

Edito

L'Afssaps organise ses 2èmes journées d'information les 15 et 16 juin 2004 à la Cité des sciences et de l'industrie de la Villette.

Ces journées d'information et de débat sont destinées à un large public composé de professionnels de santé, de représentants d'associations de patients et d'usagers, de partenaires institutionnels et d'industriels. Elles constituent un vaste forum d'information et d'échanges sur les actions et les missions de l'Agence, centré sur quelques problèmes majeurs pour la sécurité sanitaire des produits de santé.

Au total 1700 invités sont attendus.

Ces 2èmes journées sont construites autour de sessions thématiques proposées en simultanéité dans différents formats : plénière, ateliers-débat ou sessions pédagogiques dont le fil rouge est " l'Agence et la sécurité sanitaire au quotidien ".

Les équipes de vigilances sont pleinement impliquées dans la programmation qui leur consacre une expression non négligeable.

En plus des sessions et afin de compléter les échanges, des stands illustrant l'activité de l'Afssaps et ses métiers seront ouverts dans les espaces du centre des congrès. Les stands prendront la forme de parcours pédagogique sur des thèmes comme le médicament, le dispositif médical, les produits biotechnologiques par exemple, mais aussi la vigilance, l'information... Des posters scientifiques viendront également soutenir ces stands sur des thématiques beaucoup plus techniques.

15 et 16 juin prochains, des dates à noter absolument dans votre agenda !

L'équipe de communication

Biovigilance

Les produits thérapeutiques annexes (PTA) et la biovigilance

Les produits thérapeutiques annexes, définis à l'article L.1263-1 du code de la santé publique, rentrent dans le champ de la biovigilance. Ils correspondent à tout produit entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits, issus du corps humain au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme. Les produits entrant en contact avec des embryons dans le cadre de la procréation médicale assistée (PMA) sont également des PTA qui rentrent dans le champ de la biovigilance.

Ainsi, dans la catégorie PTA, on pourra retrouver des produits revendiqués comme tels par les fabricants (décret d'application à paraître) - notamment les milieux de conservation des organes, des cornées et les différents milieux utilisés en PMA - mais également des produits ayant le statut de médicament tels que l'albumine, les antibiotiques ou les facteurs de croissance ajoutés dans les milieux de cul-

ture des cellules par exemple.

In fine, c'est la manière dont sera utilisé le produit qui va faire de lui un PTA.

La qualité d'un greffon dépend notamment de la qualité des PTA avec lesquels il aura été en contact au cours de sa préparation. Aussi, tout utilisateur de PTA devra être particulièrement vigilant sur tous les critères qui permettent de garantir la qualité de ces PTA, y compris les conditions de conservation. Et ce d'autant plus qu'un défaut de qualité sur un PTA pourrait avoir des répercussions à grande échelle, qui nécessiteraient de prendre des mesures de police sanitaire adaptées dans les meilleurs délais.

Enfin, les incidents survenus lors de la fabrication des PTA, avant la libération des lots, sont exclus du champ de la biovigilance. Ils relèvent du système d'assurance qualité du fabricant.

La biovigilance des PTA se limite ainsi aux seuls utilisateurs de PTA.

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

Plan Canicule

Canicule et médicaments

Dans le cadre du plan national sur la canicule, l'Afssaps a élaboré deux mises au point concernant les médicaments :

- mise au point "bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur". Elle présente les connaissances disponibles sur les risques liés à l'utilisation des médicaments en cas de vague de chaleur et propose des recommandations pour les patients particulièrement à risque ;
- mise au point " conservation des

médicaments en cas de vague de chaleur ". Elle propose des recommandations sur la conservation des médicaments, en particulier ceux nécessitant des précautions particulières de conservation, lors de fortes variations de température.

Ces deux mises au point sont disponibles sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr).

Alice Rouleau
alice.rouleau@afssaps.sante.fr
Département CORGRIS

Pharmacovigilance

Utilisation des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence

Récemment, les résultats d'essais cliniques menés chez des patients âgés de plus de 65 ans, atteints de démence et souffrant de troubles psychotiques et/ou de troubles du comportement, ont montré :

1/ concernant l'antipsychotique atypique Zyprexa®, Zyprexa Velotab® (olanzapine) :

- une incidence trois fois plus élevée des accidents vasculaires cérébraux (AVC),

- une incidence environ deux fois plus élevée des décès, dans le groupe de patients traités par olanzapine comparativement au groupe de patients ayant reçu le placebo. L'efficacité d'olanzapine dans cette population n'a pas été démontrée au cours de ces essais.

2/ concernant l'antipsychotique atypique Risperdal® (risperidone) : une

augmentation du risque de survenue d'AVC, similaire à celle observée avec l'olanzapine, dans les groupes de patients traités par risperidone comparativement aux groupes ayant reçu le placebo.

Dans son communiqué du 9 mars 2004, l'Afssaps souligne que l'utilisation d'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 et que la risperidone ne bénéficie pas non plus d'une autorisation dans cette indication (www.afssaps.sante.fr).

L'Afssaps attire l'attention des professionnels de santé sur le fait que des risques similaires à ceux identifiés avec l'olanzapine et la rispéridone ne peuvent pas être exclus avec les autres neuroleptiques.

Enfin, l'Afssaps rappelle que la stratégie thérapeutique des patients atteints de démence de type Alzheimer repo-

se sur l'utilisation des anti-cholinestérasiques (Aricept®, Exelon®, Reminyl®) pour les formes légères à modérées et de la mémantine (Ebixa®) pour les formes modérément sévères à sévères.

En pratique clinique :

- lorsque des troubles du comportement persistent ou surviennent malgré ces traitements, des médicaments agissant sur l'humeur (stabilisateurs de l'humeur ou antidépresseurs ISRS) peuvent être utilisés.

- dans les cas extrêmes, lorsque ces troubles du comportement s'accompagnent de symptômes psychotiques (délires, hallucinations) ou dans les états d'agitation aiguë, les neuroleptiques à faibles doses et à très court terme (10 à 15 jours maximum) pourraient s'avérer nécessaires.

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

Observatoire RATIO : observatoire national des infections et lymphomes survenant sous anti-TNF α

Le groupe RATIO (groupe de recherche multidisciplinaire constituée en 2001 sous l'égide des sociétés savantes de rhumatologie, de gastro-entérologie, de pathologie infectieuse et de médecine interne) va piloter un observatoire prospectif national des infections et lymphomes survenant sous anti-TNF α , en partenariat avec l'Afssaps et les centres régionaux de pharmacovigilance et avec le soutien officiel de l'INSERM.

Les médecins, qui auront donné leur accord sur la participation à cet observatoire, devront transmettre les éventuels cas d'infections opportunistes, ou bactériennes graves (arthrites septiques, septicémies, méningites, fasciites) et les lymphomes survenant chez les patients traités ou ayant été traités par anti-TNF α suivis dans leur service.

Ceci permettra de les dénombrer, d'étudier leur histoire naturelle, leur évolution, d'en rechercher les facteurs de risque et enfin d'en déterminer l'incidence.

Les autres effets secondaires graves ou nouveaux des anti-TNF α seront à transmettre au CRPV habituel conformément au décret de pharmacovigilance.

Un courrier a été adressé aux gastro-entérologues, rhumatologues, médecins internistes, pédiatres et dermatologues, le 30 janvier 2004 et un site Internet spécifique sera bientôt disponible.

Claire-Marie Boutron
claire-marie.boutron@afssaps.sante.fr
Unité de pharmacovigilance

Hémovigilance

Annonce du congrès national d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de Marseille

Le sixième congrès national d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle se tiendra à Marseille du 2 au 5 juin 2004.

Ce congrès réunira les professionnels de l'hémovigilance et les professionnels de la transfusion sanguine des établissements de transfusion sanguine et des établissements de santé. Participeront également à ce congrès des représentants québécois et algé-

riens.

La séance spécifique de l'Afssaps sera consacrée à deux projets primordiaux pour l'hémovigilance nationale. La première partie de cette séance sera consacrée au projet E-Fit, nouveau système de télédéclaration des incidents transfusionnels qui remplacera le système actuel à partir du 24 mai 2004. La deuxième partie de la séance sera consacrée à la centralisation des souches bactériennes en cause dans les incidents transfusionnels par contamination bactérienne

des produits sanguins labiles (ITCB). Cette centralisation, préconisée par le groupe de travail consacré aux ITCB, devrait pouvoir se mettre en place dans les semaines qui viennent à l'Afssaps, l'objectif étant de disposer d'une collection nationale des souches en cause dans ces incidents aux fins d'étude et de mise en place de mesures de prévention de ces incidents, toujours préoccupants pour l'hémovigilance.

Dr Jean-Michel Azanowsky
jean-michel.azanowsky@afssaps.sante.fr
Unité d'hémovigilance

Veille toxicologique

Arrêtés du 15 janvier 2004 et virus poliomyélitique

Suite à la révision des arrêtés relatifs à la traçabilité des micro-organismes et toxines susceptibles par un emploi frauduleux de représenter un danger pour la santé publique (arrêtés du 15 janvier 2004, publiés au journal officiel n°17 du 21 janvier 2004 page 1567), le virus poliomyélitique rentre désormais dans le champ d'application de ces arrêtés.

En conséquence, les laboratoires utilisant ou conservant le virus poliomyé-

litique (souches sauvages et vaccinales) sont soumis aux dispositions prévues par ces arrêtés en ce qui concerne notamment leur détention. Ils doivent obtenir une autorisation de détention, délivrée par le directeur général de l'Afssaps. Le formulaire de demande d'acquisition, détention, mise en œuvre est disponible sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr.

Il est rappelé que les micro-organismes et toxines concernés par ces arrêtés, étant classés sur la liste I des

substances vénéneuses, le non-respect des dispositions prévues sus citées est puni de deux ans d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende (article L. 5432-1 du code de la santé publique).

Pour plus d'informations vous pouvez contacter M. Dominique Masset (tél. 01.55.87.35.84, mail. dominique.masset@afssaps.sante.fr) ou Mme Stéphanie Belard (tél. 01.55.87.35.83, mail. stephanie.belard@afssaps.sante.fr)

Stéphane Personne
stephane.personne@afssaps.sante.fr
Unité veille toxicologique et évaluation non clinique

Pharmacodépendance

Point sur les modalités de déclaration des cas de pharmacodépendance grave ou d'abus graves par les professionnels de santé

En vertu de l'article R. 5219-13 du Code de la santé publique, tout médecin, pharmacien, chirurgien, dentiste ou sage femme a l'obligation de déclarer les cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves.

Qu'est-ce qu'un cas de pharmacodépendance ou d'abus ?

Un **cas de pharmacodépendance** est caractérisé par l'utilisation hautement prioritaire d'une ou plusieurs substances psychoactives, avec un désir obsessionnel de se procurer et de prendre cette ou ces substance(s). L'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes

de santé publique.

Un **cas d'abus** se manifeste par une utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique.

Quels sont les critères de gravité ?

Un cas de pharmacodépendance ou d'abus est considéré comme grave lorsqu'il conduit au décès ou qu'il est susceptible de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou prolonger une hospitalisation.

Quoi déclarer ?

Toute substance, plante, médicament ou autre produit psychoactif, à l'exception de l'alcool et du tabac.

Sur quel support ?

Sur papier libre ou sur la fiche de noti-

fication provisoire disponible sur le site de l'Afssaps au niveau des rubriques "sécurité sanitaire et vigilances/pharmacodépendance" et "informations pratiques/formulaire de déclaration et de signalement".

A qui adresser la notification ?

La fiche de déclaration doit être adressée aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sur le territoire duquel ces cas ont été constatés.

La liste de ces centres ainsi que la répartition géographique de leurs activités est disponible sur le site de l'Afssaps au niveau des rubriques "contacts" et "sécurité sanitaire et vigilances/pharmacodépendance" ainsi que dans le dictionnaire Vidal®.

Catherine Messina
catherine.messina@afssaps.sante.fr
Unité stupéfiants et psychotropes

Potentiel d'abus et de dépendance de la zopiclone et du zolpidem

Le CEIP de Nantes a évalué le potentiel d'abus et de dépendance des spécialités à base de zolpidem et de zopiclone, en s'appuyant sur l'analyse de la revue de la littérature, des outils des CEIP (OSIAP¹, OPPIDUM², NotS³), des données de vente et de la pharmacovigilance ainsi que des données fournies par les Caisses d'Assurance maladie.

Tout d'abord, il est à signaler que 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

modalités de consommation abusive de la zopiclone et du zolpidem, avec deux catégories de consommateurs, en fonction de la finalité du traitement (recherche ou non d'effets positifs).

Les patients recherchant des effets positifs (effets euphorisants, stimulants, désinhibiteurs et anxiolytiques pour la zopiclone) sont plus jeunes et consomment des doses plus élevées que les patients qui surconsomment ces médicaments à des fins thérapeutiques.

Cette enquête a également mis en évidence des facteurs de risques 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 est donc important que les prescripteurs prennent en compte ces critères

de vulnérabilité et qu'ils repèrent rapidement les patients susceptibles d'augmenter les doses, afin de limiter l'usage abusif et détourné de ces médicaments.

Pour tout renseignement complémentaire, vous pouvez contacter directement le CEIP de Nantes :

Tél. 02.40.08.40.84

Email. pharmacodependance@chu-nantes.fr

¹OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

²OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

³NotS : Notification Spontanée

Caroline Vigneau / Pr Pascale Jolliet
pharmacodependance@chu-nantes.fr
Catherine Messina
catherine.messina-gourlot@afssaps.sante.fr
Unité Stupéfiants et psychotropes

Cosmétovigilance

Evaluation du risque lié à l'utilisation des parabens dans les produits cosmétiques

L'acide parahydroxybenzoïque, ses sels et esters (ou esters de méthyle, éthyle, propyle ou butyle ou benzyle), dénommés parabens sont réglementés à l'annexe VI fixant la liste des conservateurs de la directive 76/768/CEE modifiée, relative aux produits cosmétiques à une concentration maximale de 0.4% (en acide) pour un ester et 0.8% (en acide) pour les mélanges d'esters.

La réglementation prévoit une possibilité de les utiliser à d'autres fins spécifiques, mais il apparaît que ces parabens seraient utilisés uniquement en tant que conservateurs. Ils seraient contenus dans près de 80% des produits cosmétiques mis sur le marché.

Suite à la publication en janvier 2004

d'un article (Darbre et al., J. Appl. Toxicol.) faisant état d'un lien possible entre l'utilisation de produits cosmétiques contenant des parabens et la présence de ces conservateurs dans des tumeurs du sein, une évaluation du risque lié à la présence très importante de cette famille de conservateurs dans les produits cosmétiques a été effectuée par la commission de cosmétologie du 1er avril 2004.

En résumé, l'étude, compte tenu des biais méthodologiques soulevés par les experts, ne permet pas de mettre en évidence un lien possible entre l'exposition aux parabens via un usage cosmétique et la présence de ces molécules dans des échantillons de tumeurs du sein.

Néanmoins, afin de garantir l'innocuité des parabens pour un usage cosmétique, la prise en compte des évènements

effets perturbateurs endocriniens de ce type de molécules sera effectuée dans le cadre du groupe de travail créé par l'Afssaps en vue de faire l'état des lieux sur les données toxicologiques et pharmacologiques actuelles, notamment sur les effets perturbateurs endocriniens et de statuer sur d'éventuelles mesures à prendre pour les produits de santé.

Dans l'attente de ces données, les marges de sécurité calculées aux concentrations utilisées en tant que conservateurs dans les produits cosmétiques, ne sont pas de nature à remettre en cause dans l'immédiat la sécurité de l'usage cosmétique des parabens.

Arila Pochet et Christophe Rousselle
arila.pochet@afssaps.sante.fr
christophe.rousselle@afssaps.sante.fr
Départ. de l'évaluation des produits cosmétiques

Réactovigilance

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 posi-

tifs 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 ($DO \geq 0,400$).

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 soit incrimi-

né 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 inclus 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.

Agnès Chapel
agnes.chapel@afssaps.sante.fr
Unité de réactovigilance

Matérovigilance

Ruptures de cols de prothèses de hanche au niveau du marquage laser

Entre septembre 2003 et avril 2004, les sociétés Science et Médecine, Depuy France et Biomet Merck France ont procédé à des rappels de tiges fémorales de prothèses de hanche à la suite de plusieurs cas de rupture de la tige au niveau du col. Dans tous les cas, la rupture s'est produite précisément au niveau du marquage laser présent sur le col de ces prothèses. Le col d'une prothèse de hanche

est la partie de la prothèse la plus sollicitée mécaniquement, en raison de sa position de " pont " entre le fémur et le bassin. Le fait de placer le gravage laser sur le col provoque une altération de la surface qui, associée aux fortes contraintes concentrées sur le col de la prothèse, en augmente le risque de rupture. A ce jour le taux de rupture observé reste faible (0,6 à 1,4 pour 1000).

Une action corrective a été mise en place par les fabricants concernés. Elle a consisté à déplacer le marqua-

ge laser sur une partie de la prothèse moins sollicitée mécaniquement, à savoir, la queue de la tige fémorale.

La rupture du col d'une prothèse est un phénomène qui survient de façon brutale, sans signes annonciateurs détectables notamment par l'examen radiologique.

Ces incidents n'ont donc pas conduit à des recommandations particulières de suivi des patients concernés.

Vincent Struxiano
vincent.struxiano@afssaps.sante.fr
Unité de matérovigilance