérance locale des produits contenant de la vitamine A et/ou ses dérivés ainsi que de confirmer l'absence de modification significative des taux endogènes en rétinoïdes, le groupe de travail sur les ingrédients cosmétiques de l'Afssaps serait favorable à la fixation de concentrations

maximales d'utilisation. Ces concentrations pourraient être de l'ordre de 0,3% pour la vitamine A et de 1% pour ses dérivés, sous réserve des résultats des études actuellement en cours. En effet, l'industrie met actuellement en place une étude clinique dont les résultats disponibles fin 2004 permettront de confirmer ces concentrations. En conséquence, une inscription de la vitamine A et de ses dérivés en annexe III de la directive cosmétique (liste des substances qui ne peuvent être utilisées en dehors des conditions et restrictions fixées dans cette annexe) pourrait être proposée au niveau européen.

Christophe Rousselle / Florence Lepagnol
christophe.rousselle@afssaps.sante.fr
florence.lepagnol@afssaps.sante.fr
Cellule cosmétovigilance

Lutte contre les infections nosocomiales

Transmissions nosocomiales de l'hépatite C de patient à patient, liées à l'anesthésie générale dans l'interrégion Nord en 2001-2002

Depuis fin 2001, le C.CLIN Paris-Nord a mené les investigations autour de quatre épisodes de cas groupés d'hépatites C survenus dans des établissements de santé de l'interrégion (4 cas groupés dans 2 établissements, 3 cas dans le troisième et 2 cas dans le quatrième). Lors de chaque investigation, un cas " source " porteur du virus était le premier patient VHC positif dans le planning opératoire. L'hypothèse de la transmission nosocomiale de patient à patient était étayée par les signes cliniques d'hépatites virales aiguës, l'absence d'autres facteurs de risque connus d'hépatite C et le caractère groupé des cas

dans une même session opératoire. L'analyse des procédures a montré dans tous les cas que le seul facteur commun était l'administration intraveineuse de produit anesthésique. Chacune de ces investigations a montré ou suggéré que des pratiques d'injections à risques, comme les partages de flacons anesthésiques ou de seringues entre patients avaient permis la transmission du virus de patient à patient. La réutilisation des flacons était favorisée par l'usage de flacons multidosés. Elles ont également montré que les précautions " standard " d'hygiène n'avaient pas été respectées.

L'étude phylogénétique des souches virales a confirmé le lien entre les cas " source " et les cas acquis pour trois investigations.

A la suite du premier épisode, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation a rappelé les recommandations en matière d'hygiène éditées en 1997. La D.G.S. a diffusé un message d'alerte concernant l'utilisation des produits d'anesthésie générale.

Trois établissements de santé ont déjà effectué un rappel de patients exposés, le quatrième est programmé. A ce jour, aucun autre cas acquis n'a été identifié par ces rappels.

Ces investigations doivent être l'occasion de réactiver la vigilance vis à vis du risque infectieux viral au cours de procédures qui exposent au sang.

Anne Carbonne, Pascal Astagneau
C.CLIN Paris-Nord
pascal.astagneau@psl.ap-hop-paris.fr
acarbonn@bhd.c.jussieu.fr

Matérovigilance

Les sous-commissions techniques de la nouvelle commission nationale de matériovigilance sont en cours d'installation.

Les nouvelles sous-commissions, qui sont désormais au nombre de 9 contre 10 précédemment, ont vu leur vu leurs territoires de compétence redéfinis dans un souci d'harmonisation quantitative et qualitative. Ainsi, une sous-commission technique spécifique des problèmes de stérilisation - désinfection à été mise en place, les

dispositifs médicaux implantables actifs et des dispositifs médicaux cardio-vasculaires ont été réunis dans une même sous-commission technique, et les dispositifs d'épuration extra-rénale, auparavant traités à part, sont désormais regroupés avec les dispositifs de transfusion.

Parallèlement un département des Vigilances a été créé au sein de la DEDIM, il regroupe 3 unités de vigilances : l'unité de matériovigilance équipements (UME), l'unité de maté-

riovigilance implant-consommables (UMIC), l'unité de réactovigilance (UR) et une unité transversale en charge de l'enregistrement des signalements et du développement d'un retour d'information en vigilance.

Ces éléments seront tenus à jour sur le site Internet de l'agence.

Marie-Paule Francheschi
marie-paule.francheschi@afssaps.sante.fr
Unité de matériovigilance

Aluminium et toxicité

La contamination par l'aluminium des médicaments à usage parentéral a été décrite au début des années 80, elle a notamment pour conséquence des atteintes neurologiques et des troubles du métabolisme osseux. Le risque sanitaire lié à la toxicité de l'aluminium dépend de la durée d'exposition des patients et de leur fonction rénale. Les patients recevant à long terme une nutrition parentérale à domicile, présentent un risque sanitaire majoré, de par leur exposition prolongée à de faibles niveaux d'aluminium, pouvant entraîner une accumulation supérieure dans les compartiments profonds de l'organisme, contrairement à une exposition aiguë.

Une grande variabilité de la contamination en aluminium des produits à usage parentéral a été observée entre les fabricants, suggérant que la contamination ait lieu pendant la fabrication. Différents facteurs peuvent favoriser cette contamination comme sa formulation et sa teneur en sels de calcium, sels de phosphore, oligoéléments et vitamines, la source de matière première, le récipient, le procédé de production et la période de stockage. Ainsi, la production de ces produits demande des contrôles de qualité très stricts de la part des laboratoires phar-

maceutiques ou pharmacies hospitalières, parce qu'ils sont directement injectés dans le sang et en grandes quantités. En 1990 l'American Society for Clinical Nutrition et le Groupe de travail de l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (AM J Clin Nutr 1991 ; 53 : 399-402) a proposé trois définitions du risque toxicologique relatives à l'absorption d'aluminium : Sans Danger (1-2 µg/kg/j), A risques (15-30 µg/kg/j), et toxique (60 µg/kg/j).

La FDA a publié récemment une réglementation limitant l'aluminium dans les médicaments à usage parentéral, en raison de la mise en évidence d'une relation liant l'utilisation des formulations galéniques parentérales contenant de l'aluminium à la morbidité et la mortalité des patients sous ce type de thérapeutiques. Les nouveau-nés, prématurés et les patients avec une fonction rénale altérée sont particulièrement exposés. La FDA a limité la teneur en aluminium pour tous les solutés utilisés dans l'alimentation parentérale à 25 microgrammes par litre (µg/L). De plus, elle a demandé à ce que la recommandation suivante à destination des cliniciens nutritionnistes figure sur tous les produits :

AVERTISSEMENT : Ce produit contient de l'aluminium qui peut être

toxique. L'aluminium peut atteindre des niveaux toxiques au cours d'une administration parentérale prolongée si la fonction rénale est altérée. Les nouveau-nés prématurés sont particulièrement exposés en raison de leur fonction rénale immature. De plus, ceux ci exigent de grandes quantités de solutions de calcium et de phosphate, qui contiennent de l'aluminium. De nombreuses études indiquent que les patients présentant une fonction rénale altérée, ainsi que les nouveau-nés et prématurés, qui ont une exposition à l'aluminium par voie parentérale supérieure à 4 à 5 µg/kg/jour accumulent l'aluminium à des concentrations en relation avec une toxicité sur les systèmes nerveux central et osseux. Cependant, il est à noter que quelques études ont montré que cette accumulation tissulaire pouvait se produire pour des expositions inférieures.

Le groupe de travail préclinique de l'EMA (Safety Working Party) a récemment proposé de fixer une limite de 25 µg/l en aluminium à la Pharmacopée européenne pour toutes les formulations galéniques parentérales.

Christelle Ratignier
Unité de veille toxicologique
christelle.ratignier@afssaps.sante.fr

Enquêtes spéciales / Pharmacovigilance / Pharmacodépendance

Ephédra / Ma Huang et Ephédrine : Décision du 8 octobre 2003

Par décision du Directeur Général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) du 8 octobre 2003 (JORF du 22 octobre 2003) sont interdites :

- l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de l'éphédrine et de l'Ephédra ou Ma Huang*,

- la prescription, la délivrance et l'administration à l'homme de la plante Ephédra ou Ma Huang.

L'Ephédra est une plante dont certaines espèces sont inscrites à la Pharmacopée française.

Le Ma Huang (ou Ephédra chinois) est préparé à partir des parties aériennes séchées d'une des trois espèces d'Ephédra (*E. sinica*, *E. equisetina* ou *E. intermedia*) commercialisées sous forme de comprimés, de poudre de plante. Les produits à base de Ma Huang, proposés le plus souvent à

des fins anorexigènes ou stimulantes, ne disposent pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Afssaps.

Dés juin 2000, la Commission nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) s'est saisie du dossier en raison du risque, en matière de santé publique, de la consommation de produits contenant du Ma Huang ou de l'éphédrine.

En mars 2002, un document technique sur le danger de cette consommation était émis par le rapporteur (CEIP de Marseille).

En 2002, une enquête officielle de pharmacovigilance avait permis de colliger 7 observations d'effets indésirables cardiovasculaires et neurologiques liés à la prise de préparations contenant de l'éphédrine. Deux observations françaises d'effets indésirables graves, dont un décès, avaient été précédemment publiées dans la presse médicale.

Par ailleurs, aux Etats-Unis et au

Canada, des compléments alimentaires contenant de l'éphédrine ont été associés ces dernières années à la survenue de plusieurs centaines d'observations d'effets indésirables graves, parfois mortels (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, morts subites).

Enfin, l'Afssaps souhaite attirer l'attention du grand public sur les dangers liés à la consommation de produits susceptibles de contenir de l'éphédrine vendus par correspondance, sur Internet ou dans des clubs sportifs, et proposés comme anorexigènes, dopants ou euphorisants.

**y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemannienne.*

kareen.benmaor@afssaps.sante.fr
Département des Enquêtes spéciales
nathalie.deleau@afssaps.sante.fr
Unité de pharmacovigilance
chantal.gatignol@afssaps.sante.fr
Unité stupéfiants et psychotropes

Pharmacodépendance

Bon usage du SUBUTEX® (buprénorphine)

L'Afssaps a adressé le 22 juillet 2003, une lettre sur le bon usage du SUBUTEX® à l'ensemble des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine. Ce courrier est également diffusé sur le site de l'Afssaps à l'adresse suivante : www.afssaps.sante.fr (liens directs / lettres aux prescripteurs).

Par ce courrier, l'Agence sensibilise les professionnels de santé sur les problèmes de santé publique liés à l'usage détourné et abusif de ce médicament et rappelle les recommandations bi-ordinales sur les prescriptions

des traitements de substitution.

En plus de celles-ci, l'Afssaps émet deux nouvelles recommandations. Elle demande aux médecins d'inscrire le nom du pharmacien référent sur l'ordonnance, et d'établir un protocole thérapeutique avec le médecin conseil de la sécurité sociale en cas de suspicion d'un usage détourné ou abusif du SUBUTEX®, dont le non-respect entraîne la suspension, totale ou partielle, des prestations de la sécurité sociale.

En parallèle, l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) prépare d'une

part, des recommandations de bonnes pratiques cliniques sur les traitements de substitution à partir d'un répertoire élaboré par l'Afssaps, et d'autre part une conférence de consensus sur les " Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution ".

Les recommandations devront être diffusées d'ici la fin de l'année 2003 et la conférence de consensus sera présentée fin juin 2004 à Lyon.

Catherine Messina-Gourlot
catherine.messina-gourlot@afssaps.sante.fr
Unité Stupéfiants et psychotropes

SINTES : dernières tendances des collectes socio sanitaires

Le Système National d'Identification des Toxiques Et Substances (SINTES) de l'OFDT permet depuis 1999 de surveiller les drogues de synthèse consommées en France et d'identifier les substances nouvelles ou potentiellement dangereuses. Il s'appuie sur 2 réseaux : répressif (police, douanes et gendarmerie) et socio-sanitaire (collecte auprès des usagers). Près de 1400 échantillons ont été collectés par ce dernier de juillet 2002 à septembre 2003.

Les comprimés demeurent la forme la plus fréquente des collectes (73%), suivis des poudres (15%), gélules (7%), buvards (2%) et liquides (2%). Poudres et gélules sont en augmentation : de juin 99 à juin 02, elles représentaient respectivement 11% et 5% des collectes.

87% des comprimés contiennent de la MDMA, dont le dosage moyen a diminué progressivement : il dépassait 75 mg en 2000 et se situe aux alentours de 55 mg en 2003. Néanmoins, les forts dosages (>100 mg) représentent encore 3% des collectes. On rappelle que dans ces cas, le risque de convulsions et d'autres troubles neuropsychiatriques serait majoré. 11% des comprimés contiennent de l'amphétamine et 6% une molécule médicamenteuse, en particulier Bétaméthasone (Célestène®, Célestamine®) et Chloroquine (Nivaquine®).

67% des poudres contiennent un amphétaminique; la variabilité extrême des concentrations constitue un risque important pour les usagers. Des substances médicamenteuses peuvent être également retrouvées dans les poudres (bupropion, kétamine).

De nouveaux produits ont été identifiés en 2003, en particulier des hallucinogènes : une gélule d'Alpha-méthyltryptamine (AMT) et un échantillon de poudre de N,N-diméthyl-5-méthoxy-tryptamine (5-MeO-DMT) collectés par le réseau sociosanitaire ; une saisie d'échantillons liquides de N,N-diisopropyl-5-méthoxy-tryptamine (5Me-O-DIPT) et une autre de 6 comprimés de 2,5 Diméthoxy 4-iodophénéthylamine (2 CI).

Voir note d'information SINTES " Produits de synthèse consommés en France : les collectes socio sanitaires de SINTES de juillet 2002 à septembre 2003 ".

www.ofdt.fr/BDD/sintes/notes.htm

Isabelle Giraudon / Pierre-Yves Bello
Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
isabelle.giraudon@ofdt.fr
pierreyves.bello@ofdt.fr
Elisabeth Frauger
Unité Stupéfiants et psychotropes
elisabeth.frauger@afssaps.sante.fr

Hémovigilance

Virus West Nile et transfusion sanguine

Le 9 octobre 2003, l'Institut de Veille Sanitaire a informé l'Afssaps qu'un patient résidant dans le Var et hospitalisé était atteint d'une encéphalite à West Nile virus depuis le 28 août. Un cheval dans le Var a également été atteint. Il y a désormais trois cas équins et l'épouse du patient a été retrouvée ultérieurement positive en sérologie avec une symptomatologie bénigne mais compatible avec une contamination West Nile virus. Un foyer très limité équin et aviaire de ce virus est historiquement connu dans le var.

Il s'agit d'un virus enveloppé qui est détruit par les procédés de fabrication

mis en œuvre par les différents fabricants de médicaments dérivés du sang. Il existe actuellement une progression d'une souche virulente transmise par les piqûres de moustique aux Etats Unis qui a été à l'origine d'environ 500 décès depuis 2000 et de rares cas de transmission par les produits sanguins et les greffons ont été signalés.

Des mesures d'exclusion du don préventives ont été mises en place le 13 octobre 2003 et ont concerné les départements du Var, des Bouches du Rhône, du Gard et de l'Hérault, avec exclusion soit 28 jours après le début de signes cliniques évocateurs, soit 14 jours après la fin des signes cliniques. Ces mesures ont été limitées

au département du Var à la suite d'informations complémentaires recueillies par l'IVS et l'EFS. L'absence de nouveaux cas et la fin de l'activité des moustiques permettront rapidement une levée des exclusions du don. A noter qu'aux Antilles, la souche présente aux Etats-Unis et au Canada a été retrouvée dans la faune.

Un groupe d'experts est en place pour discuter des mesures à mettre en oeuvre en 2004 en complément des mesures saisonnières d'exclusion du don, notamment la PCR, mise en place sur les dons de sang aux USA en 2003.

Bernard David
bernard.david@afssaps.sante.fr
Unité d'hémovigilance