

Edito

Du nouveau en réactovigilance...

Le décret relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et à la réactovigilance vient d'être publié au journal officiel (décret n° 2004-108 du 4 février 2004, JO n°31 du 6 février 2004 page 2577 et suivantes).

Ce texte tant attendu vient parachever l'organisation de la réactovigilance tant au niveau national que local 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*. Il concerne dans le cadre du marquage CE l'ensemble des DMDIV après leur mise sur le marché.

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.
- 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.

Comme pour les autres vigilances, 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.

La création d'une rubrique spécifique à la réactovigilance sur le site Internet de l'Afssaps permettra dans un avenir proche de centraliser l'ensemble des informations concernant à la fois le système, ses règles, son fonctionnement mais aussi les mesures prises et recommandations élaborées par l'Agence en la matière.

Corinne Le Denmat
Chef de l'unité de réactovigilance

Pharmacovigilance

Viramune® (névirapine) : Informations nouvelles concernant les réactions hépatiques et cutanées graves (y compris syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell).

L'Afssaps attire l'attention sur certains points mis en évidence à la suite de l'analyse des données disponibles depuis la commercialisation de Viramune® et permettant d'affiner les connaissances sur le profil des effets indésirables cutanés et hépatiques déjà connus avec cet antirétroviral. Ces nouvelles informations concernent les facteurs de risque de ces réactions et les recommandations de prise en charge des patients.

Les réactions hépatiques et cutanées sous Viramune® sont potentiellement sévères, voire fatales et leur survenue nécessite l'arrêt définitif du traitement par Viramune®. Le patient doit en être informé et contacter immédiatement son médecin devant tout symptôme évocateur d'une atteinte hépatique, cutanée ou d'une réaction d'hypersensibilité.

Les 18 premières semaines de traitement, en particulier les 6 premières semaines, constituent la période critique pour le risque d'événement sévère et potentiellement fatal. Mais la surveillance doit être maintenue au-delà, à intervalles réguliers et pendant tout le traitement.

Le risque d'effet hépatique, souvent associé à des éruptions cutanées, est plus élevé chez les femmes et les patients présentant un taux de CD4 élevé.

Les patients ayant une hépatite B ou C chronique et recevant une association de traitements antirétroviraux ont un risque accru de survenue d'événements indésirables hépatiques et potentiellement fatals.

En cas de survenue d'une atteinte cutanée possiblement due à Viramune®, un bilan biologique hépatique doit être réalisé.

Viramune® ne doit pas être débuté (ou poursuivi) en cas d'insuffisance hépatique sévère ou si les taux d'ASAT ou d'ALAT sont supérieurs à 5 fois la valeur normale.

Ces informations ont été récemment introduites (4 février 2004) dans le résumé des caractéristiques du produit de Viramune® et ont été diffusées aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des personnes atteintes par le VIH. Elles sont disponibles également sur le site Internet de l'Afssaps.

Claire Féraud
claire.ferard@afssaps.sante.fr
Unité de pharmacovigilance

Pharmacovigilance

Rappel sur les risques allergiques et les précautions d'emploi de la fluorescéine injectable

La fluorescéine est un agent colorant autorisé depuis 1975 pour pratiquer les angiographies du fond de l'œil. La seule spécialité pharmaceutique commercialisée en France est la " fluorescéine sodique Faure ". Suite à des difficultés de fabrication de cette spécialité, une autorisation d'importation d'" AK Fluor 10% ", médicament similaire autorisé aux Etats-Unis, a permis sa mise à disposition à partir du 25 septembre 2003.

Récemment, une série de cas de manifestations allergiques sévères (dont un cas fatal) a été rapportée avec cette spécialité à l'Afssaps. Le risque de manifestations de type anaphylactique, parfois mortelles, est connu avec la fluorescéine injectable. L'Afssaps rappelle aux prescripteurs

les mises en garde et précautions d'emploi suivantes :

- ces réactions sont toujours imprévisibles mais plus fréquentes chez les patients ayant mal toléré (en dehors des nausées et des vomissements) une injection préalable de ce produit ou ayant des antécédents allergiques,
- les sujets sous bêta-bloquants, 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 sont peu efficaces chez ces patients,
- la nécessité de réaliser 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 suivant l'examen,

- 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.

Ainsi, il est recommandé de limiter l'utilisation de la fluorescéine aux patients chez lesquels l'examen est vraiment indispensable.

Un courrier d'information a été adressé aux médecins ophtalmologistes et pharmaciens hospitaliers (consulter www.afssaps.sante.fr Rappel sur les risques et précautions d'emploi de la fluorescéine - lettre aux prescripteurs 20 février 2004 -).

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

Mitoxantrone : recommandations

La mitoxantrone est un agent cytostatique de la classe des anthraquinones, inhibiteur de la topoisomérase II, commercialisé sous le nom de Novantrone® depuis 1985 et possédant des indications précises en cancérologie. Elsep®, nouvelle spécialité à base de mitoxantrone, vient d'être mise à disposition pour les formes agressives de sclérose en plaques (SEP) de type récurrent ou de type secondairement progressif, avec des critères précis définissant l'agressivité.

Compte tenu du profil de toxicité de la mitoxantrone (voir le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, courrier du 28 juillet 2003) qui associe notamment :

- une toxicité hématologique aiguë ou subaiguë (leucopénie, neutropénie,

thrombocytopénie) ou à distance (leucémie aiguë myéloïde) ;

- une cardiotoxicité dose-dépendante et cumulative, aiguë (troubles du rythme auriculaire et/ou ventriculaire), subaiguë (myocardite) et chronique (insuffisance cardiaque par altération du tissu myocardique).

L'Afssaps attire l'attention sur les recommandations suivantes :

- pas d'indication en première intention ni dans les formes progressives primaires de SEP ;
- usage hospitalier et prescription par les neurologues des services de neurologie ;
- recueil d'un accord de soins signé du patient ;
- respect des posologies indiquées et des doses cumulées totales : 12 mg/m² une fois par mois sans

dépasser 20 mg par perfusion (soit au maximum 6 perfusions au total) avec une dose cumulée limitée à 72 mg/m², soit une dose totale de 120 mg ;

- suivi de pharmacovigilance de tous les patients pendant le traitement et jusqu'à 5 ans après la fin de celui-ci avec pour les prescripteurs un classeur de suivi comportant notamment un carnet de prescription et un calendrier des visites, des examens permettant de guider plus particulièrement le suivi cardiaque et hématologique (périodicité de la mesure de la numération formule sanguine, des plaquettes, de la fraction d'éjection ventriculaire) ainsi que la prévention du risque autour de la grossesse.

Florence Cardona
florence.cardona@afssaps.sante.fr
Unité de pharmacovigilance

Alertes

Néoral 10 mg Capsules

Les laboratoires NOVARTIS ont informé l'Afssaps d'un risque de confusion provoqué par la mise en œuvre d'un nouveau blister. L'impression sur l'aluminium de la dénomination du produit et du dosage recouvre deux alvéoles et peut porter à croire que 10 mg de Néoral correspondent à deux capsules au lieu d'une. Un cas de double prise par un patient a été signalé au

département des alertes.

Seul le Néoral 10 mg est concerné par cette modification.

Une information attirant l'attention sur ce risque a été émise à destination des pharmaciens hospitaliers et officinaux. Un courrier a été envoyé aux investigateurs utilisant ce produit dans le cadre d'étude clinique.

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 Néoral = 1 seule capsule" est apposé par le fabricant sur les boîtes en cours de libération.

Isabelle Salvétat
isabelle.salvetat@afssaps.sante.fr
Département des alertes

Alertes

Retrait de plusieurs lots de dispositifs médicaux de différents fabricants

L'Afssaps a demandé à 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. Cette mesure de police sanitaire fait suite à une inspection conduite, début 2004, par l'Afssaps

auprès de la société ESTER, sous-traitant de stérilisation.

Les différents fabricants (liste ci-jointe: format pdf - format excel) ont informé directement leurs clients (utilisateurs finaux).

Une information/recommandation de matériovigilance a été adressée à l'ensemble des Directeurs d'établissement de santé, des correspondants

locaux de matériovigilance et pharmaciens hospitaliers.

La liste des dispositifs médicaux concernés est disponible sur le site de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr

Isabelle Salvetat
isabelle.salvetat@afssaps.sante.fr
Département des alertes

Hémovigilance

Recommandations sur les incidents transfusionnels par contamination bactérienne des produits sanguins labiles

Comme évoqué lors du dernier bulletin, de nouvelles recommandations concernant la conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne des produits sanguins labiles (PSL) viennent d'être diffusées par le biais de la circulaire DGS/DHOS/Afssaps N° 581 du 15 décembre 2003.

Plus précisément, cette circulaire propose un cahier des charges destiné aux laboratoires de bactériologie, afin

de mieux encadrer les modalités de réalisation des examens microbiologiques sur les PSL. En effet, une enquête effectuée en 2001 avait montré que ces examens étaient souvent réalisés dans des conditions ne permettant pas de conclure.

Le coordonnateur régional d'hémovigilance, le pharmacien inspecteur régional et l'établissement de transfusion sanguine travailleront ensemble afin de proposer une liste de laboratoires susceptibles d'effectuer les examens microbiologiques sur les PSL.

Les incidents transfusionnels par contamination bactérienne des PSL

sont encore mal connus. Il est désormais prévu de centraliser à l'Afssaps les souches bactériennes impliquées, ce qui permettra de disposer pour la première fois d'un matériel d'étude.

Le Groupe " validation des incidents transfusionnels par contamination bactérienne des PSL ", mis en place à l'Afssaps, examinera au cas par cas les incidents transfusionnels dont l'origine bactérienne est suspectée et déterminera quelles seront les souches centralisées.

Jean-Michel Azanowsky
jean-michel.azanowsky@afssaps.sante.fr
Unité Hémovigilance

Pharmacodépendance

Le Datura

L'enquête nationale sur la consommation des plantes aux effets psychoactifs et des champignons hallucinogènes⁽¹⁾ réalisée par le centre correspondant de Lyon a montré que les produits les plus consommés sont la stramoine (*Datura stramonium*) et les champignons hallucinogènes.

Le Datura (Solanacées) est une plante mythique, connue depuis l'Antiquité et utilisée pour ses propriétés hallucinogènes à des fins religieuses, "magiques" et criminelles. Le genre *Datura* comprend une vingtaine d'espèces, retrouvées dans les régions tempérées et chaudes du monde. Nous citerons *Datura stramonium*, *Datura innoxia*, *Datura metel*, *Datura suaveolens*. Les Daturas sont cultivés dans nos régions à but ornemental. L'usage récréatif du Datura

tend à se développer en raison d'une accessibilité simple, d'un coût dérisoire et d'une recherche d'expériences nouvelles. De nombreux sites Internet en vantent le pouvoir hallucinogène mais son utilisation reste limitée, car les effets induits par sa consommation semblent peu appréciés des usagers.

Les consommateurs masculins sont majoritaires (près de 90%) et la voie orale est la plus utilisée (72% des cas). L'hospitalisation est assez courante après la prise de Datura car elle a lieu dans plus de la moitié des cas étudiés.

L'intoxication au Datura induit un syndrome atropinique typique. La majorité des patients nécessite un traitement médical qui reste essentiellement symptomatique. L'évolution clinique est le plus souvent favorable mais avec des hallucinations qui peu-

vent persister plusieurs heures et des capacités mnésiques qui peuvent rester altérées plusieurs jours.

De rares complications graves, comme une décompensation psychotique délirante, ont cependant été rapportées. Les décès peuvent être dus à une toxicité directe (détresse cardio-respiratoire avec hyperthermie, tachycardie ventriculaire et fibrillations ou détresse respiratoire aiguë) ou indirecte de la drogue (exécution d'actes inconsidérés dus à la perturbation de l'état mental).

(1) *Bulletin n°16 - rubrique Pharmacodépendance : Enquête sur la consommation des plantes aux effets hallucinogènes et des champignons hallucinogènes en France.*

Ségolène Courtin
CEIP de Lyon
Tél. 04 72 11 69 92

Cosmétovigilance

Les dérivés de la DHEA dans les produits cosmétiques

La commission de cosmétologie a confirmé l'interdiction d'utilisation de la prastéron ou déhydroépiandrostéron (DHEA) d'origine synthétique ou naturelle dans les produits cosmétiques du fait des effets androgènes et œstrogènes avérés de cette molécule. Effectivement, les substances présentant de tels effets sont inscrites sur la liste des substances qui ne peuvent pas entrer dans la composition des produits cosmétiques (voir l'arrêté du 6 février 2001 JO n°46 du 23 février 2002 page 2948 et suivants ; n° d'ordre 37 et 260).

Par ailleurs, la commission de cosmétologie a été amenée à évaluer la sécurité d'emploi de plusieurs crèmes pour le visage contenant dans leur for-

mulation des dérivés de la DHEA, présentés comme ayant une activité "anti-rides" et comme étant exempts d'effet hormonal de type androgène ou œstrogène, cette dernière affirmation ne reposant sur aucune preuve scientifique validée.

Actuellement, seul le dérivé 7-alpha-OH de la DHEA, sur la base d'études expertisées, a fait l'objet d'un avis favorable à son utilisation dans des produits cosmétiques à une concentration ne dépassant pas 1,5% et sous réserve, d'une part, de s'assurer par des méthodes de dosage appropriées de l'absence d'impuretés ayant une activité hormonale potentielle, comme la DHEA ou l'œstrone et, d'autre part, d'avoir mené une évaluation de la sécurité d'emploi du produit fini (tolérance locale, effets mutagènes...).

Concernant les autres types de dérivés de la DHEA tels que des esters de la 7-OH-DHEA actuellement sur le marché, la commission de cosmétologie n'a pas pu, à ce jour statuer sur leur sécurité d'emploi car elle ne dispose d'aucune étude permettant de vérifier l'absence d'effet hormonal, soit direct, soit après transformation en DHEA de ces dérivés.

Cependant, les experts s'accordent à dire que, lorsqu'il a été démontré que la voie de métabolisation principale du dérivé considéré est la transformation de celui-ci en 7-alpha-OH-DHEA, les conditions d'utilisation de ce dérivé pourraient être les mêmes que celles retenues pour la 7-alpha-OH-DHEA.

Florence Lepagnol et Christophe Rousselle
florence.lepagnol@afssaps.sante.fr
christophe.rousselle@afssaps.sante.fr
Département des produits cosmétiques

Enquêtes spéciales

Contrefaçon d'un dispositif médical

L'Afssaps a eu connaissance de la présence sur le marché d'une contrefaçon de "bandelettes" de renfort gynécologique en polypropylène destinées à être implantées par voie vaginale pour traiter les incontinences urinaires.

Ce dispositif dénommé "HI-TEC BARG TF, vaginal tape tension free" est une contrefaçon grossière du dispositif dénommé HI-TEX BARG P8, mis sur le marché de façon licite par la société THT. Contrairement au produit original, 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'Agence 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). Une comparaison complète est disponible sur le site Internet de l'Agence à la rubrique Alertes.

Selon les informations qui ont été transmises à l'Agence, le produit contrefait provenait du marché turc.

Cependant, dans la mesure où il porte un marquage CE, il est susceptible de se retrouver sur le marché européen. Les professionnels de santé sont invités à communiquer à l'Agence toute information relative à ces produits contrefaits.

Une contrefaçon d'un dispositif similaire, PROLENE MESH PMII, commercialisé par la société Ethicon avait déjà été identifiée aux Etats-Unis en octobre 2003 ; des informations sont disponibles sur le site Internet de la Food and Drug Administration.

Kareen Benmaor
kareen.benmaor@afssaps.sante.fr
Unité des enquêtes spéciales

Matérovigilance

Inhibitions d'alarmes sonores sur les moniteurs de surveillance cardio-respiratoire

Le parc actuel de moniteurs de surveillance cardio-respiratoire se compose de dispositifs homologués, mis en service avant juin 1998 et de dispositifs marqués CE.

Pour les moniteurs mis sur le marché, avant juin 1998, en cas d'inhibition d'une alarme sonore sur un paramètre vital, l'homologation française imposait le réarmement automatique de cette alarme après 3 minutes au maximum.

Pour les moniteurs marqués CE, aucune limitation de la durée d'inhibition des alarmes sonores n'est imposée. La configuration des alarmes sonores des moniteurs, accessible aux services techniques ou biomédicaux des établissements de santé, est souvent choisie en fonction des besoins de chaque service utilisateur. Sur un même modèle de moniteur, les alarmes sonores peuvent donc être configurées avec des durées d'inhibition différentes.

Des incidents ou risques d'incidents dus à des inhibitions d'alarme sans limitation de durée et ayant entraîné

des retards dans la prise en charge des patients ont été signalés en matérovigilance.

Il est donc impératif pour les utilisateurs de s'assurer que la configuration des alarmes sonores de leurs moniteurs corresponde à leurs besoins.

De plus, il leur appartient de vérifier plus particulièrement cette configuration lors de toute nouvelle mise en service ou après toute réparation en usine d'un moniteur.

Hélène Bruyère
helene.bruyere@afssaps.sante.fr
Unité de matérovigilance

Veille toxicologique

Parabens - veille scientifique

Les esters de l'acide para-hydroxybenzoïque (esters de méthyle, éthyle, propyle, butyle ou benzyle) ou parabens, sont utilisés comme conservateurs dans des aliments, des produits cosmétiques et dans 1096 spécialités pharmaceutiques.

Les parabens présentent une très faible toxicité générale et sont bien tolérés (des allergies peuvent tout de même survenir : urticaire, dermatite). Ils ne sont pas mutagènes et les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérigène. Cependant, plusieurs études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que les parabens exerçaient une activité œstrogénique faible (au moins 100 000 fois plus faible que celle du

17 bêta-œstradiol).

Une étude récente suggère l'accumulation des parabens dans le tissu mammaire cancéreux⁽¹⁾. Bien que cette étude comporte de nombreux biais techniques et méthodologiques (de l'avis même de l'auteur, certaines mesures de contrôle seraient erronées), l'auteur émet l'hypothèse d'une relation entre la présence de parabens dans le tissu mammaire, leur activité œstrogénique et l'induction de cancer du sein.

Une étude épidémiologique conduite sur des femmes présentant un cancer du sein⁽²⁾ n'a pas mis en évidence de relation entre cette pathologie et l'utilisation de produits cosmétiques. Cependant l'accumulation potentielle des parabens dans le tissu mam-

maire, liée à l'utilisation de produits contenant des parabens, et l'implication éventuelle des parabens dans la survenue du cancer du sein ne doivent pas être négligées.

C'est pourquoi l'Afssaps poursuit une veille scientifique et technique dans le cadre de ses missions de sécurité sanitaire et met en place un groupe de travail sur ce sujet.

(1) Darbre PD, Byford JR, Shaw LE, Hall S, Coldham NG, Pope GS, Sauer MJ. Oestrogenic activity of benzylparaben. *J Appl Toxicol*, 2003 ; 23(1) ; 43-51.

(2) Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant Use and the Risk of Breast Cancer. *J Nat Cancer Inst*, 2002 ; 94(20) : 1578-80.

Vincent Gazin
vincent.gazin@afssaps.sante.fr
Unité veille toxicologique et évaluation non clinique

Biovigilance

Le décret 2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance précise que l'Afssaps est chargée de la mise en oeuvre du système national de biovigilance. En pratique, cette mission est exercée par la cellule biovigilance, rattachée au département de l'évaluation des produits biologiques.

Depuis 1999, tous les incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits du corps humain ou aux activités les concernant, signalés spontanément à l'Afssaps, étaient évalués et gérés par le département des vigilances en étroite collaboration avec le département de l'évaluation des produits biologiques.

En 2003, 58 signalements ont été reçus à l'Afssaps.

Nature des notificateurs

Notificateurs	Nbre de cas
EfG	50
Banque de tissus	3
<i>Autres vigilances</i>	
Réactovigilance	3
Matérovigilance	2
Total	58

Comme les années précédentes, l'**EfG**, établissement de référence en matière de greffe d'organes et de tissus, reste le principal notificateur des incidents et des effets indésirables de biovigilance.

Classification des signalements

Il n'est pas surprenant de constater que 45 signalements sont en rapport avec des organes et 10 avec des tissus.

La répartition des signalements de biovigilance en 2003 est très similaire à celle des années précédentes, avec notamment :

- contamination de produits thérapeutiques annexes (PTA) : 21
- sérologies donneurs incomplètes ou douteuses : 14
- tumeur chez le donneur : 4 ; tumeur chez le receveur : 4
- qualité biologique du greffon : 3
- réactifs de laboratoire défectueux : 2
- incompatibilité donneur / receveur : 2
- séroconversion chez le receveur : 2

Conclusion : l'intérêt de ce bilan est de pouvoir disposer de quelques indicateurs de base qui permettront de mesurer un an après la parution du décret, l'impact de celui-ci.

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