



# Comité de coordination des vigilances des produits de santé

*Bilan 2001*

*Principaux faits marquants*

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

143/147 boulevard Anatole France

93 285 Saint-Denis Cedex

☎ 01.55.87.30.00    ✉ <http://www.afssaps.sante.fr>



## **BILAN 2001**

# **PRINCIPAUX FAITS MARQUANTS EN VIGILANCES DES PRODUITS DE SANTÉ**

## **Sommaire**

### ***Le comité de coordination des vigilances : structure, fonctionnement, rôle, page 2***

Propos introductifs, page 2

Composition du Comité de coordination des vigilances, page 3

Rôle du Comité de coordination des vigilances, page 4

### ***Principales alertes en vigilances et autres faits marquants au cours de l'année 2001, page 7***

Biovigilance, page 7

Cosmétovigilance, page 9

Contrôle du marché, page 11

Hémovigilance, page 14

Matérovigilance, page 18

Pharmacodépendance/abus de stupéfiants, page 26

Pharmacovigilance, page 37

Réactovigilance, page 45

La diffusion d'information *via* Internet, page 48

Veille toxicologique, page 50

Département accidents, page 55

### ***Sujets transversaux présentés au cours de l'année 2001, page 63***

Toxicité du glutaraldéhyde, page 63

L'indemnisation de l'aléa thérapeutique, page 64

Plan Biotox, page 66

### ***Annexes : alertes 2001, page 68***

Annexe 1 : Légendes et définitions des alertes, page 69

Annexe 2 : Liste de tous les retraits ou suspensions de lots en 2001, page 70

Annexe 3 : Liste des informations et recommandations d'utilisation en 2001, page 71

Annexe 4 : Liste de tous les retraits ou suspensions de produits en 2001, page 72

### ***Index, page 73***

## ↻ Le comité de coordination des vigilances des produits de santé structure, fonctionnement, rôle ↻

Depuis la loi n°98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) "assure la mise en œuvre des systèmes de vigilance" relatifs aux produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et produits à finalité cosmétiques ou d'hygiène corporelle, **article L. 5311-2 du code de la santé publique**.

Toutes les vigilances des produits de santé ont ou auront bientôt un encadrement réglementaire spécifique et différent.

Toutes concourent à assurer une veille sanitaire en exerçant une surveillance des incidents et événements indésirables de ces produits de santé une fois autorisés et/ou commercialisés et/ou mis à disposition des utilisateurs. Il s'agit d'un processus continu de recueil, d'enregistrement, d'identification, de traitement, d'évaluation et d'investigation des événements indésirables ou d'accidents liés à l'utilisation d'un produit de santé afin d'optimiser la sécurité d'emploi de ces produits. Les vigilances sanitaires constituent une pièce essentielle du dispositif sanitaire.

Pour exercer ce contrôle *a posteriori*, l'Afssaps s'appuie sur des réseaux de professionnels qui permettent de réagir rapidement en cas de survenu d'effets inattendus ou indésirables.

Malgré la convergence de leur approche et leur conception, les vigilances sanitaires sont distinctes les unes des autres :

- elles s'inscrivent dans une approche sanitaire différente ; elles sont à des stades de développements inégaux ;
- leurs contextes réglementaires sont différents car les produits de santé en cause sont soumis à un encadrement réglementaire spécifique (autorisation de mise sur le marché pour le médicament ; certificat de conformité – marquage CE – pour les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*) ;
- leur domaine est plus ou moins large : il peut couvrir la vigilance classique du produit de santé ou s'inscrire dans un champ plus vaste (pratique médicale, démarche d'assurance qualité...)
- chaque vigilance est organisée au sein de la structure correspondante chargée de l'évaluation du produit.

Enfin les vigilances sanitaires tendent vers le même objectif : **renforcer la sécurité sanitaire et assurer une veille sanitaire efficace**.

En raison de ces objectifs communs, l'Afssaps a mis en place une coordination des vigilances en août 1999, en créant le Comité de coordination afin d'améliorer la cohérence des différents systèmes et d'obtenir une vision globale des vigilances des produits de santé.

## Composition du Comité

Le comité se réunit en principe mensuellement ou à la demande du directeur général. **Au cours de l'année 2001, le comité de coordination s'est réuni 10 fois.**

L'équipe de coordination des vigilances est animée par le Dr Anne CASTOT, chef du département des vigilances de la DEMEB, avec Christel CHEMINAIS, juriste, et Sylvie LEREBOURS, pharmacien, en collaboration avec l'ensemble des responsables de chaque vigilance des produits de santé ou leur représentant :

- Christiane ANGOT (chef de l'unité de matériovigilance) et Sylvie BORIE (matériovigilance) ;
- Dr Bernard DAVID (chef de l'unité d'hémovigilance) et Dr Jean-Michel AZANOWSKI (hémovigilance) ;
- Chantal GATIGNOL (chef de l'unité stupéfiants et psychotropes) et Nathalie RICHARD (unité stupéfiants et psychotropes) ;
- Dr Carmen KREFT-JAIS (chef de l'unité de pharmacovigilance) ;
- Dr Corinne LE DENMAT (chef de l'unité de réactovigilance) ;
- Florence LEPAGNOL (chargée de la cosmétovigilance) ;
- Dr Evelyne PIERRON (chef de l'unité de biovigilance) ;

Et avec :

- Henriette CHAIBRIANT (responsable de la cellule communication) ;
- Dr Laurent FLEURY (responsable de la cellule Internet) ;
- Rachida MERAD (représentant de la veille toxicologique de la DEMEB) ;
- Dominique PIGÉ (chef de l'unité contrôle du marché – Département Inspection des Produits Chimiques, DIE) ;
- Jacques ROPERS (responsable de la cellule épidémiologie de la DEMEB) ;
- Isabelle SALVETAT (chef du département accidents – Direction de l'inspection des établissements DIE).

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

## Rôle du Comité de coordination des Vigilances

Cette structure est avant tout un lieu :

- *Où les informations sont échangées*

Cette structure transversale constitue un *forum* d'échanges et d'informations entre les différents réseaux de vigilance. Les buts sont **d'améliorer le recueil, le contenu et la transversalité de l'information**.

Les échanges sont de toute nature (technique, réglementaire, méthodologique,...) et ont permis de **développer** et de **renforcer la communication** tant **en interne** (en évitant la perte d'information entre les différentes vigilances) qu'**en externe** (faciliter les échanges avec les autres agences sanitaires).

La réunion du Comité de coordination commence en règle générale par un tour de table des cas marquants où chaque responsable de vigilance, ou personne participant au groupe, évoque les faits marquants, les alertes et activités de sa vigilance. Ce tour de table permet un échange d'information entre les participants du groupe (*voir page 7, les principales alertes en vigilance et autres faits marquants au cours de l'année 2001*).

- *D'expertises scientifiques : l'évaluation et la gestion des risques "communs"*

Le Comité de coordination permet de **privilégier une analyse et une évaluation scientifique commune des risques transversaux**. Dans ce cadre, l'unité de veille toxicologique joue un rôle essentiel car les préoccupations transversales sont souvent en partie toxicologiques. Cette évaluation scientifique commune des risques transversaux permet de **mener des actions conjointes efficaces**.

Le cas échéant, le Comité de coordination pourrait préparer la gestion de crises de manière consensuelle et concomitante des risques communs. Actuellement, chaque crise est gérée au niveau de la direction de chaque vigilance.

- *Où l'information est élaborée*

Le Comité de coordination des vigilances a posé les bases d'une action d'information destinée notamment aux réseaux locaux de vigilance en créant un **bulletin des vigilances diffusé toutes les six semaines** (consultable sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

Ce bulletin, créé en mars 2000, constitue un efficace vecteur pour faire circuler l'information : les partenaires locaux des différents réseaux et toute personne le souhaitant peuvent être ainsi informés des principales informations, des principaux faits marquants ayant trait aux vigilances.

**Au cours de l'année 2001, 4 bulletins ont été diffusés.** Devant l'adhésion qu'il emportait, il est passé d'un format A4 (2 pages) à un format A3 (4 pages) à la fin de l'année 2001.

Au cours de cette année, différents thèmes d'actualité tels que la communication (site Internet), l'aléa thérapeutique et le plan Biotox ont été également abordés.

- ***De réflexions méthodologiques : définir et adopter des outils communs***

Un des objectifs de la coordination des vigilances vise à **concilier voir harmoniser**, autant que possible, **les procédures de vigilance** afin de perfectionner la cohérence et la performance de chaque vigilance. Cette harmonisation des procédures et outils doit faciliter la compréhension et augmenter l'adhésion de tous les notificateurs afin d'améliorer le recueil, le contenu et la transversalité de l'information.

**Dans cet objectif, le groupe a initié l'élaboration d'un glossaire des vigilances sanitaires.**

Ce glossaire englobe les termes les plus usités en vigilances. Le but est de proposer un outil comportant un répertoire unique des définitions en essayant qu'elles soient le plus souvent possible consensuelles pour l'ensemble des réseaux de vigilances. Ce travail devrait s'achever à la fin de l'année 2002.

- ***Où l'on participe à la formation***

La coordination des vigilances a également assuré **plusieurs modules de vigilances dans des formations de 3<sup>ème</sup> cycle.**

En décembre 2001, elle a ainsi accueilli plus d'une centaine d'étudiants (juristes, pharmaciens, ingénieurs...) des :

- **DESS Droit des Produits de Santé** (Faculté de droit de PARIS V René Descartes) ;
- **DESS Évaluation et négociation des biens et services** (Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de LILLE) ;
- **DESS Réglementation européenne des biens de santé** (Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de LILLE) ;
- **DU Droit des Produits de santé** (Faculté de droit de PARIS V René Descartes).

Outre sa participation à la formation initiale, **la coordination des vigilances participe également à la formation continue des professionnels de santé.** Elle a notamment pris par à

la formation de pharmaciens, médecins – AP-HP école de management pour les médecins des hôpitaux – etc.

- *Mais aussi où la réflexion sur la coordination locale et régionale (DGS) se poursuit*

**La réflexion sur la coordination locale et régionale des vigilances, mise en place en collaboration avec la DHOS et la DGS, s'est poursuivie tout au long de l'année 2001.** Cette réflexion doit s'articuler avec les démarches et études en cours sur la gestion des risques dans la mesure où les vigilances sanitaires ne présentent qu'une partie des préoccupations des établissements de santé.

Les expériences de coordination locales des vigilances et de gestion des risques ont été échangées tout au long de l'année qui vient de s'écouler. Au début de l'année 2001, un **Comité de coordination** (Réunion n°18 – 08/01/01) a été consacré à "*la coordination locale des vigilances*" avec la participation de la DGS et de la DHOS.

Cinq responsables de coordination locale au sein d'un CHU (Bordeaux, Dijon, Grenoble, Nice et Tours) et deux directeurs d'établissements (Angers et Lille) ont exposé la manière dont ils avaient organisé la coordination locale des vigilances au sein de leur établissement. Il s'agissait de la première rencontre entre les différents représentants locaux des coordinations des vigilances et le Comité de coordination des vigilances de l'Agence. (Réunion n°18 – 08/01/01).

Cette réflexion doit s'articuler avec les démarches et études en cours sur la gestion des risques.

## ↻ Principales alertes en vigilances et autres faits marquants au cours de l'année 2001 ↻

Différents dossiers, faits marquants ont été présentés et discutés au cours d'un Comité de coordination des vigilances. L'attention de ce groupe a également pu être attirée par des informations organisationnelles et réglementaires.

**Il ne s'agit pas d'un bilan exhaustif des alertes en vigilances gérées par les réseaux. Seuls sont présentés les faits ou problèmes de vigilances abordés en raison, notamment, de leur caractère transversal, de leur gravité, de leur nouveauté, de leur exemplarité, de leur intérêt didactique etc.**

Néanmoins, le lecteur sera informé des principaux dossiers d'alerte sanitaire, gérés par l'Afssaps en 2001.

### ➤ Biovigilance

La biovigilance a pour objet la **surveillance des incidents ou effets indésirables concernant les éléments et produits d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques** (organes, tissus, cellules) **ainsi que les produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments ou produits.**

**Au cours de l'année 2001, l'activité réglementaire de l'unité a été très importante. La rédaction du projet de décret de biovigilance s'est poursuivie** avec la Direction Générale de la Santé (DGS), l'Établissement français des Greffes (EfG) et l'Établissement français du Sang (EfS). La réflexion porte principalement sur la place respective de l'EfG, de l'EfS et des producteurs dans le système national de biovigilance et sur l'obligation de signalement des incidents ou effets indésirables.

*Ce décret devrait être examiné par le Conseil d'État avant la fin de l'année 2002.*

## Quelques dossiers de biovigilance ont été présentés :

### Bleu Trypan : contamination d'un flacon

Suite à un incident de biovigilance signalé à l'Afssaps par une banque de tissus, relatif à la contamination d'un flacon de Bleu Trypan (100 ml) par du *Burkholderia Cepacia* ayant obligé à détruire plusieurs dizaines de cornées, une inspection de l'Agence a été effectuée sur le site de la banque de tissus.

Des mesures immédiates ont été prises :

- changement de Bleu Trypan et utilisation d'un flacon de 20ml de Bleu Trypan Eurobio numéroté, d'usage quotidien ;
- information de cet incident aux équipes de greffe de cornées approvisionnées par cette banque.

Aucune infection chez les patients greffés n'avait été déclarée par les cliniciens. Cet incident semblait manifestement être lié à une contamination secondaire du Bleu Trypan lors des techniques de conservation du greffon.

(17.09.01 – Réunion n°25)

*Cet incident a conduit l'Agence à recommander aux banques de tissu l'utilisation d'un flacon de Bleu Trypan d'un volume adapté à un usage quotidien (quelques ml) voire l'usage unique et dans les meilleures conditions d'asepsie (recommandations diffusées dans le bulletin des vigilances n°8 octobre-décembre 2001 disponible sur le site Internet de l'Agence [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).*

### Microangiopathie thrombotique (MAT) post greffe

La coordination des vigilances et des risques sanitaires d'un établissement de l'AP-HP a reçu le signalement de 4 cas de microangiopathie thrombotique (MAT) survenus en post greffe immédiate chez des patients ayant bénéficiés d'une greffe rénale entre les mois de juillet et octobre 2001. La microangiopathie thrombotique est une complication très rare de la transplantation rénale qui associe une insuffisance rénale et un syndrome hémolytique.

Il a été évoqué la possible implication du liquide de rinçage utilisé avant la greffe dans la survenue des incidents car l'équipe de greffe n'a pas retrouvé de facteurs étiologiques qui pourraient expliquer la survenue des MAT.

(10.12.01 – Réunion n°28)

*L'enquête de biovigilance menée sur place par le cadre infirmier n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalie au bloc opératoire notamment lors de la manipulation. Il semblerait que l'accident soit inhérent à la greffe, il s'agirait d'une complication très rare de la transplantation rénale.*

*Les divers incidents qui se sont réitérés avec les produits thérapeutiques annexes en 2000 et 2001 ont conduit à modifier le projet de décret de biovigilance en introduisant des dispositions spécifiques sur la traçabilité des produits thérapeutiques annexes.*

## ➤ Cosmétovigilance

### Mise en place de la Cosmétovigilance : Groupe de travail

Un groupe de travail, placé auprès de la Commission de Cosmétologie, a été mis en place afin, de définir les bases qui serviront de fondement à la mise en place du système national de cosmétovigilance. Il est composé d'experts choisis pour leur compétence en matière de cosmétovigilance (dermatologues-allergologues, galénistes, toxicologues,...). Les réunions du groupe sont bimensuelles.

Au cours de l'année 2001, ce groupe de travail a notamment axé sa réflexion sur deux points :

• **Mise en place d'un système de recueil des effets indésirables faisant suite à l'utilisation de produits cosmétiques avec l'élaboration de deux fiches de notification d'effets indésirables**, à savoir :

- une première fiche de notification d'effet indésirable destinée aux professionnels de santé et aux consommateurs (assez simple à remplir regroupant les informations nécessaires à une première évaluation) ;
- une seconde fiche adressée par l'Agence permettra aux professionnels de santé qui auront constaté l'effet indésirable de documenter les cas.

Ces deux fiches sont en cours de finalisation.

• **Élaboration d'un glossaire des termes spécifiques à la cosmétovigilance**

La définition de la cosmétovigilance, ainsi que celle du critère de gravité d'un effet indésirable avec un produit cosmétique ont été élaborées et approuvées par la Commission de Cosmétologie au cours de cette année :

*"La cosmétovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable attribué à l'utilisation d'un produit cosmétique. Elle comporte notamment :*

- *le signalement et l'enregistrement de tout effet indésirable : il faut préciser quels effets indésirables devront être notifiés à l'Afssaps,*
- *l'exploitation et l'évaluation dans un but de prévention,*
- *la réalisation et la prise d'actions correctives,*
- *la réalisation de toutes études, ou travaux concernant la sécurité d'emploi des produits cosmétiques."*

**(définition approuvée par la Commission de cosmétologie du 29 mars 2001)**

La définition du critère de gravité a du être adaptée aux produits cosmétiques. Ce critère est important, puisqu'il définit les effets indésirables qui devraient être obligatoirement déclarés à l'Afssaps, à savoir les effets indésirables considérés comme graves dont un professionnel de santé a connaissance.

*"Tout effet indésirable dont un professionnel de santé a eu connaissance, et qui a entraîné :*

- *au moins une intervention médicale,*
- *ou un décès, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, une hospitalisation, une invalidité,*
- *ou incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire*

*devrait faire l'objet d'une notification et d'une enquête systématique par l'Afssaps."*

(06.02.01 – Réunion n°19) – (09.04.01 – Réunion n°21) – (28.05.01 – Réunion n°22)  
– (16.07.01 – Réunion n°24) – (10.12.01 – Réunion n°28)

*Ce groupe de travail a été officialisé par décision du directeur général de l'Afssaps du 20 mars 2000 (Journal Officiel de la République Française, JORF, du 30 mars 2002) sous la dénomination suivante :*

*" groupe de travail sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques".*

### **Vers une extension de l'interdiction des dérivés animaux dans les produits cosmétiques**

Depuis 1996, les dérivés d'origine bovine, ovine et caprine pouvant entrer dans la composition des produits cosmétiques sont soumis à de strictes dispositions réglementaires dans l'Union européenne.

Dans l'optique d'une approche de sécurité maximale, est étudiée la modification de la décision du directeur général de l'Afssaps du 27 mars 2001. Cette décision étant au domaine des cosmétiques les interdictions en vigueur dans le domaine alimentaire. Il est apparu que d'autres matériaux non utilisés dans l'alimentaire car non consommables ou classés dans les catégories d'infectiosité II et III de l'OMS pouvaient par précaution aussi être interdit.

(06.02.01 – Réunion n°19)

*Une décision du directeur général de l'Afssaps du 17 juin 2002 modifiant celle du 27 mars 2001 a été publiée le 9 juillet 2002 au JORF.*

### **36<sup>ème</sup> réunion du comité d'experts sur les produits cosmétiques à Oslo du 18 au 21 septembre (Conseil de l'Europe)**

La cellule cosmétovigilance de l'Afssaps participe à la réflexion européenne visant à mettre en place un système de cosmétovigilance au niveau européen.

Elle a ainsi participé à la 36<sup>ème</sup> réunion du comité d'experts sur les produits cosmétiques, Comité dépendant du Conseil de l'Europe, qui s'est réuni à Oslo les 18, 19, 20 et 21 septembre dernier.

Le sujet "effet indésirable" était à l'ordre du jour. À cette occasion, l'Autriche avait été désignée rapporteur et chargée de recueillir auprès de chaque Etat membre des données concernant leurs systèmes de gestion d'effets indésirables suite à l'utilisation de produits cosmétiques.

À ce titre, la délégation française a fait part des éléments suivants :

- existence de la Commission de Cosmétologie et du groupe de travail spécifique dédié à la cosmétovigilance;
- présentation des premiers travaux conduits par ce groupe sur la base de relevés d'avis approuvés par la commission de cosmétologie: glossaire de termes spécifiques à la cosmétovigilance et mise en place du système de recueil d'effets indésirables.

Suite à la présentation de ces éléments, le coordinateur de la réflexion envisage une approche européenne plus globale de la cosmétovigilance, ne se limitant pas seulement au recueil des effets indésirables.

(17.09.01 – Réunion n°25) - (08.10.01 – Réunion n°26)

*La 37<sup>ème</sup> réunion du comité d'experts sur les produits cosmétiques, qui s'est déroulée du 21 au 24 mai 2002 à Liège, a entériné un projet de lignes directrices sur un système commun de cosmétovigilance pour faire suite aux travaux de la délégation autrichienne concernant les effets indésirables. La délégation française a accepté de faire parti des 4 pays désignés rapporteurs pour ce projet ( Autriche, Espagne, France et Pays-Bas).*

### ➤ Contrôle du marché

Ce service réalise et coordonne les enquêtes impliquant des produits de santé mis sur le marché illégalement et susceptibles de présenter un danger pour la santé publique.

Durant l'année 2001, ont été notamment évoqué :

**STEPHANIA TETANDRA/ARISTOLOCHIA FANGCHI, plantes chinoises et traçabilité**  
*(Dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance, le département accidents et la veille toxicologique)*

Dans les années 1990, suite à la consommation de plantes chinoises, notamment, *Stephania Tetandra*, dans un but d'amaigrissement, des patients ont été atteints d'une insuffisance rénale terminale (une centaine de cas en Belgique). L'enquête diligentée avait permis de conclure à la

substitution accidentelle de *Stephania Tetandra* par une plante toxique pour le rein (responsable d'insuffisances rénales majeures), l'*Aristolochia Fangchi*, probablement en raison de noms chinois voisins.

Le laboratoire ARKOPHARMA, fournisseur de ces poudres de plantes sous la dénomination Asiatitrats en France, a déclaré avoir cessé de commercialiser dès 1992 ces produits à base de *stephania tetrandia*.

La notification de deux cas d'insuffisance rénale similaire en France avait conduit l'Agence du médicament à demander en avril 1994 le retrait de tous les produits contenant du *Stephania Tetandra* et de l'*Aristolochia Fangchi*.

En 2000, l'Afssaps, ayant eu connaissance de données nouvelles, en particulier du risque de développer un carcinome urothélial chez ces mêmes patients, a voulu établir la traçabilité des Asiatitrats sur la période allant de 1989 à 1994, date de retrait. Cette recherche s'est avérée difficile à conduire du fait de la période visée relativement ancienne et du nombre d'intermédiaires impliqués (grossiste, distributeurs, officinaux).

Enfin, l'Afssaps a tenu informé les partenaires de santé au moyen d'un communiqué de presse le 23 novembre 2000 et de lettres aux prescripteurs.

(06.02.01 – Réunion n°19) (28.05.01 – Réunion n°22)

## GUACO

Le guaco est une plante utilisée en homéopathie qui peut être substituée avec *Aristolochia Combinera*.

Le guaco n'est pas concerné par les mesures restrictives interdisant l'utilisation des plantes de la famille des aristoloches et d'autres espèces contenant des acides aristolochiques ou risquant d'être substituées par des plantes en contenant. Toutefois, il semblerait que la souche homéopathique de guaco puisse être obtenue à partir d'une aristolochie (*A. Cymbifera*).

Des inspecteurs de l'Agence ont prélevé des teintures mères de guaco chez les industriels (Dolisos/Boiron). L'analyse des échantillons prélevés a révélé la présence d'acide aristolochique uniquement dans la teinture mère de DOLISOS. D'après l'industriel, cette présence est normale puisque la teinture est préparée à partir de *Aristolochia Cymbifera*. Les termes de l'autorisation des médicaments homéopathiques unitaires DOLISOS incluant la souche guaco ont été modifiés en date du 25 mars 2002 limitant les produits à des dilutions supérieures ou égales à 4CH.

Les teintures mères de BOIRON ou ARKOPHARMA ne sont pas préparées à partir d'*Aristolochia*. Toutefois, une recherche d'acide aristolochique est incluse dans leurs contrôles de routine.

(09.04.01 – Réunion n°21) - (28.05.01 – Réunion n°22) - (16.07.01 – Réunion n°24)

## **Viralgic**

L’Afssaps a été saisie par une association de patients séropositifs.

La société Pharma Concept *via* un document promotionnel présente un produit à base de plantes en provenance d’Amérique latine comme une alternative de la trithérapie pour les patients infectés HIV. Ce produit se présente sous forme buvable. Il a été qualifié de médicament par présentation.

L’Agence a adressé le 10 octobre 2001 au responsable de la société une mise en demeure de cesser immédiatement cette promotion car les revendications annoncées de ce produit présentent un réel risque de perte de chance des patients infectés. D’après la réponse du responsable, ce document est interne à la société qui fait des recherches sur le produit et n’aurait jamais dû être entre les mains des patients et le produit n’est pas commercialisé.

(16.07.01 – Réunion n°24)

## **Médicaments homéopathiques RODA : vente par correspondance**

Signalement relatif à la vente par correspondance de médicaments homéopathiques en provenance d’Espagne. Ces produits destinés à la voie orale sont des dilutions d’organes et tissus tels que cortex cérébral, thyroïde, hypophyse pancréas, rate, foie, myocarde etc. Outre que ces produits n’ont pas fait pas l’objet d’une autorisation de mise sur le marché ou d’un enregistrement en France (ni en Espagne), ces produits sont présentés comme des solutions stériles et isotoniques et sont en fait administrés par voie parentérale ce qui augmente considérablement le risque infectieux. Une décision de police sanitaire a été prise en date du 31 août 2001 pour suspendre leur mise sur le marché en l’absence de toute évaluation.

L’Agence a également été informée de la mise sur le marché en France des médicaments homéopathiques HEEL en provenance d’Allemagne. Il s’agit de produits injectables à base d’organe et pour lesquelles l’Agence ne dispose d’aucune évaluation.

(17.09.01 – Réunion n°25)

## **GAMMA-OH<sup>®</sup> : détournement**

*(Dossier traité en collaboration avec l’unité stupéfiants et psychotropes)*

Le GAMMA-OH<sup>®</sup> ou acide Gamma Hydroxy-Butyrique (GHB) est un narcotique utilisé en médecine comme anesthésiant général (notamment obstétrique), dans le traitement de l’insomnie grave et celui du sevrage alcoolique. Le GHB se présente sous la forme de poudre blanche cristalline que l’on dilue dans un verre d’eau.

Depuis une dizaine d’années, ce produit est utilisé de façon détournée à des fins non médicales. Dans ce cas, il est plus connu sous les appellations GBH (Greivous Bodily Harm), liquid ecstasy, fantasy etc. Son utilisation est principalement festive, mais elle peut parfois être

criminelle d'où son surnom de "*date rape drug*" (drogue de viol) en raison de ses propriétés enivrantes et amnésiantes. Plusieurs cas d'abus ont conduit à interdire la vente aux États-Unis et au Canada dès 1990.

En France, le principe actif (hydroxybutyrate de sodium) est inscrit sur la liste des stupéfiants depuis 1999. L'Agence a récemment été informée d'un cas de coma chez un jeune homme suite à un mésusage de GAMMA-OH®.

Le Procureur de la République a été saisi car le GHB est un produit à usage exclusivement médical dont le détournement à des fins récréatives est prohibé par la loi : le détournement expose donc au risque de poursuites judiciaires.

(19.11.01 – Réunion n°27)

### ➤ Hémovigilance

La notion d'hémovigilance est définie comme "*l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition*" (article L. 1221-13 du code de la santé publique issu de l'article 1<sup>er</sup> de la loi du 4 janvier 1993).

#### **Informatisation : projet de traçabilité informatisée des produits sanguins labiles**

L'unité d'hémovigilance a relancé un travail, prévu en 1997, concernant le passage de la traçabilité des produits sanguins labiles sur papier à la traçabilité informatisée.

La traçabilité "*désigne la faculté d'établir le lien entre le produit sanguin labile délivré et le receveur effectif, tout en préservant l'anonymat du donneur et de telle sorte qu'il ne soit pas porté atteinte au secret médical*" (arrêté du 4 août 1994 Bonnes pratiques de distribution).

Cette traçabilité des produits sanguins labiles (PSL), rendue obligatoire par le décret du 24 janvier 1994, a été organisée dans son fonctionnement par la circulaire DGS/DH n°92 du 30 décembre 1994 et la directive technique n°2 de l'Agence Française du Sang (AFS) du 8 décembre 1994.

La circulaire DGS/DH n°40 du 24 décembre 1997 et la directive n°2 bis de l'AFS du 24 novembre 1997 sont venues fixer les modalités de l'informatisation de cette traçabilité entre l'Établissement de Santé (ES) et l'Établissement de Transfusion Sanguine (ETS) sur un mode régional.

Les expérimentations d'informatisation, qui avaient été suspendues du fait de la restructuration de l'ensemble du système français transfusionnel français entre 1998 et 1999, ont été reprises à

la fin de l'année 2000 à la demande de l'Afssaps et des Coordonnateurs Régionaux d'Hémovigilance (CRH).

Un Comité National d'Informatisation de la Traçabilité (CNIT) regroupant la DGS, la DHOS, l'EFS et l'Afssaps a récemment été mis en place afin d'une part de suivre la mise en place des schémas régionaux d'informatisation et d'autre part examiner les difficultés rencontrées.

L'informatisation de la traçabilité est un pas supplémentaire vers la sécurisation complète de la chaîne transfusionnelle avant la prochaine étape d'informatisation de la prescription des produits sanguins labiles (PSL).

(06.02.01 – Réunion n°19)

### **Statut des transfusions autologues péri opératoires (TAPO)**

La transfusion autologue péri opératoire (TAPO) est l'une des 3 techniques de transfusion autologue qui consiste à récupérer les pertes sanguines du champ opératoire et à les réinjecter au patient (dans un délai ne dépassant pas 6 heures après l'intervention).

- Les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance ont attiré l'attention de l'Unité hémovigilance de l'Agence afin de recueillir son avis concernant le statut des transfusions TAPO.

- Ces réinjections, dans le cadre de la TAPO, sont faites selon des procédures clairement établies (recommandations de la circulaire DGS/DH/AFS n°97/57 du 31 janvier 1997 relative à la transfusion autologue en chirurgie). Ce mode de transfusion étant de plus en plus utilisé en chirurgie, il est nécessaire de mettre en place des modalités de surveillance et de déclarations des incidents susceptibles de survenir chez les patients transfusés. En effet, de nombreux incidents survenant avec ce mode transfusion ont été rapportés dans la littérature : contaminations bactériennes, troubles de la coagulation...

Actuellement, ce mode de transfusion ne présente pas un cadre réglementaire suffisant (absence de Bonnes Pratiques de TAPO, pas de recueil des incidents survenant chez le patient après transfusion ...).

Aussi, un groupe de travail a été mis en place à l'Afssaps afin de mener une réflexion sur ces pratiques de transfusion et répondre à un certain nombre de questions en particulier :

- le produit sanguin transfusé par la TAPO est-il un produit de santé ?
- si oui, des caractéristiques et des bonnes pratiques doivent-elles être définies ?
- si oui, quelles doivent être les modalités de déclarations des incidents survenant par ce mode de transfusion ?

(17.09.01 – Réunion n°25) - (10.12.01 – Réunion n°28)

*Suite, à cette interrogation, l'Agence a saisi le 15 février 2002 la DGS afin qu'elle se prononce sur le statut des TAPO.*

(25.03.02 – Réunion n°30)

### **Suspensions d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine chez un donneur**

Suite à deux suspicions d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine chez un donneur, une enquête de traçabilité a été lancée. Ces deux soupçons ont été infirmés et le processus d'enquête a été arrêté. L'enseignement à tirer de cette affaire, est de mettre en place un système de vérification avant de lancer de telles enquêtes qui sont lourdes.

(12.03.01 – Réunion n°20)

### **Poches de sang Baxter : risque de contamination**

*(Dossier traité en collaboration avec la matériovigilance et le département accidents)*

2000 poches sang BAXTER ont été retirées du marché au Royaume Uni, en raison d'un "risque isolé" de contamination, a annoncé la National Blood Service (NBS). Il s'agit de dispositifs nouveaux dont le *process* de fabrication a été changé en raison de la mise en place d'un système de déleucocytation du sang total.

(28.05.01 – Réunion n°22)

### **Incidents de contamination bactérienne**

Au début du printemps 2001, le groupe de travail sur les "contaminations bactériennes", qui se réunit à l'Afssaps afin de mettre à jour les recommandations de la circulaire DGS/DH/AFS n°85 du 10 octobre 1995 concernant la conduite à tenir à la transfusion sanguine, a proposé la mise en place d'un groupe de travail de validation des ITCB des produits sanguins labiles. Courant mai, ce groupe d'études et de validation s'est mis en place. Il existe annuellement une quarantaine de signalements d'incident transfusionnel au cours duquel un germe est identifié dans le produit sanguin. La mise en place de ce groupe de validation regroupant des experts cliniciens, bactériologistes et transfuseurs permet d'obtenir plus rapidement les informations nécessaires pour établir l'origine réelle de la contamination bactériologique.

L'étude séquentielle de ces cas doit apporter de nouveaux renseignements sur les facteurs favorisants.

(28.05.01 – Réunion n°22)

### **DGV HIV : tests**

Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2001, il a été identifié 2 donneurs positifs en DGV HCV et VIH et négatifs en sérologie classique.

- Dans le 1<sup>er</sup> cas, le donneur a omis de préciser qu'il avait subi une coloscopie avant le don. L'enquête des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance a permis d'établir que l'interrogatoire préalable avait été parfaitement mené. Il s'agit d'un pur oubli du donneur. Une enquête des services déconcentrés a permis d'établir qu'un autre patient porteur du

HCV a subi une endoscopie gastrique avant que le donneur subisse sa coloscopie. Il s'agissait du même génotype : la contamination ne semble pas avoir eu lieu par le matériel mais les pratiques anesthésiques ont été suspectées.

- Dans le 2<sup>nd</sup> cas, un diagnostic de HIV chez un militaire a été identifié. Dans ce cas l'interrogatoire avait également été mené correctement et suite à divers entretiens avec le donneur sa dissimulation volontaire a pu être mise en lumière. Tous les produits ont pu être tracés.

Ces nouveaux dépistages montrent qu'ils sont efficaces, mais ils mettent aussi en évidence les limites de la sélection par l'interrogatoire.

(08.10.01 – Réunion n°26)

### **Erreurs d'attribution**

La distribution des produits sanguins labiles à partir de dépôts de sang dans les établissements de santé apparaît comme un facteur de risque supplémentaire pour les erreurs d'attribution. Ces dépôts de sang n'ont en effet pas le même niveau de qualité que les sites transfusionnels. En particulier, la distribution informatisée permet de renforcer la sécurité des produits sanguins labiles mais elle n'est pas présente systématiquement dans les dépôts. De plus, la distribution y est faite fréquemment dans un contexte d'urgence, la nuit ou le week-end. Il existe donc un cumul des facteurs de risque connus pour favoriser les erreurs d'attribution

La révision systématique des conventions des dépôts de sang, les inspections en vue des autorisations préfectorales et l'avis de l'Agence ont été mis en place pour renforcer la qualité de ces dépôts.

Des mesures complémentaires sur l'informatisation des dépôts et le renforcement des contrôles ultime au lit du patient sont en préparation avec la Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS).

(08.10.01 – Réunion n°26)

### **Système de déleucocytation du sang total avec filtre pour plasma (Fabricant : Pall) (Dossier traité en collaboration avec la matériovigilance et le département accidents)**

Le 28 mars 2001, le directeur général de l'Afssaps a pris une décision de suspension de mise sur le marché, d'utilisation et d'exportation, pour une durée de six mois, des "systèmes Pall de déleucocytation pre-process du sang total avec filtre pour plasma" (référence WLT 434 CF) fabriqués par la société PALL.

En effet, six signalements de matériovigilance ont fait état de défauts d'étanchéité sur les poches de recueil de sang total filtré de deux lots de ce dispositif.

Ce dispositif est constitué de quatre poches et deux filtres. Le défaut d'étanchéité est apparu au niveau de la soudure d'une des poches, mais uniquement sur des poches soumises à une pression (entassées ou à la centrifugation).

Les conséquences ont été d'une part la perte des prélèvements de sang total, d'autre part le risque potentiel de contamination des produits sanguins labiles par rupture du système clos dans le cas où le défaut d'étanchéité ne serait pas détecté.

Ce défaut est intervenu sur des produits appelés "essais commerciaux" et livrés aux EFS dans les circonstances suivantes : changement de site de fabrication, changement d'organisme notifié, rupture de stock.

L'investigation auprès du fabricant a conduit à lui demander un certain nombre d'éléments concernant la validation des scellages, les contrôles réalisés en cours de production et sur le produit fini.

(09.04.01 – Réunion n°21)

## ➤ Matériorigilance

La matériorigilance a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux, après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués, CE ou non, qu'ils fassent ou non l'objet d'investigation clinique.

Les dossiers suivants ont été évoqués lors du Comité de coordination des Vigilances.

### **Matelas chauffants Klimamed : brûlures graves**

Un fabricant allemand a exporté en France une dizaine de matelas disposant d'un système de réchauffement du patient au cours d'un traitement chirurgical. Deux sites français ont importé ces matelas chauffants. Plusieurs cas de brûlures graves (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degrés) ont été signalés sur les deux sites.

Il a été mis en évidence, spécifiquement au niveau des points de contact entre le matelas chauffant et le patient, des élévations de température supérieures à la température affichée par le générateur du matelas et supérieures à la température maximale spécifiée dans la notice d'instruction du dispositif.

Les données transmises par la société Klimamed n'ont pas permis de déterminer l'origine des incidents et il convenait en conséquence que le fabricant fasse procéder par un laboratoire indépendant à une expertise des deux matelas chauffants impliqués dans les deux incidents.

Le risque qu'un tel incident se reproduise ne pouvait être écarté.

Le dispositif a donc été suspendu le 16 février 2001 pour une période de six mois en attendant les conclusions de l'expertise.

Les résultats de l'expertise ont été transmis par le fabricant à Afssaps le 30 avril 2001. Le 23 juillet, l'Afssaps a demandé au fabricant qu'il fasse réaliser des essais complémentaires se rapprochant des conditions réelles d'utilisation de ces matelas, par un laboratoire indépendant de son choix et selon un protocole d'expertise validé par l'Afssaps.

Le fabricant n'ayant pas transmis les éléments demandés, le 3 octobre 2001, le directeur général de l'Afssaps a suspendu pour une nouvelle période de 6 mois, la mise sur le marché, la distribution et l'utilisation du matelas chauffant et du générateur associé en attente de l'expertise complémentaire demandée au fabricant.

(06.02.01 – Réunion n°19) - (12.03.01 – Réunion n°20)

**"Cônes adaptateurs pour filtre anti-bactérien équipant l'entrée des gaz de tous les ventilateurs de la gamme Eole 3 fabriqués par la société SAIME (références RAC 002823, CON 006891 et S/E 006891)"**

Quatre signalements d'incidents de matériovigilance concernant des erreurs de connexion du circuit expiratoire sur l'entrée des gaz ont été rapportés à l'Afssaps. L'une d'elles a entraîné chez le patient une détresse respiratoire grave.

Il existe, lors de l'utilisation des cônes adaptateurs pour filtre antibactérien, un risque d'erreur de connexion du circuit expiratoire sur l'entrée des gaz. Lors de ce branchement, le ventilateur fonctionne en circuit fermé avec ré-inhalation des gaz expirés, ce qui peut entraîner des risques graves pour la santé des patients, notamment une désaturation majeure en oxygène entraînant une hypoxie sévère.

Les mesures correctives, qui ont été engagées par le fabricant et mises en application sur le cône adaptateur référencé S/E 006891, n'ont pas permis d'éliminer le risque d'erreur de connexion. Les ventilateurs de la gamme EOLE 3 de la société SAIME sont couramment utilisés à domicile ainsi que dans les établissements de santé. Le risque qu'un tel incident se produise de nouveau ne peut donc être écarté.

(06.02.01 – Réunion n°19)

*Mesure prise : décision du 10/04/01 relative à l'interdiction de mise sur le marché et d'utilisation et au retrait des cônes adaptateurs pour filtre antibactérien référencés RAC 002823, CON 006891 et S/E 006891, équipant l'entrée des gaz de tous les ventilateurs de la gamme Eole 3 fabriqués par la Société SAIME.*

## Barrières de lit

De plus en plus d'accidents liés aux barrières de lit (blessures ou décès dus à des coincements) surviennent, particulièrement chez les personnes âgées et les patients d'établissements psychiatriques.

La Commission nationale de matériovigilance, sur proposition des experts de la sous-commission n°1, souhaite que soit réalisée une enquête sur ces différents accidents afin de faire évoluer les normes.

(06.02.01 – Réunion n°19)

*Les incidents survenant avec les barrières de lit font désormais l'objet d'un protocole spécifique pour lequel un questionnaire type déclarant a été réalisé. L'Agence participe également aux réunions de normalisation.*

## Lave-endoscopes : nettoyage et désinfection

Le traitement des endoscopes par lave-endoscope suit deux étapes : le nettoyage et la désinfection.

Au cours de ces derniers mois, de nombreux incidents de typologies variées concernant des laveurs-désinfecteurs pour endoscopes ont été signalés (22 incidents). Certains types d'incidents ont fait l'objet de plusieurs déclarations. Ces incidents peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales.

Actuellement, sur certains endoscopes, il n'existe pas d'enregistrement permettant de vérifier que le cycle de nettoyage de l'endoscope a bien fonctionné.

Afin de prévenir les risques de non-désinfection de matériel endoscopique traité par laveurs-désinfecteurs pour endoscope, la Commission nationale de matériovigilance, sur avis des experts de la sous-commission technique n°8<sup>1</sup> a souhaité diffuser des recommandations aux utilisateurs. Par ailleurs, un groupe de travail réfléchissant sur le contrôle du marché des laveurs-désinfecteurs a été mis en place (dossier suivi par l'unité évaluation).

(12.03.01 – Réunion n°20)

## Système d'embolisation liquide Onyx "FLOW RIDER PLUS" : incidents

Le système Onyx est prévu pour l'embolisation des malformations artério-veineuses du cerveau. C'est un nouvel agent d'embolisation. Il est constitué d'un copolymère (Onyx liquide) dissous dans un solvant (DMSO). Il est mis en place à l'aide d'un microcathéter permettant l'accès au site de l'embolisation.

---

<sup>1</sup> sous-commission qui a en charge : dispositifs à usage unique ou réutilisables non spécifiques, stériles ou non stériles, ne relevant pas des autres sous-commissions techniques ; dispositifs destinés à l'abord des voies aériennes supérieures ; dispositifs de perfusion en dehors des pompes ; chambre à cathéter implantables et équipements et procédés de stérilisation et de désinfection

Deux incidents ont été signalés conduisant :

- le premier à un décès par hémorragie du parenchyme rolandique,
- le second à l'apparition d'une hémiparésie gauche, avec formation d'un hématome dans les deux cas.

Ces deux incidents sont survenus lors de l'utilisation du produit dans le cadre d'une investigation clinique.

L'analyse du premier incident montre qu'il est dû à la rupture de l'extrémité distale du cathéter. Il existe alors une possibilité de migration de cette partie du cathéter selon le flux sanguin et un risque de survenue d'embolie cérébrale.

Le deuxième incident est en cour d'expertise.

Il a été demandé au distributeur/fabricant, d'une part une vérification des risques de rupture du bout distal du cathéter et d'autre part une formation plus complète à l'utilisation de ce produit.

(09.04.01 – Réunion n°21)

*"Considérant l'apport incontestable d'Onyx en terme de qualité de traitement par embolisation des MAVs, les actions correctives proposées ont visé à maintenir son utilisation par des praticiens utilisant correctement ce produit tout en mettant l'accent sur les précautions d'utilisation.*

*Les actions ont été les suivantes :*

- *émission d'un courrier d'alerte aux différents centres utilisateurs pour leur rappeler que ce dispositif est un produit d'embolisation présentant les mêmes risques que tout autre produit d'embolisation des MAVs et qui requiert à ce titre le strict respect des précautions d'utilisation liées à cette technique. Ce courrier, envoyé le 12 avril 2001, a prévenu les utilisateurs que des précautions supplémentaires d'utilisation leur seraient prochainement communiquées,*
- *élaboration, en concertation avec les fabricants, de recommandations d'utilisation destinées à être transmises à l'ensemble des centres utilisateurs concernés et intégrées à la notice d'utilisation du produit,*
- *actualisation de l'ensemble des documents diffusés dans le cadre de l'étude ROSEMA (protocole d'étude, information investigateur), conformément aux recommandations d'utilisation qui devaient être établies,*
- *contrôle de l'ensemble des documents commerciaux en rapport avec le système d'embolisation liquide Onyx."*

*(Extrait du compte-rendu de la CNM n°7 du 10 mai 2002).*

### **Poches de prélèvement sanguin : bilan des incidents**

*(dossier traité en collaboration avec l'hémovigilance)*

On note de nombreux signalements par les ETS sur les systèmes de prélèvement de sang total (avec ou sans filtration du plasma) de la société Frésenius.

Plus de 313 incidents ont été déclarés. Deux références sont concernées.

Ces incidents portent essentiellement sur 4 parties du dispositif :

- **les "aiguilles de prélèvement"** : 17 cas. Les établissements signalent des aiguilles tordues ou cassées. Les incidents portent sur 7 lots différents. Une action corrective a été mise en place par le fabricant en avril 2001. Aucun signalement d'incident n'est parvenu sur les lots fabriqués après cette date.
- **les "filtres"** : 120 cas. Ce sont essentiellement des problèmes de colmatage qui sont, selon le fabricant, liés à une mauvaise utilisation du dispositif. Les établissements signalent également des fuites au niveau des filtres (filtre à sang et filtre à plasma) et à la jonction tubulure/filtre (problème de collage) ainsi que des cas de bris de filtre. Ces trois types de défauts sont apparus sur 10 lots différents.  
Les fuites sont classées en criticité III car leur détection est aléatoire, elles peuvent induire une contamination du produit et entraîner la perte du produit.
- **"l'ouvre-circuit"** : 133 cas. Ils mentionnent la difficulté d'ouverture de l'ouvre-circuit. Le fabricant revoit actuellement la conception de la pièce de façon à rendre l'ouverture plus facile.
- **"l'anticoagulant"** : quatre signalements rapportent la présence d'anticoagulant dans certaines parties du système (poche échantillon, tubulure de prélèvement) entraînant une dilution du produit et donc un risque de non-qualification du produit.

D'autres cas concernent des défauts de moindre criticité.

(28.05.01 – Réunion n°22)

### **Implants dentaires Stéri-Oss**

Stéri-Oss est un implant dentaire recouvert d'hydroxyapatite commercialisé par la société NOBEL BIOCARE.

Un signalement de matériovigilance reçu par la Direction des Hôpitaux du Ministère chargé de la Santé fait état, suite à l'utilisation d'implants recouverts d'hydroxyapatite Stéri-Oss HA, de processus inflammatoires et infectieux, de destructions osseuses très importantes avec perte de l'implant ayant nécessité la réalisation de greffes de comblement, a été transmis à l'Afssaps.

Il a été mis en évidence la disparition de l'hydroxyapatite sous l'action de cellules osseuses inflammatoires. Ces phénomènes apparaissent de manière significative après 4 ans d'implantation. Des rejets de l'implant associés à une corrosion superficielle du titane peuvent se manifester. En conséquence, le taux d'échec est nettement supérieur à celui observé avec d'autres types d'implants.

Le 14 mai 2001, une décision relative à la suspension de mise sur le marché, de distribution et d'utilisation de ces implants pour une période de 1 an a été prise par le directeur général de l'Afssaps, en attente d'éléments complémentaires demandés au fabricant.

(28.05.01 – Réunion n°22)

### **Neurostimulateurs : interactions avec les dispositifs de diathermie par ondes courtes, micro-ondes et ultrasons**

Le 18 juin 2001, le directeur général de l'Afssaps a adressé une information concernant les interactions entre les neurostimulateurs implantables et les dispositifs de diathermie par ondes courtes, micro-ondes et ultrasons (électrothérapie ou chaleur profonde).

Cette information fait suite à 2 incidents graves, survenus hors de France, qui ont permis de mettre en évidence une interaction entre les dispositifs de neurostimulation implantables Medtronic et la thérapie par diathermie à ondes courtes. Un praticien a appliqué de l'électrothérapie par ondes courtes chez un patient porteur d'un neurostimulateur avec des électrodes intracérébrales profondes. Il en a résulté une induction de courant dans les électrodes cérébrales et chauffage des tissus à des températures qui ont provoqué des lésions définitives. De ce fait, à titre de précaution, la diathermie à ondes courtes, micro-ondes et ultrasons (plus communément appelée électrothérapie ou chaleur profonde) doit être formellement contre-indiquée pour tous les patients porteurs de neurostimulateurs implantables (qu'elle qu'en soit la marque). Ceci s'applique également aux patients porteurs d'électrodes implantées au niveau du tissu neurologique.

L'information sera transmise aux patients concernés afin qu'ils puissent rajouter cette information sur leur livret patient et signaler cette contre-indication à tout professionnel de santé qu'ils seraient amenés à consulter.

L'information précise que d'autres techniques utilisant l'électricité ou les ondes électromagnétiques ne doivent être utilisées qu'après accord du médecin responsable de l'implantation et/ou du suivi du patient en attendant le résultat d'un groupe de travail mis en place par l'Afssaps afin d'étudier les interactions possibles entre prothèses médicales implantables et ces techniques.

(16.07.01 – Réunion n°24)

*Un groupe de travail doit être mis en place pour évaluer les interactions.*

### **Prothèse de hanche en céramique de zircon prozir fabriquées par la société Saint-Gobain Céramiques Avancées Desmarquest : suspension d'utilisation**

Suite à une cinquantaine de cas de rupture de têtes de prothèse de hanche en céramique de zircon prozir fabriqué par la société Saint-Gobain Desmarquest, mise sur le marché par 52 fabricants différents, un rappel avait été effectué par les fabricants en accord avec l'Agence en juin 2001.

Durant le mois d'août, 7 nouveaux signalements de rupture de tête en céramique de zircon prozir sur 4 lots différents ont été portés à la connaissance de l'Afssaps. Cette rupture des têtes survient entre les 17 et 24 mois suivants l'opération (la durée de vie moyenne d'une prothèse de hanche est estimée à dix ans).

Un rapport d'expertise mené par un laboratoire indépendant a conclu à une dégradation de la céramique de zircon qui *in fine* fragilise l'implant. Ces défauts (porosité et décohésion des grains de céramique) semblent être la conséquence d'une étape mal maîtrisée du procédé de fabrication. Depuis 1998, la société Saint-Gobain a modifié son procédé de fabrication et tous les incidents déclarés se sont produits après la dite modification.

Les éléments constitutifs de la prothèse (design, nature du métal du cône et état de surface du cône) déterminent son comportement lors de l'utilisation. Ceci expliquerait pourquoi les modèles ont un taux de rupture différent.

Comme il n'est pas possible d'identifier précisément le lot et/ou modèle de hanche en céramique présentant un risque de rupture, le directeur général de l'Agence a suspendu (décisions des 10 et 16 août 2001) l'utilisation des têtes de prothèse de hanche en céramique de zircon prozir de lots TH dans l'attente d'éléments complémentaires. Un groupe d'experts a été constituée afin d'évaluer les causes

(17.09.01 – Réunion n°25)

*"Deux décisions ont donc été prises par l'agence les 10 et 16 août 2001 portant suspension d'utilisation de têtes de prothèse de hanche en céramique zircon TH fabriquées par la société Saint-Gobain Desmarquest dans un four tunnel.*

*Lors de la réunion du groupe d'experts le 9 novembre 2001, il a été conclu que les documents transmis par Saint-Gobain relatifs à la validation du four tunnel présentaient des insuffisances. Il a été, de plus, constaté au regard des données transmises, une dérive du procédé de fabrication.*

*Les experts précisent que pour fabriquer à nouveau dans le four tunnel, Saint-Gobain doit trouver des critères pertinents qui permettent d'assurer la qualité des produits.*

*Les experts considèrent donc, au vu des éléments qu'il n'est pas possible d'envisager de lever la suspension d'utilisation des lots TH."*

*(Extrait du compte-rendu de la CNM n°10 du 6 décembre 2001).*

### **Prothèse total de hanche-fabriquant Depuy**

Fin juillet, l'unité matériovigilance a reçu une alerte d'un fabricant de prothèse de hanche suite à la découverte d'un produit raticide sur le plateau présentant ces dispositifs médicaux. Selon les premières investigations, il semblerait qu'il s'agisse d'un acte de malveillance en raison d'un climat social tendu.

Suite à cet incident, les chaînes de production des produits fabriqués par l'entreprise (prothèses, poudre vendue en semi-produit fini et substitut osseux) ont été arrêtées. L'unité matériovigilance a interrogé la veille toxicologique et des experts afin d'évaluer les éventuels risques de toxicité.

*A priori* cette toxicité serait faible et le fabricant conclu à la détectabilité de cet incident.

(17.09.01 – Réunion n°25)

### **Pompe FRESINIUS : décès d'un nouveau-né prématuré**

*(Dossier traité avec la cellule communication)*

Un signalement de matériovigilance a informé du décès d'un nouveau-né prématuré par hypervolémie consécutive à l'utilisation d'une pompe FRESINIUS.

Lorsque l'infirmière a programmé le débit, celui-ci s'est affiché sur l'écran de la pompe. L'infirmière précise qu'il n'y a pas eu de déclenchement d'alarme au moment de l'incident.

Il a été montré que le réglage du débit n'avait pas été validé. Dans ce cas, la pompe s'est mise automatiquement en débit usine qui est réglé sur la valeur la plus haute.

Le descriptif du fonctionnement de la pompe a permis de mettre en évidence un manque d'ergonomie dans la gestion des différents paramètres de programmation.

(19.11.01 – Réunion n°27)

*"Le fabricant a effectué une mise à jour logicielle de l'ensemble de son parc comportant :*

- *un historique d'événements horodatés d'une capacité de mémorisation de 768 événements,*
- *une modification des valeurs de temps, proposées par défaut, en cours de perfusion et à l'arrêt,*
- *un projet d'addendum à la notice d'instructions concernant les améliorations apportées par cette nouvelle version logicielle. "*

*(Extrait du compte-rendu de la CNM n°10 du 6 décembre 2001)*

### **Dialyseurs à membrane ALTHANE : suspension d'utilisation et rappel**

Suite au décès de 10 personnes traitées avec les hémodialyseurs<sup>2</sup> ALTHANE A-18 dans deux centres hospitaliers en Espagne, la société BAXTER a rappelé le 31 août dernier en Espagne deux lots de dialyseurs. Les autorités sanitaires espagnoles ont décidé de suspendre (31 août 2001) pour une durée de 6 mois l'utilisation de tout les hémodialyseurs ALTHANE A-18 mis sur le marché espagnol en attendant de connaître la cause des décès. La distribution du produit en Europe a été arrêtée.

Les deux lots rappelés en Espagne ne sont pas commercialisés en France et à ce jour aucun signalement de matériovigilance n'a été déclaré en France sur les hémodialyseurs ALTHANE A-18. Cependant, à titre conservatoire et dans un but de prévention, le directeur général de l'Agence a demandé à la société BAXTER de rappeler tous les dialyseurs ALTHANE A-18 et de diffuser cette alerte aux 9 centres français utilisant ces produits. La société BAXTER a donc diffusé un message d'alerte le 1<sup>er</sup> septembre au médecin responsable et/ou pharmacien responsable du centre d'hémodialyse utilisant les dialyseurs ALTHANE A-18 les informant du rappel de ces lots et leur demandant de cesser immédiatement l'utilisation de cette référence de dispositif.

---

<sup>2</sup> L'hémodialyseur est un dispositif stérile à usage unique que le sang traverse lors d'une séance de dialyse.

En octobre dernier, l'Afssaps a été de nouveau informée de la survenue en Croatie de 23 décès dans 8 centres d'hémodialyse suite à l'utilisation de dialyseurs type ALTHANE A-15.

À titre de précaution, le directeur général de l'Afssaps a décidé de suspendre la mise sur le marché, la distribution et l'utilisation de tous les dialyseurs à membrane Althane mis sur le marché par les sociétés Althin et Baxter (décision du 18 octobre 2001).

Serait incriminé le perfluorohydrocarbure, solvant utilisé lors du procédé de fabrication. En raison de la potentielle toxicité du perfluorohydrocarbure, l'Agence interroge les autres fabricants de dialyseurs afin de savoir s'ils utilisent ce solvant lors de leur *processus* de fabrication.

(17.09.01 – Réunion n°25) - (19.11.01 – Réunion n°27)

*"Le 1<sup>er</sup> septembre 2001, l'Afssaps a fait paraître un communiqué de presse et a validé un message d'alerte envoyé par la société BAXTER aux médecins responsables et/ou aux pharmaciens responsables des centres de dialyse en France en possession d'ALTHANE A-18 afin de les informer du rappel de tous les lots de ce dispositif. Le site Internet de l'Agence a relayé ces informations le lundi 3 septembre 2001."*

*(Extrait du compte-rendu de la CNM n°9 du 4 octobre 2001).*

### ➤ **Pharmacodépendance/abus de stupéfiants**

La pharmacodépendance a pour objet la surveillance des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac aux fins de contrôle (police sanitaire) et de prévention (sécurité sanitaire) grâce à l'amélioration des connaissances acquises.

Au cours de l'année 2001, l'unité stupéfiants et psychotropes qui a en charge l'évaluation de la pharmacodépendance a notamment attiré l'attention du Comité sur le détournement de médicaments et l'arrivée de nouvelles drogues sur le marché.

Ont ainsi été évoqués au cours de ces comités les dossiers suivants :

#### **"Bars à oxygène"**

Un bar-restaurant parisien qui vante les vertus destressantes de l'oxygène propose à sa clientèle des canettes d'oxygène, "naturel" ou parfumées à l'eucalyptus (80 FF la petite canette). Ces canettes sont importées (sans autorisation) de Suisse et disposent du marquage CE.

Ce phénomène, encore confidentiel en France, est très répandu aux Etats-Unis, au Canada, au Japon et en Inde, plus largement dans toutes les grandes villes polluées.

L'oxygène provient de générateurs et est dispensé à l'aide de lunettes à oxygène. Cette vente d'oxygène tend à se développer sous diverses formes (exemple paire de lunettes à oxygène). Certains médecins américains ou canadiens commencent à s'inquiéter de l'ampleur de ce phénomène et de ses conséquences pour la santé.

(06.02.01 – Réunion n°19)

*Ce dossier a été transmis au groupe pré-clinique afin de procéder à son évaluation. L'Afssaps a répondu par écrit à la DGCCRF qui l'interrogeait sur la toxicité de la bombe OPUR®.*

### **Flunitrazéпам (ROHYPNOL<sup>®</sup>) : abus et détournement**

Suite aux signalements de cas d'abus et de détournement d'usage par les toxicomanes du ROHYPNOL<sup>®</sup>, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a proposé de modifier les prescriptions et de délivrance de ce médicament :

- la prescription doit être effectuée en toutes lettres sur ordonnance sécurisée ;
- la durée maximale de prescription maximale est limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours.

Dans un communiqué de presse en date du 12 janvier 2001 "*Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le ROHYPNOL<sup>®</sup> (Flunitrazéпам)*", l'Agence a annoncé ces modifications.

Suite à cette information, de nombreux appels téléphoniques concernant les conditions d'application de ces modalités sont remontés à l'unité stupéfiants et psychotropes. L'Agence a été notamment questionnée pour savoir si l'arrêté s'appliquait en milieu hospitalier.

À la suite de la consultation des services des affaires juridiques de l'Afssaps et de la DGS, il a été acté que l'arrêté ne s'appliquait pas en milieu hospitalier.

Les 2 arrêtés du 1<sup>er</sup> février concernant le changement des conditions de prescription et de délivrance ont été publiés au Journal Officiel le 7 février 2001.

Suite à ces nouvelles conditions de prescription et de délivrance du flunitrazéпам proposés par la Commission nationale des stupéfiants, une enquête à 3 mois a été réalisée par le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Marseille auprès du réseau de pharmaciens sentinelles afin d'évaluer l'impact de ces nouvelles mesures. 40 % des pharmaciens interrogés ont répondu à l'enquête.

Il ressort de cette enquête que les motifs de prescriptions évoluent :

- l'insomnie représente actuellement 71 % des motifs de prescription alors qu'elle en représentait 82 % avant février 2001 ;
- concernant la rédaction des prescriptions, près de 80% des médecins prescrivent sur ordonnances sécurisées pour 14 jours.

Une nouvelle enquête aura lieu pour l'évaluation des mesures à un an.

(06.02.01 – Réunion n°19) – (12.03.01 – Réunion n°20) - (19.11.01 – Réunion n°27)

*L'évaluation à un an sera présentée à la réunion de la Commission Nationale, des stupéfiants et des psychotropes en 2002.*

### **AYAHUASCA : statut**

L'ayahuasca désigne à la fois une plante et une boisson :

- **la plante** : il s'agit de *Banisteriopsis caapi*, liane géante de la famille des *Malpighiaceae*. Cette plante américaine contient des bêta-carbolines.
- **la boisson** : il s'agit d'une boisson souvent préparée à partir d'un mélange de deux plantes (dont toujours l'ayahuasca). La préparation diverge selon les pays : infusion à froid ou à chaud, macération, etc.

L'absorption de cette décoction entraîne dans un premier temps des effets digestifs (vomissements, diarrhées) puis des effets hallucinogènes de plusieurs heures.

Traditionnellement, l'ayahuasca était utilisée par les chamans, lors de rites spirituels et religieux et comme médicament dans la médecine traditionnelle.

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, son utilisation s'est répandue en Amérique du Sud, à partir notamment de mouvements religieux néo-chrétiens apparus au Brésil. L'utilisation de cette plante s'est aussi développée dans la mouvance des "*éthnomédicaments hallucinogènes*" dans le "*traitement*" de la dépendance à diverses substances.

En France, les consommateurs peuvent se procurer des produits à base d'ayahuasca *via* Internet à un centre médical localisé au Pérou.

L'Afssaps a été saisie par un psychiatre palois et par l'association IFRET afin de préciser le statut réglementaire de cette plante.

Une saisie a été effectuée au printemps 2001 au siège d'une secte à Paris, suite aux informations et aux déclarations d'un jeune adepte sur les rites pratiqués. Les responsables de cette secte utiliseraient ces décoctions à base d'ayahuasca à des fins de soumission chimique.

Cette plante pourrait faire l'objet d'un classement ce qui permettrait d'une part d'effectuer des contrôles aux frontières et d'autre part de limiter l'usage.

(12.03.01 – Réunion n°20)

*Les plantes hallucinogènes et leurs principes actifs ont fait l'objet d'une présentation lors d'une réunion de la Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes en avril 2001. Une fiche technique a été rédigée et après validation sera transmise à la DGS, la MILDT et la Mission interministérielle de lutte contre les sectes. La surveillance par les CEIP se poursuit.*

## **Buprénorphine (SUBUTEX<sup>â</sup>) : mésusage et abus**

En raison du mésusage et des abus liés à l'utilisation du SUBUTEX<sup>®</sup> (notamment par voie intraveineuse), une instruction a été diligentée par l'Afssaps et la DGS, afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance, l'usage détourné et les risques associés au SUBUTEX<sup>®</sup>.

Est attendue, la mise sur le marché de la spécialité SUBOXONE<sup>®</sup> (association buprénorphine et naloxone), qui serait moins à même d'être injectée.

Au début de l'été 2001, un nouveau cadre de prise en charge du SUBUTEX<sup>®</sup> a été présenté à la Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes. Il est envisagé de rendre obligatoire la mention du pharmacien sur l'ordonnance par une modification du RCP du SUBUTEX<sup>®</sup>.

Dans ce cadre, l'unité stupéfiants et des psychotropes interroge les affaires juridiques de l'Agence sur la possibilité de faire figurer dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP) l'obligation de mentionner le nom du pharmacien sur l'ordonnance pour en limiter le nombre.

(12.03.01 – Réunion n°20) - (28.05.01 – Réunion n°22) - (16.01.07 – Réunion n°24)

*Une circulaire de la DGS est en cours de rédaction afin de modifier la circulaire de 1996 et de rendre cette mention obligatoire. Le RCP du SUBUTEX<sup>â</sup> ne sera modifié qu'après la parution de cette circulaire.*

## **Protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) : signalements de détournement**

Les premiers cas de détournement de protoxyde d'azote ont été recueillis par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) en 1998. Le protoxyde d'azote est détourné de son usage pour être utilisé pour ses propriétés euphorisantes lors de "Rave party" où il est reconditionné sous forme de ballons vendus à l'unité.

Depuis septembre 1999, de nombreux vols d'obus dans les cliniques ou centres hospitaliers ont été signalés à l'Afssaps.

Au début de l'année 2001, une augmentation significative et inquiétante des cas de vol (31 vols d'obus dans les cliniques ou centres hospitaliers) a été constaté : 7 au sein d'un même établissement de santé dans la région parisienne ont été déclarés à l'Afssaps.

La Commission Nationale des stupéfiants et des psychotropes du 27 juin 2001 a proposé de rendre obligatoire la déclaration des vols de protoxyde d'azote médical. Cette proposition a été concrétisée par l'arrêté du 27 décembre 2001.

S'agissant de l'usage industriel, l'Agence et la chambre syndicale des gaziers vont resensibiliser les industriels *via* une circulaire sur les risques d'usage détourné.

(09.04.01 – Réunion n°21) - (16.07.01 – Réunion n°24)

### **Métamphétamine, "Ya-ba "**

Ces dernières semaines, la presse grand public a largement évoqué le "ya-ba" dit "le médicament qui rend fou". Il s'agit d'un produit chimique stimulant largement consommé en Asie. Le Ya-ba commence à arriver en Europe (notamment Pays-Bas et Belgique). *A priori*, il ne semblerait pas qu'il circule actuellement sur le marché illicite français.

*La surveillance par SINTES se poursuit. Une dizaine de comprimés analysés par les CEIP contenaient de la métamphétamine mais toujours associée à d'autres produits. Aucun échantillon contenant de la métamphétamine seule n'a été identifié.*

### **Dextropropoxyphène (ANTALVIC®) : arrêt de commercialisation**

Les laboratoires HOECHST HOUDE ont décidé d'arrêter la commercialisation de l'ANTALVIC® (dextropropoxyphène), médicament prescrit dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée. Une recherche d'un médicament similaire par l'unité des Autorisations d'Importation et d'Exportation de l'Agence pour le sevrage en ambulatoire des toxicomanes est en cours.

(28.05.01 – Réunion n°22)

### **Cannabis et dérivés : usage thérapeutique**

Actuellement, le Royaume-Uni fait figure de précurseur puisqu'il est le seul pays en Europe à utiliser le Cannabis et ses dérivés dans un but thérapeutique.

Effectivement, deux agonistes synthétiques, le dronabinol (MARINOL®) et la nabilone (CESAMET®) sont déjà commercialisés comme médicaments en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis. Ces deux spécialités pharmaceutiques sont indiquées dans le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse (après échec des antiémétiques de référence). Le dronabinol est également indiqué comme orexigène chez les patients atteints du Sida.

Ces deux cannabinoïdes sont en France inscrits sur la liste des stupéfiants. Ils peuvent être prescrits sous la forme d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives.

Le cannabis ou ses dérivés pourraient également avoir des vertus thérapeutiques dans les traitements symptomatiques des douleurs résistant aux traitements conventionnels du glaucome à angle ouvert, de la sclérose en plaques, de l'asthme et de l'épilepsie.

Le Royaume-Uni semble actuellement le seul pays à conduire des essais cliniques dans ce cadre.

Le laboratoire britannique GW Pharmaceuticals est en train de développer un médicament à base de dérivés de cannabis (THC et Cannabidiol) sous la forme de spray sublingual pour lutter contre la douleur aiguë neurogène et spastique.

Ce médicament est actuellement en phase III (70 patients). Le laboratoire souhaiterait obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) au Royaume-Uni au 3<sup>ème</sup> trimestre 2002, avant d'engager une procédure de reconnaissance mutuelle.

Durant l'été 2001, le laboratoire (GW Pharmaceuticals) fait savoir qu'il était intéressé par le développement d'expérimentations cliniques en France.

Depuis, trois équipes médicales françaises ont pris contact avec ce laboratoire afin de faire des recherches biomédicales dans trois indications différentes :

- sclérose en plaque,
- glaucome,
- état cachectique chez les séropositifs.

Le laboratoire a également indiqué qu'il s'intéressera à d'autres indications et formes galéniques ultérieurement.

(28.05.01 – Réunion n°22) - (16.07.01 – Réunion n°24) - (10.12.01 – Réunion n°28)

*L'Unité stupéfiants et psychotropes a transmis en janvier 2002 au directeur général une étude bibliographique sur l'utilisation thérapeutique du cannabis. Environ 10 ATU de Marinol (THC) ainsi qu'une ATU pour du THC en spray ont été délivrées par l'Afssaps depuis juillet 2001.*

### **"Poppers" : décision de police sanitaire**

*(dossier traité en collaboration avec le département accidents)*

Les "Poppers" sont apparus à la fin des années 1970 dans les sex-shops sous forme d'ampoules de verre destinées à être inhalées. Il s'agissait essentiellement de nitrites de butyle ou de pentyle. Leur absorption entraîne une libération de monoxyde d'azote induisant une vasodilatation intense et une relaxation des muscles lisses accompagnées d'un effet euphorisant.

La requalification des médicaments a conduit à proposer au directeur général de l'Afssaps une décision de police sanitaire visant à interdire la vente, la distribution gratuite au public, l'importation et l'exportation de tous les nitrites d'alkyls, aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques ou de leurs isomères (ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché).

Cette décision de police sanitaire devrait permettre d'interdire l'ensemble des "Poppers".

(28.05.01 – Réunion n°22) - (16.07.01 – Réunion n°24)

*Cette décision de police sanitaire n'a jamais été prise par le directeur général. Les affaires réglementaires devaient préalablement interroger le Ministère de l'industrie afin de connaître l'utilisation de ces nitrites par les industriels. En attente de réponse de l'industrie...*

## **Bupropion (ZYBAN<sup>®</sup>) : risque d'abus et de dépendance**

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance et la cellule de communication)*

Le ZYBAN<sup>®</sup> (Bupropion) a obtenu en France une autorisation de mise sur le marché en août 2001 dans l'indication du sevrage tabagique. Cette spécialité pharmaceutique (commercialisée par le laboratoire GlaxoSmithKline) est disponible sur le marché français depuis le 17 septembre 2001.

En raison d'un risque de survenue d'effets cardio-vasculaires et convulsivants (notamment mis en exergue par le rapporteur lors de l'analyse du dossier à l'Europe) et d'un risque potentiel d'abus et de dépendance rare mais non exceptionnel, l'Agence a mis en place une campagne d'information (Communiqué de presse du 14 septembre 2001 "ZYBAN<sup>®</sup> – bupropion – relative au sevrage tabagique : bon usage et sécurité d'emploi") et une surveillance active du profil de sécurité d'emploi et de bon usage de ce médicament dès sa mise sur le marché par le biais d'un protocole de surveillance organisé par le laboratoire et l'Afssaps.

Ce programme de surveillance s'appuie sur les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) et les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Dans ce cadre, a été envoyé début septembre un courrier au corps médico-pharmaceutique mettant en exergue ces risques.

En *sus*, le laboratoire Glaxo SmithKline complète ce programme de surveillance par une enquête relative au potentiel d'abus (les effets du ZYBAN<sup>®</sup> étant proches de ceux de l'amphétamine) et de dépendance auprès des pharmaciens d'officine. Dans ce cadre, l'Agence doit rencontrer le laboratoire afin de faire un bilan après un trimestre de commercialisation du ZYBAN<sup>®</sup>.

À ce jour, environ 25.000 patients sont traités en France. Les premiers effets indésirables notifiés à l'Agence par les CRPV sont essentiellement des problèmes d'allergie. Les cas de convulsion qui ont pu être signalés sont consécutifs à un surdosage.

(28.05.01 – Réunion n°22) - (17.09.01 – Réunion n°25) - (19.11.01 – Réunion n°27)

*À ce jour, aucun cas d'abus et de dépendance au ZYBAN<sup>®</sup> n'a été porté à la connaissance des CEIP. La surveillance continue.*

## **Sulfate de morphine : rapport sur l'utilisation des sulfates de morphine dans le traitement des dépendances aux opiacés**

La DGS a créé un groupe de travail sur les sulfates de morphine sous la présidence du Professeur Jean-Louis Montastruc.

En septembre 2001, ce groupe de travail a rendu un rapport sur l'utilisation des sulfates de morphine dans le traitement des dépendances aux opiacés au Directeur Général de la Santé.

Ce rapport précise la place des sulfates de morphine dans la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés. Les conclusions sont que ces produits ne répondent pas aux critères modernes d'un médicament de substitution.

Ces critères sont les suivants :

1. Avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer ;
2. Avoir une durée d'action longue (minimum 24 heures, ne nécessitant pas plusieurs prises par jour) de façon à éviter les fluctuations d'effets et en particulier les signes et symptômes de manque ;
3. Générer peu d'euphorie et avoir peu d'effets renforçateurs pour le produit lui-même et les autres drogues ;
4. S'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour la voie intraveineuse ;
5. Avoir une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, établie à partir d'un dossier d'enregistrement comportant à la fois des données d'activité thérapeutique (essais cliniques comparatifs) et de sécurité clinique ;
6. Etre compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante.

(16.07.01 – Réunion n°24) - (08.10.01 – Réunion n°26)

### **Kétamine : détournement**

La kétamine est un dérivé de la phencyclidine, utilisé notamment comme anesthésique. Elle est actuellement détournée à des fins non médicales et se retrouve de plus en plus dans les "rave parties" où elle est sniffée pour ses effets dissociatifs et hallucinogènes. La kétamine détournée provient en particulier de vols dans les cliniques vétérinaires ou les hôpitaux.

Son détournement a inquiété les membres de la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes qui ont souhaité, dans un premier temps, soumettre les médicaments à base de kétamine à des conditions particulières de surveillance.

L'Afssaps a donc proposé un projet d'arrêté rendant obligatoire la déclaration de tout vol ou détournement de médicaments à base de kétamine. Or, l'arrêté du 16 août 2001 (JO 25 août 2001) a soumis les médicaments à base de kétamine à la totalité des dispositions de l'article R. 5175 du code de la santé publique ce qui implique, en plus des conditions de stockage identiques aux stupéfiants pour les médicaments à base de kétamine. Cette disposition, bien que discutée, n'avait pas été proposée par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes en raison de sa difficulté d'application. Il avait été préféré de sensibiliser, dans un premier temps, les professionnels de santé concernés à ce problème de santé publique.

L'arrêté du 16 août a donc été modifié par l'arrêté du 4 septembre 2001 (JO du 12 septembre). Ainsi, les spécialités à base de kétamine suivent désormais une partie de la réglementation des stupéfiants c'est-à-dire que les vols ou les détournements doivent être signalés sans délai aux autorités de police, à l'Afssaps et à l'inspection régionale de la pharmacie (2<sup>e</sup> alinéa de l'article

R.5175). Les modalités de stockage, de prescription, de délivrance... de ces spécialités restent par contre inchangées et ne suivent pas, par conséquent, la réglementation des stupéfiants.

(17.09.01 – Réunion n°25)

*Une dizaine de vols survenant dans des cliniques vétérinaires ayant été signalés à l'Afssaps depuis la parution de l'arrêté, ce dossier a été réexaminé par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (en 2002) qui a proposé l'obligation de stockage sécurisé pour les spécialités à base de kétamine.*

### **Péthidine (DOLOSAL<sup>®</sup>) : arrêt de commercialisation**

Le DOLOSAL<sup>®</sup> est un analgésique morphinique indiqué dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Cette spécialité pharmaceutique doit faire l'objet d'un arrêt de commercialisation en décembre 2001 par les laboratoires Aventis. Certains professionnels de santé (sages-femmes, médecins spécialistes du traitement de la douleur) sont préoccupés par ce retrait car cet antalgique morphinique est le seul à avoir des propriétés spasmolytiques et conserve des indications bien spécifiques. Cependant, la présence sur le marché de la spécialité péthidine Renaudin permettrait de ne pas engendrer de problèmes de système d'approvisionnement.

(08.10.01 – Réunion n°26)

### **Chlorhydrate d'oxycodone, OXYCONTIN<sup>®</sup> : potentiel d'abus et de dépendance**

L'OXYCONTIN<sup>®</sup> est un agoniste opiacé (forme à libération prolongée) commercialisé depuis 1995 aux Etats-Unis par les laboratoires MUNDI-PHARMA. Ces derniers ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en juillet 2000 en France pour l'indication des douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte.

Un rapport présenté en France, en juin 1998, avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, a conclu à un potentiel d'abus de l'OXYCONTIN<sup>®</sup> comparable à celui de la morphine. De nombreux cas d'abus et de détournements ont été rapportés aux Etats-Unis en juillet 2001. Ils ont eu pour conséquence immédiate une modification de l'information par les laboratoires et la FDA (Dear Doctor Letter, avertissement au public...).

Une mise à jour des données sur le potentiel de pharmacodépendance a été réalisée en 2001 : des cas d'abus ont été rapportés aux Etats-Unis seulement. Ces données, cependant, ne permettent pas de distinguer le rôle de l'OXYCONTIN<sup>®</sup> de celui des autres opiacés dans les observations rapportées. De plus, l'OXYCONTIN<sup>®</sup> bénéficie d'une situation particulière aux Etats-Unis :

- son indication est plus « large » (douleurs modérées à sévères),
- il n'y a pas de condition de prescription particulière,

- très forte pénétration du marché (plus de 90% des ventes mondiales).

En conclusion, les cas américains suggèrent un potentiel de pharmacodépendance, mais ne montrent pas une utilisation massive détournée.

(08.10.01 – Réunion n°26) - (19.11.01 – Réunion n°27)

*La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a proposé le maintien de la durée maximale de prescription de l'oxycodone à libération prolongée à 28 jours, pratiquement aucun cas d'abus n'ayant été signalé dans les pays européens où l'OXYCONTIN<sup>®</sup> est déjà commercialisé.*

### **NÉO-CODION<sup>®</sup> : enquêtes sur l'usage détourné par les toxicomanes**

Le NÉO-CODION<sup>®</sup> est une spécialité pharmaceutique indiquée dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. En raison de son détournement par des toxicomanes, le NÉO-CODION<sup>®</sup> fait l'objet d'une évaluation continue depuis 1992.

Les deux dernières enquêtes réalisées, (l'une au cours de l'hiver 2001, l'autre au courant de l'été 2000), tendent à montrer que si les ventes de NÉO-CODION<sup>®</sup> sont plus importantes en hiver avec plus de demandes de la forme sirop, sa consommation persiste en été avec un usage détourné qui reste important (74 % des demandes en été, 55 % en hiver). Elles confirment de plus une baisse de l'usage détourné du NÉO-CODION<sup>®</sup> depuis 1997-1998 objectivée par une diminution de moitié du nombre de boîtes vendues entre 1995 et 2000. Les données actuelles indiquent de plus qu'il n'y a pas d'initiation à la toxicomanie de la population jeune par le NEO-CODION<sup>®</sup>. Les résultats des enquêtes OPPIDUM indiquent que le pourcentage de toxicomanes consommant du NÉO-CODION<sup>®</sup> est passé de 24 % en 1994 à 2 % en 2000.

Chez les utilisateurs, 70% l'utilisent quotidiennement et consomment en moyenne 38 comprimés par jour. Il est surtout consommé dans un cadre d'auto-substitution par des héroï nomanes l'utilisant depuis longtemps.

(19.11.01 – Réunion n°27)

*Le NEO-CODION<sup>®</sup> fait toujours l'objet d'une surveillance par le réseau des CEIP. Une nouvelle enquête est actuellement menée et sera présentée avant fin 2002.*

### **Méthadone chlorhydrate : modifications du résumé des caractéristiques**

La méthadone est un sirop indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacées dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le RCP de la méthadone sera modifié au début de l'année 2002 afin de faciliter l'accès à ce traitement. Aujourd'hui, seul un médecin spécialisé peut initier un traitement à base de méthadone. Le cadre de prescription sera élargi aux médecins exerçant à l'hôpital.

Désormais, les praticiens hospitaliers pourront prescrire de la méthadone aux toxicomanes séjournant en milieu hospitalier ou consultant un service hospitalier ; de même, il sera possible d'envisager un traitement à la méthadone pour un patient incarcéré.

(10.12.01 – Réunion n°28)

*La circulaire DGS/DHOS ainsi que le nouveau RCP de la méthadone ont pris effet le 30 janvier 2002.*

### **PMMA (para methoxyméthamphétamine) : mesure de contrôle**

En 2000, les autorités autrichiennes et danoises ont effectués des saisies d'une nouvelle drogue de synthèse, le PMMA (para methoxyméthamphétamine). Des données relatives à son potentiel d'abus et de dépendance ainsi que sa toxicité ont été présentées à Lisbonne le 29 octobre dernier par un expert français (CEIP de Grenoble) afin que des mesures de contrôle soient proposées au niveau européen. Un groupe de travail sur le PMMA a d'ailleurs été créé.

La PMMA a des effets stimulants et sérotoninergiques marqués ainsi que des effets cardiovasculaires. Elle est convulsivante et provoque des hyperthermies. Sa toxicité est démontrée chez l'animal et est proche de celle de la PMA. De plus, des décès ont été répertoriés chez l'homme. Elle a un potentiel de dépendance qui est proche du MBDB et du MDMA. L'existence d'un trafic illicite est objectivée par de nombreuses saisies de comprimés ainsi que par le dément élément de laboratoires clandestins.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a proposé le 18 octobre 2001 l'inscription de la PMMA sur la liste des stupéfiants. L'arrêté est en cours de publication au journal officiel.

(10.12.01 – Réunion n°28)

### **Commission des stupéfiants de l'ONU : projets de résolutions**

L'unité stupéfiants et psychotropes a participé à la réunion de la Commission des stupéfiants de l'ONU à Vienne au mois de mars 2001 et a proposé deux projets de résolution.

- Le premier projet de résolution tendait à favoriser le transport par les particuliers de leurs traitements médicamenteux à base de stupéfiants ou de psychotropes. Cette proposition invitait l'ONU à établir une directive applicable aux voyageurs.

Actuellement, les particuliers sous traitement sont régis selon des règles différentes selon leur lieu de destination :

- si l'État dans lequel voyage la personne sous traitement relève des Accords de Schengen, une autorisation est délivrée par la DDASS du prescripteur.
- si le pays n'a pas signé les Accords Schengen, le patient doit faire une demande à l'Afssaps afin d'obtenir une attestation de transport de son traitement.

- Le second projet de résolution présenté par la France visait à favoriser les échanges d'informations sur la pharmacodépendance. Ce projet fait suite aux conclusions du Conseil de l'Union européenne adoptées le 22 décembre 2000 sur la mise en réseau des informations sur les tendances émergentes en matière de drogues et de risques associés.

La France fait figure de pionnière s'agissant de son système national d'évaluation de la pharmacodépendance.

Au niveau européen, l'évaluation de la pharmacodépendance est actuellement assez peu avancée.

(09.04.01 – Réunion n°21)

*Suite : les deux projets de résolutions proposés par la France ont été adoptés.*

*Les principes directeurs internationaux concernant les dispositions réglementaires nationales applicables aux voyageurs sous traitement par des substances placées sous contrôle international vont être publiés cette année par le Programme des Nations Unies pour le contrôle international des drogues. Ils seront ainsi appliqués par l'ensemble des États Parties aux Conventions internationales de 1961 sur les stupéfiants et de 1971 sur les psychotropes.*

*L'adoption de la résolution sur la promotion de l'échange d'informations sur les nouveaux comportements d'usage de drogues et sur les produits consommés va permettre l'élaboration de directives applicables au recueil de cas d'abus et de pharmacodépendance sous l'égide de l'OMS et du PNUCID. Ainsi les États seront sensibilisés et impliqués dans l'organisation d'un système d'évaluation de la pharmacodépendance où l'industrie pharmaceutique sera associée. Ce système sera décliné au niveau national, régional et international.*

## **> Pharmacovigilance**

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain.

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

**Fébarbamate, difébarbamate, phénobarbital (ATRIUM® 300 mg) : retrait**  
*(Dossier traité en collaboration avec le département accidents)*

Le phénobarbital est utilisé dans des produits antitussifs, comme sédatif. Des cas de toxicité cutanée parfois graves (LYELL, STEVENS JOHNSON) ont été signalés.

Afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque, le dossier du phénobarbital a été examiné par une Commission nationale extraordinaire (Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché + Commission nationale de Pharmacovigilance). Suite à cette réévaluation, le retrait des spécialités contenant du phénobarbital utilisés comme sédatifs dans les produits antitussifs a été décidé en raison du risque de toxicité cutanée et d'une efficacité non démontrée.

Les pharmaciens d'officine ont interrogé l'unité accidents pour savoir si des mesures avaient été prises concernant les préparations magistrales contenant du phénobarbital à visée sédatrice.

La DEMEB travaille actuellement sur cette mesure.

L'ATRIUM<sup>®</sup> 300 mg est un anxiolytique, associant du phénobarbital à deux carbamates, indiqué dans le sevrage alcoolique avec une durée maximale de prescription de quatre semaines. Plusieurs cas d'hépatites fulminantes ont été rapportés ce qui a motivé le réexamen du rapport bénéfice/risque de cette spécialité par la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Comme celui-ci a été estimé défavorable, l'Afssaps a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ATRIUM<sup>®</sup> 300 mg pour des raisons de santé publique.

Afin d'organiser l'arrêt des traitements dans les meilleures conditions, il a été convenu entre l'Afssaps et le laboratoire exploitant de ne procéder au retrait effectif que le mercredi 14 mars 2001 alors que l'AMM a été suspendue le 2 février 2001.

(06.02.01 – Réunion n°19) - (12.03.01 – Réunion n°20) - (28.05.01 – Réunion n°22)

### **COLOTIUM : contamination**

*(Dossier traité en collaboration avec la biovigilance, contrôle du marché)*

L'Afssaps a été informée d'un cas grave d'appendicite mycosique compliquée d'un abcès sous-hépatique rapportée chez une enfant de 9 ans atteinte de leucémie, ayant reçu un complément alimentaire dénommé Colotium, prescrit par un homéopathe.

Ce complément alimentaire, vendu exclusivement sur Internet ou par correspondance par les sociétés Sofibio et Biomed, est composé de bactéries lactiques actives et stabilisées.

La mise en culture de gélules de Colotium a mis en évidence une contamination importante de ces gélules par *Aspergillus flavus* et par des mucorales de type *Absidia corymbifera*. Une mucor mycose invasive a également été retrouvée au niveau de prélèvement anatomo-pathologique de l'enfant.

L'Afssaps souhaite attirer l'attention des professionnels de santé sur l'existence de réseaux de vente par correspondance de compléments alimentaires dont la qualité et la sécurité d'emploi sont inconnues. Ces produits sont susceptibles de comporter un risque pour la santé de patients, particulièrement les patients immuno-déprimés.

La DGCCRF a diligenté une inspection chez le fabricant localisé à Cholet. Cette inspection a permis de déterminer que le complément n'était pas fabriqué dans cette ville mais dans le nord de la France : une nouvelle inspection est prévue.

La publicité pour le Colotium a été interdite, mais le produit reste autorisé en alimentation animale (ce produit est d'ailleurs enregistré en tant qu'alimentation animale).

(17.09.01 – Réunion n°25) - (08.10.01 – Réunion n°26)

### **Dropéridol (DROLEPTAN<sup>â</sup>) : arrêt de commercialisation**

*(Dossier traité en collaboration avec le département accidents)*

Les laboratoires Janssen-Cilag ont décidé d'arrêter la commercialisation, au plan international, de la spécialité DROLEPTAN<sup>®</sup> après que les britanniques aient revu le dossier et demandé le retrait de ce médicament.

Le DROLEPTAN<sup>®</sup> est un neuroleptique sédatif et antiémétisant préconisé dans les états d'agitation au cours de psychoses aiguës ou chroniques et dans les états d'agressivité.

Il est commercialisé sous forme de solution buvable à 20mg/ml ou sous forme de solution injectable (DROLEPTAN<sup>®</sup> IM solution injectable 5mg/2ml). Dès 1997, des mesures ont été prises en France à la suite d'une enquête de pharmacovigilance qui avait mis en évidence des cas de décès constatés lors de l'utilisation du DROLEPTAN<sup>®</sup> pour les états d'agitation ou d'agressivité.

Initialement, l'ensemble des spécialités DROLEPTAN<sup>®</sup> ne devait plus être disponible sur le marché à partir du 31 mars 2001.

L'Afssaps a envoyé un premier courrier notamment aux urgentistes afin de les informer que ce médicament ne serait plus disponible à partir du 1<sup>er</sup> avril et de préconiser une alternative thérapeutique pour les patients au long court.

Les prescripteurs ont souhaité maintenir la commercialisation et conserver l'utilisation du DROLEPTAN<sup>®</sup> injectable (seule spécialité actuellement disponible).

(09.04.01 – Réunion n°21)

### **Vaccins anti hépatite B et sclérose en plaque**

Deux études épidémiologiques ont été récemment publiées dans le New England Journal of Medicine. Ces études ne permettent toujours pas d'éliminer formellement une éventuelle association entre le vaccin et la survenue d'une poussée de sclérose en plaque.

(06.02.01 – Réunion n°19)

## **Acidose Lactique survenu au cours de la grossesse chez les patientes séropositifs par le VIH**

Des cas d'acidoses lactiques ont été rapportés chez les patientes enceintes traitées par les antirétroviraux (stavudine, didanosine) au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Dans la plupart des observations, l'acidose lactique était associée à une atteinte hépatique (stéatose hépatique, anomalies biologiques), une atteinte pancréatique (biologique ou clinique), une atteinte neuromusculaire (myalgie, augmentation de la CPK, rhabdomyolyse, paresthésies) ou une insuffisance rénale.

Quelques décès de mère et d'enfant sont survenus. Il a été décidé de modifier les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de ces 2 produits en indiquant que la prescription lors de la grossesse devait se faire de façon prudente.

L'Afssaps a envoyé un courrier d'information le 15 janvier 2001 aux coordinateurs des CISIH afin de recommander une surveillance clinique et biologique accrue chez les femmes enceintes traitées par analogues nucléosidiques et afin de leur rappeler le risque d'acidose lactique lors de tout traitement par analogues nucléosidiques.

(12.03.01-Réunion n°20)

## **Léflunomide (ARAVA<sup>®</sup>) et réactions hépatiques graves**

L'ARAVA<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte. Depuis septembre 1998, des cas d'atteintes hépatiques graves, parfois fatales, ont été notifiés : augmentation des enzymes hépatiques, cholestase, hépatite, ictère, cirrhose, hépatite fulminante et nécrose hépatique aiguë.

Ces réactions sont survenues dans les 6 premiers mois de traitement.

Les données concernant ces cas indiquent que les précautions d'emploi et les contre-indications de l'ARAVA<sup>®</sup> ne sont pas systématiquement respectées. En effet, dans 83% des cas, des médicaments réputés hépatotoxiques ont été co-prescrits (AINS, méthotrexate). Certains patients traités par ARAVA<sup>®</sup> présentaient une atteinte hépatique préalable contre-indiquant sa prescription.

Compte tenu de ces données, le résumé des caractéristiques du produit a été modifié.

Le 13 mars 2001, une lettre d'information aux prescripteurs reprenant des recommandations de surveillance a été adressée aux professionnels de santé concernés (rhumatologues hospitaliers et libéraux, médecins internistes hospitaliers, hépatologues hospitaliers et pharmaciens hospitaliers et d'officine).

(12.03.01-Réunion n°20)

### **Cérvastatine (STALTOR<sup>®</sup>/ CHOLSTAT<sup>®</sup>) : augmentation du risque de rhabdomyolyse avec l'association gemfibrozil (LIPUR<sup>®</sup>)**

La cérvastatine est un inhibiteur de l'HMG CO-A reductase commercialisé par les laboratoires BAYER (STALTOR<sup>®</sup>) et FOURNIER (CHOLSTAT<sup>®</sup>). En France, la cérvastatine est commercialisée sous forme de comprimés dosés à 0,1, 0,3 et 0,4 mg. Ce médicament a été enregistré par une reconnaissance mutuelle (Etat Membre de référence : le Royaume-Uni). Elle est indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (types IIa et IIb) lorsqu'un régime adapté s'est avéré insuffisant.

Depuis juillet 2001, l'Afssaps avait renforcé la sécurité d'emploi de la cérvastatine en contre indiquant l'association cérvastatine/gemfibrozil<sup>3</sup> suite à l'évaluation des données de tolérance de la cérvastatine. Cette évaluation a confirmé que l'association des deux principes actifs entraîne une augmentation du risque de rhabdomyolyse dont l'incidence est rare lorsque la cérvastatine est utilisée seule. Cet effet n'est pas un effet indésirable inattendu. Le résumé des caractéristiques du produit a été modifié en urgence pour tenir compte de ces nouvelles informations. L'association cérvastatine et gemfibrozil est désormais contre indiquée. Une lettre d'information a été adressée le 10 juillet par les laboratoires Bayer et Fournier aux professionnels de santé.

59 décès avaient alors ont été comptabilisés par la maison mère Bayer. Il s'agit principalement de patients traités par le Staltor<sup>®</sup> 0,4 mg et 0,8 mg. Les spécialités de 0,8 mg avaient obtenu depuis un an l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis de depuis le mois de mai 2001 au Royaume-Uni.

En Europe, la cérvastatine est utilisée "par pallier" : le traitement débute par une faible dose et cette dose est augmentée progressivement en fonction de la tolérance et de l'efficacité.

Les rhabdomyolyses sont nombreuses : 1200 dont 700 aux États-Unis. 59 ont entraîné le décès des patients (dont 35 aux Etats-Unis). Ces résultats s'expliquent par une utilisation beaucoup plus fréquente et à plus forte dose aux Etats-Unis.

Le 8 août 2001, les laboratoires Bayer ont décidé unilatéralement d'arrêter la commercialisation du Staltor<sup>®</sup> et ont communiqué cette décision au directeur général de l'Agence le jour même de l'arrêt. Le directeur général de l'Afssaps a convoqué les représentants de laboratoires Bayer France afin de comprendre les motifs de ce retrait unilatéral.

L'Agence a donc décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché des spécialités Staltor<sup>®</sup> et Cholstat<sup>®</sup>. Cette mesure est effective depuis le 9 août.

L'ensemble de statines est en cours d'évaluation par le groupe européen de pharmacovigilance. Les communiqués de presses sont disponibles sur le site Internet de l'Agence.

(16.07.01 – Réunion n°24) (17.09.01 – Réunion n°25)

---

<sup>3</sup> Indiqué dans le traitement de l'hypercholestérolémie et le traitement de l'hypertriglycéridémie endogène de l'adulte

### **Spécialités à base de phénylpropanolamine : prescription obligatoire et non renouvelable**

La phénylpropanolamine (PPA) est un agent sympathomimétique vasoconstricteur indiqué en France pour ses propriétés "décongestionnantes" des voies aériennes supérieures.

Elle est présente dans une quinzaine de spécialités pharmaceutiques.

A l'issue de la réévaluation dans l'indication décongestionnant nasal, la Commission nationale de pharmacovigilance et la Commission d'autorisation de mise sur le marché ont considéré que le bénéfice de la PPA est mineur au regard du risque très faible mais grave d'accident vasculaire cérébral hémorragique.

En conséquence, l'Agence a décidé, après avis de la Commission d'autorisation de mise sur le marché le 12 juillet 2001, que la délivrance de spécialités à base de phénylpropanolamine disponibles en France sera dorénavant soumise à prescription obligatoire et non renouvelable (liste I). Ces produits étaient, jusqu'alors, disponibles en pharmacie sans prescription médicale. Cette nouvelle mesure entrera en vigueur avant la fin du mois de juillet.

Le produit restera avec son ancien conditionnement jusqu'au 10 septembre 2001. Après cette date, seul le nouveau conditionnement devra être sur le marché. Un courrier sera adressé au pharmaciens et aux médecins pour leur expliquer que le retrait interviendra le 10 septembre.

(16.07.01 – Réunion n°24)

### **Rofecoxib (VIOXX®) et celecoxib (CELEBREX®) : risque d'événements cardio-vasculaires**

Le VIOXX® (laboratoires MSD) et le CELEBREX® (laboratoires Pharmacia et Pfizer) sont des médicaments anti-inflammatoires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché sur le marché européen.

Suite à une récente étude américaine (publiée dans le Journal of the American Medical Association – JAMA – du 22 août 2001) qui sous-entend une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires chez les patients traités par VIOXX® ou CELEBREX®, l'Agence a souhaité apporter quelques précisions dans un communiqué de presse :

- cette publication sur la tolérance cardio-vasculaire des COX-2 ne contient pas de données nouvelles mais une analyse et une interprétation d'études déjà disponibles ;
- l'utilisation de ces produits doit se faire dans le respect des indications et précautions d'emploi de l'autorisation de mise sur le marché ;
- il rappelle par ailleurs que ces produits n'ont pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire.

(17.09.01 – Réunion n°25)

## Levofloxacin (TAVANIC®) et tendinopathies

Cette fluoroquinolone est commercialisée en France depuis septembre 2000. Ce médicament a fait l'objet d'une enquête notamment en raison d'un nombre important de cas de tendinopathies et de ruptures tendineuses.

Il ressort de l'enquête que les notifications concernent essentiellement les patients âgés de plus de 65 ans et/ou traités par corticoïde. Une modification du RCP visant à renforcer l'information relative au risque de survenue de tendinopathie a été effectuée et a fait l'objet d'une information auprès des professionnels de santé.

Par ailleurs, les autorités sanitaires belges s'inquiètent également de ce taux de notification important. Une évaluation est actuellement en cours au niveau européen.

(08.10.01 – Réunion n°26)

## Fluorescéine et choc

La fluorescéine est un agent colorant indiqué dans l'angiographie rétinienne. Deux spécialités à base de fluorescéine sont commercialisées en France par les laboratoires CIBA VISION : Fluorescéine sodique Faure 10 pour cent® et Fluorescéine sodique Faure 20 pour cent®.

Suite à la survenue d'accidents graves à type de chocs anaphylactiques (parfois mortel) au décours de l'injection de fluorescéine 10 et 20 % en 1995, une enquête de pharmacovigilance avait conduit à modifier le RCP (renforcement des mises en garde et précautions d'emploi) et à renforcer l'information des prescripteurs (lettre d'information aux ophtalmologistes).

En mai dernier, cette enquête a été rouverte à la suite de la notification de 4 nouveaux "chocs" survenus après l'administration de fluorescéine à 20%.

Entre 1996 et juin 2001, ont été notifiés à l'Afssaps 29 cas avec la fluorescéine 10% (dont 10 cas graves) et 15 cas avec la fluorescéine 20% (dont 13 cas graves).

(08.10.01 – Réunion n°26)

*Après avis de la Commission nationale de pharmacovigilance et du Groupe de travail ad hoc constitué d'experts ophtalmologistes, la Commission d'AMM a décidé le retrait de l'AMM de la Fluoresceine 20% en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable du produit.*

*Par ailleurs le RCP de la Fluoresceine 10% a été renforcé au niveau de la section des effets indésirables et des mises en garde et précautions d'emploi et il est prévu l'envoi d'une lettre d'information destinés aux ophtalmologistes et diabétologues afin de leur rappeler les risques pouvant être liés à l'injection de fluoresceine et la nécessité de garder sous surveillance médicale les patients.*

## **Époétine alpha (EPREX®) et érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoétine**

EPREX® est une érythropoïétine commercialisée en France par les laboratoires Janssen-Cilag. Elle est indiquée dans le traitement de l'anémie de l'insuffisant rénal chronique, l'anémie des patients présentant des tumeurs solides traitées par chimiothérapie, les dons de sang autologues, et la chirurgie orthopédique majeure programmée.

EPREX® a fait l'objet d'une alerte au niveau communautaire. Au 15 septembre 2001, 40 cas d'érythroblastopénie confirmés ou suspectés avaient été signalés avec EPREX®. Tous ces cas concernaient des insuffisants rénaux chroniques qui après une bonne réponse thérapeutique d'une durée variable (3 mois à plus de 4 ans), présentaient brutalement un échappement thérapeutique avec apparition d'une érythroblastopénie liée à la production d'anticorps anti-érythropoïétine. Les patients ne répondaient pas aux autres érythropoïétines et malgré l'arrêt du traitement, devenaient transfusion dépendants dans la plupart des cas.

En raison de ces données, les rubriques "mises en garde et précautions particulières d'emploi" et "effets indésirables" ont été modifiés en novembre 2001 par une procédure de "restriction urgente". Une lettre d'information aux prescripteurs a été envoyée aux médecins et un communiqué de presse a été publié sur le site de l'Agence

(10.12.01 – Réunion n°28)

*L'enquête se poursuit au niveau européen pour l'ensemble des érythropoïétines.*

## **Isotrétinoïne (ROACCUTANE®) et grossesse**

Le ROACCUTANE® est utilisé depuis longtemps dans le traitement de l'acné sévère. Ce traitement doit être très strictement encadré chez la femme car il s'agit d'un médicament tératogène qui provoque des malformations lorsqu'il est utilisé lors du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Il est donc essentiel d'éviter les grossesses lorsque le produit est utilisé.

Or, deux récentes enquêtes de pharmacovigilance ont montré qu'un certain nombre de grossesse survenait toujours au cours des traitements par ROACCUTANE®. Suite à ces résultats, les règles de prescription et de délivrance du ROACCUTANE® ont été renforcées : la durée de prescription est limitée à un mois (arrêté du 17 juillet 2001) et un test de grossesse doit désormais être fait tous les mois (auparavant, il devait être effectué tous les deux mois). La date du premier test de grossesse doit être fait dès le 2<sup>ème</sup>/3<sup>ème</sup> jour du cycle menstruel.

Les pharmaciens ne doivent pas délivrer les spécialités pharmaceutiques si le test de grossesse dont la date est mentionnée sur l'ordonnance date de plus de 7 jours.

L'information au prescripteur a été renforcée par l'envoi d'un courrier du laboratoire et d'un communiqué de presse de l'Afssaps le 8 mars 2002.

(10.12.01 – Réunion n°28)

## ➤ Réactovigilance

La réactovigilance consiste à recueillir et à évaluer les dysfonctionnements, défaillances ou altérations des caractéristiques et/ou des performances des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, après leur mise sur le marché.

Au cours de l'année 2001, l'unité de réactovigilance a mis l'accent sur son activité réglementaire qui a été assez dense avec l'élaboration du pré-projet de décret relatif à la réactovigilance.

### **Transposition de la directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro***

L'ordonnance n°2001-198 du 1<sup>er</sup> mars 2001 (JORF 3/3/01) relative à la transposition de la directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* a inclus dans le code de la santé publique au livre II de la cinquième partie un titre II intitulé "*dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*" qui comporte un chapitre Ier intitulé "*régime juridique des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro*" et un chapitre II intitulé "*mesures de vigilance*".

Le projet de décret relatif à la réactovigilance devrait dans les prochains mois être examiné par le Conseil d'Etat.

(08.10.01 – Réunion n°26)

### **Recommandations sur les tests utilisés pour le dosage des D. Dimères**

Les derniers résultats du Contrôle National de Qualité portant sur le dosage des D-dimères ont mis en évidence la nécessité d'une mise au point sur les indications et limites des différents tests actuellement disponibles sur le marché.

La principale indication du dosage des D-dimères est l'exclusion, en cas de résultat négatif, d'une maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) récente. Pour utiliser ce dosage comme test de dépistage, il faut une sensibilité proche de 100%, ce qui n'est pas le cas de la plupart des tests au latex manuels. Ceux-ci restent par contre utilisables pour établir un diagnostic positif de CIVD. Il y a donc nécessité de mettre en œuvre un réactif adapté au motif de la prescription de la recherche ou du dosage des D-dimères.

(06.02.01 – Réunion n°19)

## Réactifs pour sérologie des hépatites B et C

Deux signalements effectués par l'EfG ont été transmis par la biovigilance.

- Le premier faisait état d'une sérologie Ac anti-HCV discordante (Hépatite C) sur les prélèvements d'un donneur d'organes décédé (3 réactifs donnant des résultats faiblement positifs et 3 autres donnant des résultats négatifs). En l'absence de données complémentaires accessibles, il est difficile de trancher sur l'état immunitaire réel du donneur vis à vis de l'hépatite C.

- Le second rapportait un résultat faussement négatif avec le réactif Access Ac anti-HBc (hépatite B) chez un donneur pour banque de tissus. Le fabricant interrogé par l'Afssaps sur cette défaillance a répondu n'avoir aucune réclamation de ce type au niveau mondial sur les lots en cause ni sur aucun autre lot de ce produit. La sensibilité du réactif (99,3 %) annoncée par le fabricant dans le dossier d'enregistrement ne semble donc pas remise en cause.

A l'occasion de ces deux incidents, l'EfG a renouvelé sa demande de voir enregistrer par l'Agence des réactifs spécialement étudiés et garantis pour l'utilisation chez les donneurs d'organes.

La question a été posée à la Commission Consultative d'Enregistrement des Réactifs qui va réfléchir grâce à un groupe de travail, aux différentes adaptations à proposer pour fiabiliser autant que possible les résultats biologiques dans ce contexte (amélioration des procédures du temps pré-analytique, études complémentaires....)

(12.03.01 – Réunion n°20)

## Dosage de la Carbamazépine (TÉGRÉTOL<sup>®</sup>)

Un signalement d'un biologiste a fait état de résultats très différents (jusqu'à un facteur 2) pour le dosage de la carbamazépine (TÉGRÉTOL<sup>®</sup>) avec 2 réactifs différents chez plusieurs patients, alors même que les zones thérapeutique et toxique indiquées dans chacune des notices sont identiques.

Ce phénomène qui semble indépendant des lots utilisés, pourrait s'expliquer par la détermination quantitative par l'un des deux réactifs de la totalité de la carbamazépine -10, 11-époxyde, métabolite actif de la carbamazépine, alors que le second réactif ne prend en compte qu'une partie de ce métabolite.

Avant de proposer un quelconque ajustement des réactifs, il convient de savoir quelle est la technique utilisée pour établir les zones thérapeutique et toxique et quelle quantité de métabolite actif est dosée. Une enquête est en cours auprès de Novartis Pharma sur ce point.

(09.04.01 – Réunion n°21)

### **Access HBs – AB II de BECKMAN : sensibilité insuffisante du réactif**

Suite au signalement par un biologiste de deux résultats faussement négatifs en Ac anti-HBs obtenus avec le réactif Access HBs AB II de la société Beckman, les travaux conduits conjointement par l'Agence et le fournisseur ont permis d'objectiver une sensibilité insuffisante du réactif pour être utilisé dans un contexte post vaccinal.

En conséquence, la société Beckman propose d'arrêter la commercialisation de ce réactif dans l'ensemble des pays européens.

(28.05.01 – Réunion n°22)

### **Monoslide test : défaut de stabilité**

Suite à un signalement du Contrôle National de Qualité portant sur un taux anormalement élevé de réponses faussement négatives lors de l'utilisation du réactif Monoslide test pour le dépistage des anticorps hétérophiles sur un échantillon de primo-infection à EBV, l'expertise menée par la société Bio Mérieux a mis en évidence un défaut de stabilité de ce réactif.

En conséquence, la société Bio Mérieux procède au retrait de trois lots de ce réactif et propose une réduction de la durée de stabilité du produit en attendant les résultats définitifs des études de stabilité en temps réel.

(16.07.01 – Réunion n°24)

### **Réactifs AURO. DEX VISUAL. ENS pneumallergènes et trophallergènes : retrait**

Suite au signalement par un biologiste de plusieurs résultats faussement négatifs obtenus avec le réactif Auro.Dex Visual.Ens pneumallergènes (test de dépistage des Ig E spécifiques intervenant dans les réactions allergiques), une expertise a été conduite dans un laboratoire indépendant. Cette étude a mis en évidence un important défaut de sensibilité de ce réactif par rapport aux performances indiquées dans le dossier d'évaluation de ce dispositif marqué CE.

En accord avec l'Agence, la société américaine Dexall a donc retiré ce réactif du marché français le 20 juillet 2001 ainsi que le réactif Auro.Dex Visual.Ens trophallergènes par mesure de précaution.

(17.09.01 – Réunion n°25)

## **Retrait de lots du réactif Vitros/cartouche de réactifs CA 19-9 de la société Ortho Clinical Diagnostics : défaut de performance**

La Société Ortho Clinical Diagnostics a informé l'Agence au mois de novembre 2001 d'un défaut de performance de deux lots de cartouches de réactif Vitros CA 19-9.

Ce réactif permet le dosage sur l'automate Vitros ECi du marqueur tumoral CA 19-9 utilisé dans les carcinomes pancréatiques et autres tumeurs gastro intestinales.

Suite au signalement d'un biologiste, la Société Ortho a mis en évidence une surestimation moyenne des résultats de l'ordre de 40 % avec ces deux lots, non décelable par les contrôles de qualité internes utilisés par les biologistes.

La Société Ortho a adressé à l'Agence un projet de courrier à l'attention des utilisateurs leur proposant d'ajuster les résultats en modifiant la courbe de calibration à l'aide d'une équation du 1<sup>er</sup> degré.

L'ensemble des données justificatives ont été soumises à expertise externe dont les conclusions, en défaveur du protocole proposé, ont été présentées à l'industriel.

Il a donc été décidé, en concertation avec l'industriel, de procéder au retrait des deux lots défectueux et de demander aux biologistes de vérifier sur sérothèque les résultats antérieurs.

(10.12.01 – Réunion n°28)

## **➤ La diffusion d'information via le site Internet**

Un des objectifs du Comité est de garantir la transmission d'une information pertinente dans des délais courts. Cette information et ce retour d'information à l'ensemble des partenaires du réseau de vigilances est une étape indispensable des vigilances sanitaires. Internet est un des moyens qui peut faciliter la réalisation de cet objectif

## **Les vigilances et le site Internet de l'Afssaps**

Le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) a été créé en décembre 1998. Il contribuait alors à répondre aux missions de l'Agence du médicament. Il est apparu nécessaire de le modifier pour mieux répondre aux nouvelles missions de l'Afssaps notamment celles sur les vigilances.

Les objectifs actuels du site sont :

1. Fournir aux professionnels de santé, aux usagers, aux industriels, une information de référence sur les produits de santé ;

2. Diffuser les alertes de sécurité sanitaire de l'Afssaps ;
3. Contribuer à la promotion du bon usage des produits de santé ;
4. Simplifier les démarches des professionnels de santé, des industriels dans leurs relations avec l'établissement (guides de remplissage des dossiers et formulaires de déclaration, de demandes d'autorisation).

Pour piloter cette mission, une cellule Internet a été créée en 2001, elle est placée à la direction générale. Cette cellule est composée d'un coordonnateur (Laurent FLEURY), de deux Web masters (Myriam CHARPENTIER et Bahram NARAGHI) et d'une secrétaire à temps partiel (Catherine LEROY).

La première série de modifications du site s'est traduite par la création en avril 2001 de trois nouvelles rubriques :

- Une rubrique "*nouveauté*" où les dernières informations sont classées par ordre chronologique ;
- La création d'une rubrique "*sécurité sanitaire et vigilances*". La création de cette rubrique s'avérait nécessaire en raison du développement et de l'importance croissante des vigilances ;
- Une rubrique relative aux "*archives du site*".

Un moteur de recherche a également été mis en place en 2001, il simplifie la recherche transversale de documents.

Quelques exemples de dossiers et documents concernant les vigilances et la sécurité sanitaire mis sur le site en 2001 :

- Les fiches thérapeutiques du Plan BIOTOX ;
- Le rapport sur la DHEA ;
- Les alertes des vigilances sur les différents produits de santé ;
- Résultats de la réévaluation du service médical rendu des 4500 spécialités pharmaceutiques en juin 2001 ;
- Dossier iatrogénie des antivitamines K ;
- Dossier sur le risque ESB et les dispositifs médicaux ;
- Dossier sur la sécurité des produits sanguins face au risque ESB ;
- Dossier sur les contraceptifs de troisième génération ;
- Les bulletins des vigilances ;
- Rubrique matériovigilance.

## **En terme de bilan :**

Le nombre de visiteurs du site Internet est en constante augmentation depuis 1998. Il a été multiplié par 5 durant ces deux dernières années, avec en décembre 2001 une moyenne de 3000 visiteurs par jour.

Pour les alertes de sécurité sanitaire ont été diffusé sur le site Internet en 2001 :

- 95 Retraits ou suspensions de lots ;
- 17 Retraits ou suspensions de produits ;
- 24 Informations recommandations ;

*(Voir annexes)*

Sur les différents produits de santé

- Une dizaine de lettres aux prescripteurs ont été publiées sur le site Internet ;
- Chacune de ces alertes à été consulte en moyenne 1200 fois (min 800 - max 2800) ;
- Les bulletins des vigilances sont téléchargés entre 1500 et 2300 fois chacun.

*(06.02.01 – Réunion n° 19) - (12.03.01 – Réunion n°20)*

## ➤ *Veille toxicologique*

La veille toxicologique consiste en une surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit de santé afin de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information.

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

### **Huiles essentielles : dossier "oreillers"**

Le directeur général de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) a adressé au directeur général de l'Afssaps un courrier daté du 19 mars 2001, sollicitant une évaluation d'oreillers aux huiles essentielles.

Cette société, qui commercialisait un oreiller antitabac (oreiller contenant un petit sac de billes imbibées d'huile essentielle de sassafras), avait déjà fait l'objet d'une interdiction de publicité prononcée par l'Afssaps le 11 avril 2000.

Au début de l'année 2001 (le 9 janvier et 8 mars 2001), la DGCCRF a diligenté de nouvelles enquêtes au cours desquelles les enquêteurs ont constaté que la société Albatros :

1. continue de commercialiser l'oreiller antitabac sous une nouvelle dénomination "**oreiller sevrage tabagique**" et avec une nouvelle présentation.

Or, en mai 2000, un projet proche de cette nouvelle présentation avait déjà été soumis à l'Afssaps qui avait conclu que les allégations "*le sevrage tabagique, aide au sevrage tabagique durant votre sommeil*" étaient inacceptables en l'absence de toutes études cliniques.

Malgré les remarques de l'Afssaps, les services d'inspections de la DGCCRF ont constaté que ces mentions figuraient sur les encarts des oreillers actuellement commercialisés.

En outre, certains signes et mentions figurent sur l'emballage du produit ou des documents l'accompagnant alors qu'ils n'apparaissent pas dans le projet transmis à l'Agence :

- recommandé comme antidote naturel du tabac autour d'une croix verte sur fond blanc,
- les molécules odoriférantes de l'huile essentielle agissant favorablement sur les fonctions organiques, augmentent la résistance aux maladies, facilitent la détente, le dynamisme, l'harmonie cellulaire, facteurs de santé et de joie de vivre,
- la marque "Albatros médical".

## 2. a élargi sa gamme en commercialisant :

### ↳ 5 nouveaux oreillers aux huiles essentielles :

- l'oreiller pour mieux dormir (huile essentielle de marjolaine) ;
- l'oreiller pour se ressourcer (huile essentielle d'ylang-ylang) ;
- l'oreiller pour mieux respirer (huile essentielle d'eucalyptus) ;
- l'oreiller antitabac (huile essentielle de sassafras) ;
- l'oreiller pour retrouver la forme (huile essentielle de romarin) ;
- l'oreiller pour régénérer (huile essentielle de pin sylvestre).

### ↳ 3 pour les bébés :

- l'oreiller pour bébé bien dormir (huile essentielle d'orange douce) ;
- l'oreiller pour bébé bien respirer (huile essentielle d'eucalyptus Globulus) ;
- l'inclinateur anti-régurgitation (huile essentielle d'eucalyptus Globulus).

En raison de ces nouveaux éléments, la DGCCRF a de nouveau saisi l'Afssaps afin qu'elle examine le dossier.

Ces huiles essentielles étant très volatiles, il est souligné qu'il est difficile de mesurer leur diffusion et donc d'apprécier leur potentielle toxicité.

(09.04.01 – Réunion n°21) - (08.10.01 – Réunion n°26)

## **DHEA**

*(Dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance)*

Le groupe d'experts pré-clinique, consulté avant la mise en place d'un essai clinique dans les lipodystrophies dans le VIH, a émis un avis défavorable en l'absence de pré-requis habituellement exigés (à savoir des études de génotoxicité, de pharmacologie de sécurité, la

justification pharmacodynamique de l'essai et de la dose (200 mg/j) alors que les essais cliniques réalisés l'ont été à des doses de 50 mg/j).

En outre, des études à long terme mériteraient d'être réalisées telles que des études de toxicité chronique d'une durée couvrant la durée de l'essai et d'une étude de toxicité génomique pour tenter d'élucider le mécanisme de l'hépatocarcinogénicité observés chez les rongeurs et la truite.

(28.05.01 – Réunion n°22)

### **Plantes chinoises : Aristoloches et homéopathie**

*(Dossier traité en collaboration avec pharmacovigilance/inspection/contrôle du marché – voir page 9)*

Dans les années 1990, suite à la consommation de plantes chinoises, notamment, *Stephania Tetandra*, dans un but d'amaigrissement, des patients ont été atteints d'une insuffisance rénale terminale ( une centaine de cas en Belgique).

L'enquête avait permis de conclure à la substitution accidentelle de *Stephania tetandra* par l'*Aristolochia fangchi*, en raison de noms chinois très voisins. L'*Aristolochia fangchi* est une plante de la famille des *Aristolochiaceae*. La toxicité des Aristoloches est due aux acides aristolochiques. Chez l'animal ces substances sont cancérogènes et mutagènes.

Le décret d'interdiction de mai 1998 de ces plantes a été complété par un arrêté interdisant l'utilisation en homéopathie, de dilutions préparées à partir des plantes de la famille des *Aristolochiaceae*, inférieures ou égales à 12 CH.

Le laboratoire conteste ces dilutions élevées et propose lors d'un recours à l'AFSSAPS, de faire une étude de mutagenèse sur bactéries afin de définir l'innocuité des dilutions homéopathiques proposées.

(16.07.01 – Réunion n°24)

### **Hydrate de chloral : réévaluation du rapport bénéfice/risque**

*(Dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance)*

L'hydrate de chloral est utilisé depuis de nombreuses années en thérapeutique pour ses propriétés sédatives, hypnotiques et analgésiques.

Suite à de nouvelles données toxicologiques ayant confirmé son effet mutagène et cancérogène, l'AFSSAPS a réévalué le rapport bénéfice/risque et a révisé ses indications et ses conditions d'utilisation. Effectivement, si à ce jour aucune pathologie tumorale secondaire à son administration n'a été rapportée chez l'homme, ces résultats doivent imposer la prudence.

Le directeur général de l'Agence a adressé une lettre aux prescripteurs en septembre 2001 précisant les conditions d'utilisation de l'hydrate de chloral.

L'Agence a effectué le retrait de tous les lots de spécialités contenant de l'hydrate de chloral le 17 septembre 2001. Cependant son utilisation en administration unique chez l'enfant en prémédication lors d'examens radiologiques est autorisée (voir la lettre au prescripteur, disponible sur le site de l'Afssaps : <http://www.afssaps.sante.fr/>).

L'évaluation de ces mêmes études par le BfArM était plus rassurante.

(17.09.01 – Réunion n°25)

### **Suppléments nutritionnels**

*(Dossier traité en collaboration avec le contrôle du marché)*

Une société qui commercialise de nombreux compléments alimentaires dispose d'un catalogue de 250 produits (suppléments nutritionnels, vitamines, minéraux, acides aminés, phytonutriments, anti-oxydants et formulations spécifiques) présentés comme des médicaments.

Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens a saisi l'Afssaps de la vente de ces produits potentiellement dangereux tels que l'EDTA, le 5-hydroxytryptophane, l'acide tyro L- glutamique, la L-carnitine, la forskoline, les phytoestrogènes, etc.

Suite à une évaluation toxicologique, des mesures de police sanitaire ont été prises afin de suspendre les produits pouvant être qualifiés de médicaments par fonction et/ou pouvant présenter un risque pour la santé : 35 produits sont concernés.

(28.05.01 – Réunion n°22) - " (08.10.01 – Réunion n°26)

### **Aluminium : groupe de travail inter-Agences (Sujets transversaux interAgences)**

Une vague de polémiques sur la responsabilité de la toxicité insidieuse de l'aluminium dans de nouvelles pathologies (effets pulmonaires, activité foetotoxique et tératogène, maladie d'Alzheimer, effets immunotoxiques) alimente actuellement le débat scientifique. Ces controverses ont alerté les autorités sanitaires en raison des multiples usages de l'aluminium dans les produits de consommation courante et les produits de santé.

Au cours de l'année 2001, des réunions d'experts ont été mises en place entre les différentes agences de sécurité afin de faire le point sur cette situation et d'émettre des recommandations.

Trois groupes de travail ont ainsi été mis en place afin d'évaluer l'exposition des risques :

- "groupe InVS" : épidémiologie, analyse critique de toutes les études épidémiologiques publiées,
- "groupe Afssa" : apport en aluminium, alimentaire, environnement

- "groupe Afssaps" : toxicologie de l'aluminium. Sont notamment intéressés par cette question la veille toxicologique, la pharmacovigilance, la cosmétovigilance et la cellule épidémiologie.

L'Afssaps participe en outre au groupe d'épidémiologie. Il s'agit de faire la revue d'études épidémiologiques concernant l'aluminium et les produits de santé.

Au cours de cette année, ont été évalués par l'Afssaps, les conséquences des risques de contamination de l'aluminium dans les produits de santé (comme les antiacides, pansements gastriques, cosmétiques, dialyse, nutrition parentérale, cosmétiques, vaccins...).

De son côté, l'Afssa a évalué celles sur l'aluminium/ l'eau du robinet et l'eau embouteillée.

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a effectué une revue de toutes les études épidémiologiques sur l'aluminium et la maladie d'Alzheimer.

Le rapport sur les risques de contamination de l'aluminium doit en principe être remis à la Direction Générale de la Santé (DGS) d'ici fin 2002 pour être transmis au Conseil supérieur d'hygiène publique.

(06.02.01 – Réunion n°19) - (12.03.01 – Réunion n°20) - (19.11.01 – Réunion n°27)

### **Phtalates : risque de relargage et toxicité potentielle**

*(Dossier traité en collaboration avec pharmacovigilance, cosmétovigilance, matériovigilance et hémovigilance)*

Les phtalates sont utilisées comme plastifiants et entrent dans la composition des PVC souples. Leur risque de relargage et leur potentielle toxicité sont au cœur d'une préoccupation de santé publique. Suite à l'interdiction de l'utilisation de sept phtalates dans les jouets et articles de puériculture, une réunion conjointe Afssaps/Afssa/industriels s'est tenue en décembre 1999 à l'Agence afin d'identifier les intérêts, les risques respectifs et les possibilités de substitution des phtalates dans les dispositifs médicaux, les médicaments, les cosmétiques et les aliments. L'ensemble des informations plaide en faveur d'un faible danger et d'un risque marginal.

Une étude récente de tératogénicité du DEHP confirme les conclusions de l'étude préliminaire : les doses de relargage sont sans effet et le risque très faible.

(12.03.01 – Réunion n°20)

### **Éthers de Glycol : risques liés à leur exposition**

*(Dossier traité en collaboration avec pharmacovigilance, cosmétovigilance)*

Un groupe de réflexion sur la toxicité des éthers de glycol se réunit régulièrement à la Direction Générale de la Santé (DGS) afin d'examiner les *scenari* d'exposition quotidienne aux éthers de glycol et d'évaluer les marges d'exposition et doses toxiques de référence.

Plus précisément, il tend à situer les risques liés à l'utilisation des éthers de glycol dans un cadre domestique par rapport aux risques liés aux expositions environnementales.

Depuis les années 1970, l'usage des éthers de glycol connaît un réel essor industriel. Grâce à leur propriété de solubilité dans l'eau, ils constituent d'excellents solvants.

On les trouve notamment dans les produits à usage industriel (peinture aéronautique, vernissage métallique, fabrication de peintures...), domestique (colles, encres, diluants, produits d'entretien...), cosmétique (teintures pour cheveux...) et pharmaceutique (vaccins...).

L'Afssaps est chargée d'évaluer l'exposition quotidienne aux éthers de glycol pour les produits de santé, notamment les médicaments et les cosmétiques.

Effectivement, la plupart des produits cosmétiques en contiennent ainsi que quelques médicaments (gel œstrogène, vaccins, etc.).

Par exemple, le DEGEE ou Transcutol<sup>®</sup> est un des 2 éthers de glycol utilisé dans les spécialités pharmaceutiques. Il avait fait l'objet d'une évaluation par le groupe préclinique de l'Afssaps et par le Safety Working Party de l'EMEA. Un complément d'études avait été demandé pour expliquer son métabolisme et évaluer la reprotoxicologie. Deux études ont été soumises par le laboratoire concernant le profil métabolique et la fertilité. Les résultats ont été rassurants.

A également été évalué le risque pour la femme enceinte exposée aux résidus des éthers de glycol (peintures, pesticides...).

(16.07.01 – Réunion n°24) - (19.11.01 – Réunion n°27) – (10.12.01 – Réunion n°28)

### ➤ Département accidents

Une fonction de veille sanitaire est exercée sur la qualité des produits de santé. Elle est assurée par le département accidents.

**Ce département travaille en étroite collaboration avec l'ensemble des vigilances dans le cadre de cette veille**, mais aussi parce qu'il est également chargé de préparer les décisions de suspension ou de retrait des produits prises en application des articles L. 5312-1 à L. 5312-3 du code de la santé publique.

En 2001, le département accidents en collaboration avec d'autres vigilances a présenté au Comité les principaux retraits de lot qui sont intervenus et les principaux dossiers de vigilances.

## Retraits de lots

### Tiratricol (TRACANA<sup>®</sup> comprimé)

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance)*

Cette spécialité pharmaceutique est indiquée dans les situations nécessitant le freinage de la sécrétion de TSH, en particulier les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes et les cancers thyroïdiens différenciés. Le TRIACANA<sup>®</sup> est essentiellement prescrit hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'amaigrissement.

Elle est présentée sous la forme de comprimé à 0,350 mg.

Au cours de l'année 2001, la date de péremption du TRIACANA<sup>®</sup> est passée de 30 mois à 12 mois. Certains lots n'étant pas conforme à cette nouvelle réglementation, en accord avec l'Afssaps, les laboratoires l'APHAL ont décidé de procéder au retrait de tous les lots de cette spécialité (2 retraits : 07/02/01 et 12/04/01).

(06.02.01 – Réunion n°19) - (09.04.01 – Réunion n°21)

### FENFLURAMINE<sup>®</sup> : vente illicite

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance)*

Les médicaments à base de FENFLURAMINE<sup>®</sup> ont fait l'objet d'une mesure de suspension d'autorisation de mise sur le marché le 15 septembre 1997 en raison d'un profil de sécurité d'emploi défavorable (notamment survenue d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et atteinte des valves cardiaques). Depuis, cette spécialité n'est plus commercialisée. Or, au cours de cette année, l'Agence a été informée à plusieurs reprises de la commercialisation de ce produit.

Effectivement, au début de l'année 2001 à deux reprises, l'Agence a été informée de la commercialisation par des boutiques asiatiques de comprimés de FENFLURAMINE<sup>®</sup> (20 mg). D'après les informations transmises, seule une adresse est connue. Il s'agit d'un traiteur asiatique qui délivre ces produits à la demande, "derrière le comptoir" sous l'appellation d'homéopathie avec le conseil d'en prendre deux le matin et deux le soir. Le Directeur général de l'Afssaps a adressé une lettre d'information auprès de la DGCCRF et des services des douanes afin de les alerter de ces pratiques. Par ailleurs, le dossier a été transmis auprès du parquet compétent.

L'inspection des produits chimiques, d'autre part, a été informée en septembre dernier qu'une boutique asiatique vendait de la FENFLURAMINE<sup>®</sup> en provenance de Chine et Taï wan comme des produits homéopathiques. Le Procureur de la République a été saisi et la DGCCRF a été informée.

(12.03.01 – Réunion n°20) - (19.11.01 – Réunion n°27)

### **PRODILANTIN<sup>â</sup> (fosphénytoï ne)**

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance)*

Malgré un rappel de lot du PRODILANTIN<sup>®</sup>, cette spécialité pharmaceutique a été utilisée par un hôpital et a provoqué deux cas graves d'intoxication.

Récemment, un nouveau cas grave a été déclaré, car le retrait n'avait pas été fait dans l'hôpital. Les parents de la victime se sont constitués partie civile en portant plainte auprès du Procureur de la République compétent.

Une lettre signée conjointement par le directeur général de l'Afssaps et par le Président du Conseil de l'ordre des pharmaciens a été adressée en précisant que dès qu'un retrait de lot intervenait, le produit devait être retiré physiquement, non seulement dans la pharmacie de l'établissement de santé, mais aussi dans tous les autres services de l'établissement de santé.

(12.03.01 – Réunion n°20)

### **Retrait du lot 06701 de prothèses mammaires préremplies de gel de silicone**

*(dossier traité en collaboration avec la matériovigilance)*

Le 29 juin 2001, l'Agence a pour la première fois effectué un retrait de lot d'un dispositif médical. Le lot 06701 de prothèses mammaires préremplies de gel de silicone, référence IMGHC-TX, de la société POLY IMPLANTS PROTHESES a été retiré du marché, en raison d'une non-conformité des proportions des deux parties du gel de silicone par rapport aux spécifications techniques (du produit de remplissage).

Cependant, les éléments à disposition de l'Agence ne sont pas de nature à mettre en cause la sécurité des patientes auxquelles cette prothèse a été implantée.

(16.07.01 – Réunion n°24)

### **Prothèses mammaires des laboratoires EUROSILICONE**

*(dossier traité en collaboration avec la matériovigilance)*

Une inspection a permis de mettre en avant une pratique non conforme des laboratoires Eurosilicone : plusieurs de leurs prothèses faisaient l'objet de stérilisations multiples à l'oxyde éthylène.

Suite à cette nouvelle stérilisation, les laboratoires modifiaient la date de péremption (la précédente étant nullement tenue en compte).

Cette pratique n'est pas validée ; le dossier de marquage CE de ce dispositif médical ne prévoyait qu'une stérilisation unique. L'Afssaps a mis en demeure les laboratoires Eurosilicone.

L'Afssaps est face à deux possibilités :

- suspendre la mise sur le marché,
- et/ou retrait de l'ensemble des produits concernés.

En outre, le département accidents a saisi la DEDIM afin qu'elle évalue les conséquences de la restérilisation à l'oxyde d'éthylène sur les produits.

(08.10.01 – Réunion n°29)

### **Retrait des plantes de la famille des aristoloches et d'autres espèces contenant des acides aristolochiques utilisé en homéopathie (dilution inférieure à 12 CH)**

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance, veille toxicologique, contrôle du marché)*

Les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) ont été suspendues. L'organisation et les modalités des retraits sont en cours.

(16.07.01 – Réunion n°24)

### **Retrait de toutes les spécialités contenant de la phénylpropanolamine (PPA) dont le conditionnement ne correspond pas aux nouvelles conditions de prescription et de délivrance**

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance, voir page 42)*

Suite aux nouvelles conditions de délivrance et de prescription des spécialités à base de PPA les anciens conditionnements ont été retirés du marché le 10 septembre dernier. La PPA est un agent sympathomimétique vasoconstricteur indiqué en France pour ses propriétés décongestionnantes des voies aériennes supérieures.

À l'issue de la réévaluation dans l'indication de décongestionnant nasal, les Commissions nationale de pharmacovigilance et d'autorisation de mise sur le marché ont considéré que le bénéfice est mineur au regard du risque très grave d'accident vasculaire cérébral hémorragique. En conséquence, l'Afssaps a décidé que la délivrance des spécialités à base de PPA disponible en France serait désormais soumis à prescription obligatoire et non renouvelable. Jusqu'à présent ces produits étaient disponibles en pharmacie sans prescription médicale.

(17.09.01 – Réunion n°25)

### **Retrait de l'hydrate de chloral**

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance et la veille toxicologique)*

Le 17 septembre tous les lots de toutes les spécialités contenant de l'hydrate de chloral ont été retirés du marché.

Compte tenu des données confirmant l'effet mutagène et cancérigène chez l'animal, l'Agence a évalué le bénéfice attendu comme mineur au regard des risques éventuels encourus. Son utilisation en dose unique pour la prémédication de certains examens complémentaires chez l'enfant reste justifié en l'absence d'alternative disponible ou appropriée. Le directeur général de l'Afssaps a fait parvenir aux prescripteurs une lettre les informant sur l'utilisation de l'hydrate de chloral.

(17.09.01 – Réunion n°25)

### **Retrait des cosmétiques Valmont**

*(dossier traité en collaboration avec la cosmétovigilance)*

Suite à une inspection de routine (conjointe DRASS/DGCCRF), l'Afssaps a retiré du marché le 28 septembre 2001 trois produits cosmétiques CELLULAR RNA COMPLEX, COLLAGEN THYMUS PEPTIDE PENTAVITIN et UV BIOREPAIR sérum de la marque Valmont qui contenaient des extraits animaux interdits (thymus de veau, rate d'origine bovine). Ces cosmétiques sont distribués par CVL Cosmetics et vendus en instituts de beauté, parfumeries et pharmacies.

(08.10.01 – Réunion n°26)

*En complément du retrait effectué le 28 septembre 2001, les lots débutants par V8, V9, V0... et les lots VIN51 et V10199 du produit cosmétique HANDS TREATMENT de la marque Valmont (distribués par CVL cosmetics) ont été retirés du marché le 16 octobre 2001 car ils contenaient un extrait animal interdit (rreticusol, rate d'origine bovine). Les autres lots de ces produits ne sont pas concernés par le retrait.*

### **BADIANE (Anis étoilé)**

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance)*

L'Afssaps a été informée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (Afssa) de 54 cas de convulsions survenus aux Pays-Bas suite à la consommation de badiane (anis étoilé). La pharmacovigilance de l'Afssaps a retransmis l'information aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et aux centres antipoison (CAP). Suite à cette information, deux signalements de convulsions chez deux nourrissons après absorption d'une infusion de badiane tisane "Badiane de Chine" Vitaflore ont été signalés à deux centres régionaux de pharmacovigilance.

L'Agence a diligenté une inspection sur le site de production et chez le fournisseur de matières premières. L'analyse des échantillons prélevés par la direction des laboratoires et contrôles (DLC) de l'Agence a permis de montrer que la badiane de Chine (*illicium verum*) avait été mélangée avec de la Badiane du Japon (*illicium religiosum*) dont la toxicité est reconnue

(risque convulsif). Cette substitution s'explique en raison de la pénurie dont fait l'objet la badiane de Chine.

Suite aux résultats de ces premières investigations, les laboratoires DIÉTÉTIQUE et SANTÉ et les laboratoires MONOT, en accord avec l'Afssaps, ont procédé au retrait de 14 lots de 5 produits concernant de la Badiane de Chine (retrait du 19 novembre 2001) :

- BADIANE de CHINE VITAFLORE , boîte 80 g, lots 1051 et 1053 boîte 120 g, lot 1052 ;
- BOLDOFLORINE N 2, sachet-dose, lots 1001 et 1002 ;
- CALMIFLORINE sachet-dose, lot 1002 ;
- BADIANE EXTRANE N 3, boîte 50 g, lots 1047 - 1049 - 1050 et 1054 ;
- BADIANE EXTRANE sachet-dose, lots 1016 - 1017 - 1018 et 1019 .

Le 23 novembre 2001, le directeur général de l'Afssaps a pris une décision portant suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation, à des fins thérapeutiques chez l'homme de la badiane de Chine sous forme de plante pour tisane (vrac, sachet-dose) et sous forme de poudre mise en forme pharmaceutique destinée à la voie orale (JO n° 281 du 4 décembre 2001, page 19287).

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) a élargi l'enquête en conduisant des investigations chez des importateurs, grossistes et utilisateurs industriels qui utilisent la badiane en tant qu'épices ou aromates dans les produits alimentaires.

(19.11.01 – Réunion n°27) - (10.12.01 – Réunion n°28)

*La DGS a fait un communiqué de presse sur la "contamination de lots d'anis étoilé (badiane de Chine) et risque convulsif en date du 21 décembre 20001 ([www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)). Elle recommande également, dans l'attente d'investigations supplémentaires menées par la DGCCRF, aux consommateurs qui détiendraient de la badiane sous forme de préparation pour infusion, ou encore de mélanges d'épices aromatiques pour vin chaud de ne pas la consommer. Ce communiqué de presse recommande de ne pas consommer de badiane sous forme de mélanges pour infusion ou de vin chaud en raison des risques de falsification de la badiane de Chine (traditionnellement alimentaire) par la badiane du Japon (toxique pour le système nerveux central).*

*De son côté, la DGCCRF a également communiqué sur la Badiane (communiqué de presse du 11 janvier 2002 "alerte à la badiane du Japon). Dans ce communiqué de presse, la DGCCRF livre les résultats des analyses effectuées : elles ont confirmé la présence de badiane du Japon dans le "mélange vin chaud" à l'origine de deux cas de convulsion.*

*La DGCCRF demande aux consommateurs de détruire ou de rapporter sur le lieu de vente les produits signalés et identifiés comme ayant été fabriqué avec de la badiane du lot contaminé (communiqué de presse + tableau : [www.finances.gouv.fr](http://www.finances.gouv.fr)).*

## Autres dossiers

### Fiche de déclaration de défauts de qualité

Le département travaille actuellement sur une fiche de déclaration de "défauts de qualité".

Le département reçoit beaucoup de fiches de déclaration de matériovigilance ou de pharmacovigilance pour déclarer un accident ayant trait à la qualité du produit. Ces fiches ne sont pas adaptées à ce genre de déclaration. Il faudrait créer une fiche de déclaration des défauts de qualité.

Sur ces fiches, il faudrait notamment indiquer le produit ainsi que son numéro de lot et si le produit est toujours disponible.

Il a été proposé de réfléchir à une fiche commune de déclaration à toutes les vigilances.

(06.02.01 – Réunion n°19)

### Acide acétylsalicylique (CATALGINE<sup>®</sup>)

*(dossier traité en collaboration avec la pharmacovigilance)*

Suite à divers signalement d'une odeur de vinaigre émanant de la CATALGINE<sup>®</sup>, des réunions internes entre la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) et la Direction Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques (DEMEB) se sont tenues. La firme a été reçue à l'Agence afin d'exposer les solutions qu'elle préconisait.

À l'issue de cette réunion, le représentant de la firme s'est engagé à modifier le produit.

(12.03.01 – Réunion n°20)

### Signature d'une convention pour la diffusion des alertes relatives aux dispositifs médicaux entre l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, les syndicats des fabricants de dispositifs médicaux et France câble radio

Le 24 septembre 2001, une convention concernant la diffusion par télécopie des alertes relatives aux dispositifs médicaux vers les établissements de santé a été signée entre l'AFSSAPS, les syndicats des dispositifs médicaux et France câble radio.

Cette convention vise à organiser la diffusion des alertes par un système de télécopie. Il s'agit d'un large système de diffusion rapide de message.

Ce système d'alerte comportera trois fichiers. Selon les cas, le bordereau d'alerte pourra être diffusée :

- aux pharmaciens des établissements de santé (fichier du CNOP),
- ET/OU - aux directeurs des établissements de santé (fichier de la DHOS),
- ET/OU - aux correspondants locaux de matériovigilance (fichier Agence, en cours de remise à jour).

Ce système - réservé à l'alerte - devra être utilisé de manière ciblée en limitant le nombre de pages (normalement 1 page : le bordereau d'alerte) sous peine de le rendre inefficace.

Dans les cas d'une diffusion limitée et tracée, l'industriel pourra informer directement les destinataires. Parallèlement toutes les alertes seront sur le site Internet de l'Agence.

(16.07.01 – Réunion n°24) - (08.10.01 – Réunion n°26)

### **Test IMMUCOR : défauts de sensibilité**

Un signalement concernant des défauts de sensibilité des hématies test IMMUCOR pour le dépistage des anticorps Duffy A fabriqué aux États-Unis et diffusé par la France et la Belgique a été reçu le vendredi 30 mars 2001. Les États-Unis ont voulu retirer plusieurs lots pour défaut de dépistage. Le retrait n'a pas eu lieu car le réactif périmait le vendredi même.

Le département accidents a saisi l'unité d'hémovigilance et celle de réactovigilance afin de savoir s'il fallait contacter chaque patient individuellement ou faire un message global. Le problème se posait avec une certaine acuité s'agissant notamment de femmes enceintes suivies et de nouveau-nés.

Après discussions, il a été considéré que le risque d'accident était très faible et ne justifiait pas de message.

(09.04.01 – Réunion n°21)

## ⌘ Sujets transversaux présentés au cours de l'année 2001 ⌘

Outre, ces principales alertes en vigilances et autres faits marquants, quelques présentations sur des sujets transversaux ont pu être effectués lors de ces réunions.

### Toxicité du Glutaraldhédhyde

Le glutaraldhédhyde est un principe actif possédant de multiples activités ayant de nombreuses applications industrielles :

- C'est un microbicide pour le traitement des eaux de refroidissement industrielles ; un agent de réticulation des protéines et de composés polyhydroxyles.
- Il s'agit d'un constituant de préparations bactéricides, notamment pour la désinfection à froid des instruments médicaux. Il est ainsi utilisé dans la stérilisation des endoscopes, des valves cardiaques.
- Le glutaraldhédhyde n'est pas embryotoxique ni tératogène mais il possède un potentiel génotoxique assez équivoque. Des recherches ont montré que ce principe actif est parfois mutagène mais pas *in vivo*. Il n'est pas cancérigène sauf par voie inhalatrice (il donne des lésions au niveau de la sphère nasale).

Par contre il est cytotoxique, irritant et allergisant. Là où il y a des cellules de Langherans, il crée des ponts, ce qui explique son allergénocité.

Le glutaraldhédhyde est utilisé pour les implants mammaires. Les résidus au niveau des implants mammaires seraient de moins de 10 ppm. Mais peut-on se contenter de ces résultats ?

(17.09.01 – Réunion n°25)

## L'indemnisation de l'aléa thérapeutique

Le 5 septembre 2001, le projet de loi relatif aux droits des malades et à la qualité du système de santé, dit "loi de modernisation de la santé", présenté le ministre délégué à la santé, a été approuvé par le Conseil des Ministres. Cet ambitieux et volumineux projet s'inscrit dans le prolongement des réformes sanitaires déjà entreprises. La mise en place d'un système d'indemnisation des victimes d'accidents médicaux en l'absence de faute du praticien est sans aucun doute la principale innovation de ce projet. Cette question soulève depuis trois décennies de nombreuses controverses : une vingtaine de projets et de propositions de lois se sont succédées sans jamais déboucher sur un texte définitif.

Actuellement, les juridictions judiciaires et administratives ont des positions divergentes concernant l'indemnisation de l'aléa thérapeutique. Si les juridictions administratives ont évolué vers une responsabilité sans faute des médecins et ont admis l'indemnisation des victimes d'un aléa thérapeutique dans un nombre d'hypothèse limité et sous de strictes conditions (notamment, CA Lyon 21 décembre 1990, GOMEZ – technique nouvelle – ; l'acte à risque CE 9 avril 1993, Bianchi et CE 3 novembre 1997, Hôpital Joseph Imbert d'Arles – l'acte à risque – ), de son côté, la Cour de cassation le refuse : " La réparation des conséquences de l'aléa thérapeutique n'entre pas dans le champ des obligations dont le médecin est contractuellement tenu à l'égard son patient. " (voir notamment Cass. 1<sup>ère</sup> Civ. 8 novembre 2000 et 27 mars 2001).

**Cette proposition de loi, en incorporant un titre IV "Réparation des risques sanitaires" dans le livre I<sup>er</sup> de la I<sup>ère</sup> partie du code de la santé publique, va enfin clore le débat.**

Ce projet offre de nouveaux droits aux patients : toute personne s'estimant victime d'un dommage imputable à une activité de prévention, de diagnostic ou de soins a le droit d'être informée sur les circonstances et les causes de cet accident. Cette information lui est délivrée dans un délai assez bref (au plus tard dans les quinze jours suivant sa demande) et il a la faculté de se faire assister par une personne de son choix (médecin ou toute autre personne).

Ce patient, qui s'estime victime d'un dommage imputable à une activité de prévention, de diagnostic ou de soins, peut directement saisir la Commission régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales afin d'obtenir réparation de son préjudice. Cette saisine suspend les délais de prescription et de recours contentieux jusqu'au terme de la procédure. La Commission émettra un avis dans un délai de 6 mois sur les circonstances, les causes, la nature, l'étendue des

dommages et sur le régime d'indemnisation applicable : accident fautif ou aléa thérapeutique. Pour se déterminer, la Commission a la faculté de diligenter une expertise<sup>4</sup>.

♦ **Si la Commission régionale conclut à l'existence d'une responsabilité (faute du professionnel)**, l'assureur<sup>5</sup> de la personne considérée comme responsable devra faire une offre à la victime ou à ses ayants droit en cas de décès de celle-ci dans un délai de 4 mois à compter de la réception de l'avis de la Commission. L'acceptation de l'offre par la victime vaut transaction au sens de l'article 2044 du code civil et l'assureur doit verser l'indemnité dans un délai d'un mois (sous peine d'intérêt de retard).

En cas de silence, refus de l'assureur ou absence d'assurance, c'est l'Office National d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (établissement public créé par le projet) qui se substitue à l'assureur et procède comme le ferait celui-ci (cf. supra). Dès que la victime accepte l'offre, l'office est subrogé dans ses droits.

♦ **Si la commission régionale conclut à une absence de faute, la victime aura droit à indemnisation au titre de la solidarité nationale en cas d'aléa thérapeutique.** Le dommage résultant de l'aléa thérapeutique doit être directement imputable à une activité de prévention, de diagnostic ou de soins et avoir un caractère normal au regard de l'état de santé du patient et de l'évolution prévisible de celui-ci et doit remplir les critères de gravité (critère qui sera déterminé par un décret pris en Conseil d'Etat). Si la commission régionale estime que le dommage est indemnisable, l'Office National adresse à la victime, dans un délai de quatre mois, une offre d'indemnisation visant à la réparation intégrale des préjudices. En cas de décès de la victime, ses ayants droits peuvent demander l'indemnisation dans les mêmes conditions que leur auteur. L'acceptation de l'offre de l'office vaut transaction. Le paiement doit intervenir dans un délai d'un mois à compter de la réception par l'office de l'acceptation par la victime de son offre et l'office est subrogé dans les droits de la victime.

♦ **Si la commission conclut un partage entre responsabilité et aléa thérapeutique**, elle évalue dans son avis la quotité qu'elle estime due par l'Office Nationale. Les règles d'indemnisation suivent alors pour une partie les modalités prévues en cas de responsabilité et pour l'autre part celle fixée en cas d'aléa.

L'indemnisation de l'aléa thérapeutique constitue un renforcement des droits des patients. Il met enfin un terme à la divergence jurisprudentielle entre les juridictions administratives et les juridictions judiciaires : les victimes d'un aléa thérapeutique seront désormais sur un pied d'égalité. Cependant, quelques objections peuvent être soulevées, notamment :

- de nombreux points délicats dans le projet devront être organisés par décret ;

---

<sup>4</sup> Ce projet de loi crée une expertise spécifique en matière d'accidents médicaux (qualification particulière des experts ; expertise en principe collégiale, à titre d'exception un seul expert) ; l'expertise est contradictoire et gratuite pour les victimes (prise en charge par l'Office National)

<sup>5</sup> A noter, que le projet institue un mécanisme d'assurance responsabilité civile obligatoire pour tous les professionnels de santé exerçant à titre libéral, établissements et services de santé et tout autre organisme exerçant des activités individuelles de prévention, de diagnostic ou de soins.

- le préjudice économique n'est pas pris en considération ;
- les victimes passées de l'hépatite C sont exclues de ce dispositif. Cependant le projet de loi prévoit de faciliter leur recours judiciaire en inversant la charge de la preuve : les établissements devront prouver la transfusion ou de l'injection n'est pas à l'origine de la contamination.

(17.09.01 – Réunion n°25)

*Ce projet de loi a été promulgué le 4 mars 2002, il est devenu la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (publiée au JO du 5 mars 2002, page 4118 et suivantes).*

## Plan Biotox

Les principales idées forces du plan Biotox ont été présentées au groupe.

Suite à l'attentat du RER Saint-Michel à Paris, le Secrétariat Général de la Défense Nationale (SGDN) a mis en place en juillet 1995 un *'plan gouvernemental d'alerte de prévention en cas de menace d'actions terroristes'* plus connu du public sous le nom *"plan Vigipirate"*.

Ce plan envisage un éventail de plan spécifique approprié à certaines formes de menaces terroristes. Ainsi, le plan Piratox concerne les attentats commis au moyen de substances toxiques ou touchant des installations en produisant.

Un plan plus spécifique, dit *'plan Biotox'* a été mis en chantier à la fin de l'année 1999 pour lutter contre le risque biologique (virus, bactéries ou parasites pathogènes pour l'espèce humaine). Ce plan, jusqu'à lors classé *"confidentiel défense"*, rendu public le 5 octobre 2001 par le ministre délégué à la santé, comporte trois thèmes majeurs : la prévention, la surveillance et l'alerte ainsi que l'intervention en cas de crise.

- S'agissant du thème de la **prévention**, des mesures de sécurisation des lieux de stockage sensibles ont été prises. Un arrêté en date du 22 septembre 2001 (JO n°223 page 15 201 du 26 septembre 2001) encadre *"la mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention et la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines"* (traçabilité de ces agents).

- Le **dispositif d'alerte** repose sur un **système de surveillance** qui est capable de détecter des cas suspects et d'en informer le plus rapidement possible les directions départementales de l'action sanitaire et sociale. Ce système entre dans la mission de surveillance et d'investigation de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et à ses réseaux de surveillance épidémiologiques.

Il s'appuie sur une système de déclaration obligatoire de certaines maladies infectieuses parmi lesquelles a récemment été ajouté la maladie du charbon (arrêté du 22 septembre 2001 à côté

des agents de maladies infectieuses et micro-organismes pathologique les agents de fièvres hémorragiques ; brucellose ; *clostridium botulinum* ; peste ; variole et pox virus ; ricine).

- Le **dispositif d'intervention en cas de crise** se calque sur les zones géographiques de défense : un hôpital de référence a été désigné dans chaque zone.

Dans le cadre du plan Biotox, l'Afssaps a établi des recommandations thérapeutiques pour les personnes exposées à un agent infectieux. Des fiches de prise en charge thérapeutique pour 7 agents (charbon, peste, tularémie, brucellose, agents des fièvres hémorragiques, variole et toxine botulique) destinés aux professionnels de santé habilités à appliquer les instructions du plan Biotox ont été mises à disposition sur le site Internet de l'Agence ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)). L'Afssaps s'est en outre associée à la Direction des Hôpitaux et de l'Organisation des soins (DHOS) pour renforcer la vigilance sur la sécurité d'emploi des traitements antibiotiques prescrits en cas d'exposition à une poudre suspecte.

(10.12.01 – Réunion n°28)



Au bout de deux années et demi d'expérience, la pertinence et l'intérêt d'échanger avec les autres systèmes de vigilance ont ainsi été mis en exergue. La coordination nationale des vigilances permet une approche transversale d'un risque, d'une question de santé publique : la sécurité sanitaire est ainsi consolidée.

*Cette coordination permet une synergie entre les vigilances des produits de santé*

## *Annexes : alertes 2001*

# **Annexe 1**

## **Légendes et définitions des alertes**

## Légende et définitions des alertes

### Retrait ou suspension de lot

Demande à tous les professionnels de santé concernés de bloquer l'utilisation des produits identifiés par le ou les numéros de lots. Les produits qui ne font pas partie du ou des lots concernés restent utilisables. Ces retraits et ces suspensions de lots peuvent être à l'initiative de l'Afssaps ou des fabricants. Ils sont le plus souvent dus à un problème de fabrication. Ces alertes sont essentiellement destinées aux professionnels impliqués dans la distribution et la dispensation des médicaments et des produits de santé.

### Retrait ou suspension de produits

Demande à tous les professionnels de santé concernés de ne plus utiliser (fabriquer, commercialiser, prescrire, distribuer...) les produits de santé concernant quelque soit le numéro de lot. Cette catégorie contient principalement les retraits ou suspensions d'AMM des médicaments, les interdictions de commercialisation et d'utilisation des DM et les retraits des réactifs de diagnostic in vitro, on peut identifier les rappels à l'initiative de l'Afssaps et ceux à l'initiative du fabricant.

### Recommandations / informations

Cette fenêtre regroupe les précautions dont il faut avoir connaissance pour utiliser un produit de santé. On y retrouve les recommandations de vigilance ou toute information importante concernant un produit de santé. Un lien est établi vers les communiqués de presse et les lettres aux prescripteurs lorsque ces derniers contiennent des recommandations.

### Légende des icônes des produits de santé

 MED	médicament	 MDS	médicament dérivé du sang
 DIV	réactif de diagnostic in vitro	 PTG	produit de thérapie génique
 DM	dispositif médical	 PCT	produit cellulaire à finalité thérapeutique
 COS	produit cosmétique	 THA	tissus ou organe d'origine humaine ou animale
 PTA	produit thérapeutique annexes	 AUT	autres produits de Santé
 PSL	produit sanguin labile		

**Annexe 2**  
**Liste de tous les retraits**  
**ou suspensions de lots en 2001**

## Liste de tous les retraits ou suspensions de lots

### 2001

- 27/12/01 **DIV** Retrait d'un lot du réactif ACCESS Quality Control Accu Tnl de la société Beckman Coulter
- 24/12/01 **DIV** Retrait de lots d'Immulite / HBsAg de la société DPC
- 21/12/01 **MED** Retrait de tous les lots de tous les produits (solutés massifs) du laboratoire BIODOM
- 13/12/01 **DIV** Retrait de lots de STA Deficient VIII de Diagnostica Stago
- 11/12/01 **MED** MED01 / A32  
Retrait du lot 140 (péremption 01/2004) de MOSCONTIN L.P. 200 mg comprimé, du laboratoire ASTA MEDICA
- 10/12/01 **DIV** Retrait du lot 008 de Immulite/Contrôle auto-anticorps thyroïdiens de la société DPC France
- 04/12/01 **DIV** Retrait de lots de PATHROMTIN / réf. OTXA par DADE BEHRING
- 04/12/01 **MED** MED01 / A31  
Retrait des lots HL 22150 et HM 52940 de VAQTA 25U/0.5ml par les laboratoires Aventis Pasteur MSD.
- 30/11/01 **DIV** Retrait de lots du réactif Vitros/cartouche de réactifs CA 19-9 de la société Ortho Clinical Diagnostics
- 26/11/01 **MED** Retrait de lot F01B09 (pér.08/2002) de la spécialité Folate de calcium Dakota Pharm 25 mg/10 ml - boîte de 10 ampoules
- 22/11/01 **DIV** Retrait du lot 1FD012 (pér.01.06.02) du réactif Dimension PALB Calibrator / réf. DC50 de la société DADE BEHRING.
- 19/11/01 **MED** MED 01 / A29  
Retrait du lot 01J22.1 (péremption 30/10/2004) de FORMOCARBINE granulés 15 %, boîte de 100 g de GLAXO SMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC
- 19/11/01 **MED** MED 01 / A28  
Retrait de certains lots de 5 produits contenant de la BADIANE de CHINE
- 16/11/01 **DIV** Retrait d'un lot du réactif : Calibrateurs AxSYM Troponine-I / réf. 3C29-01 de la société ABBOTT DIAGNOSTIC.
- 05/11/01 **DM** Retrait de prothèses des laboratoires EUROSILICONE
- 30/10/01 **MED** MED 01 / A27  
Retrait des lots R11105/005 et R11105/014 de SERETIDE AEROSOL 50/25µg/dose du laboratoire GLAXO SMITHKLINE
- 29/10/01 **MED** MED 01 / B26  
Retrait de 14 lots de PRO-DAFALGAN 2 g, des laboratoires UPSA

- 23/10/01 **MED** MED 01 / A26 / B25  
Retrait de tous lots des spécialités CEFTRIAXONE MERCK 250mg, 500mg et 1g et CEFOTAXIME MERCK 500mg, 1g et 2g du laboratoire MERCK génériques
- 23/10/01 **DIV** Retrait d'un lot du dispositif de diagnostic in vitro : cassette COBAS INTEGRA Glucose HK Liquid (GLUCL) - réf. 2055651 / 20763020 de la société ROCHE DIAGNOSTICS
- 22/10/01 **MED** Retrait des lots J27003, J27004 et J27006 de la spécialité ACTIVOX SIROP LIERRE du laboratoire ARKOPHARMA
- 18/10/01 **DIV** Retrait d'un lot du réactif GLYC-AFFIN GHB - réf. 905670 de la société EUROBIO
- 17/10/01 **DIV** Retrait de lots du réactif 654 Cal - Pak - référence A473605000 de la société BAYER DIAGNOSTICS
- 17/10/01 **DIV** Retrait d'un lot du réactif CQI 7 - référence 707787 de la société ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS
- 16/10/01 **COS** SANS NUMÉRO  
Retrait de plusieurs lots d'un produit cosmétique de la marque Valmont contenant un extrait animal interdit
- 16/10/01 **DIV** Retrait de lots des réactifs éthanol TDx / FLx et ADx de la société ABBOTT
- 05/10/01 **MED** MED 01/ B 24  
Retrait des lots 00096, 1007 et 1033 de NOCTRAN 10 mg, comprimés, modèle hôpital (boîte de 100)
- 02/10/01 **DIV** Retrait d'un lot de 17-OH-Progestérone Réf. 17-OHP-NN de CIS bio international
- 28/09/01 **MED** Retrait des lots 004500, 004510 et 004520 de la spécialité PIPERACILLINE PANPHARMA 4 g du laboratoire PANPHARMA
- 19/09/01 **MED** MED 01 / A 25 / B 23  
Retrait des lots E 693 (péremption 10/2002) et F 424 (péremption 01/2003) de la spécialité VITAPHAKOL collyre, flacon de 10 ml
- 17/09/01 **MED** MED 01 / A 24 / B 22  
Retrait de tous les lots de toutes les spécialités contenant de l'hydrate de chloral.
- 11/09/01 **MED** MED 01 / A 23  
Retrait des lots TH 639, TH 640 et TH 642 de DIMEGAN 0.04 %, sirop, des laboratoires DEXO
- 11/09/01 **DIV** Access / HAV AB Calibrators - réf. 34205 ; Access HAV AB QC - réf. 34209 de la société Beckman Coulter
- 10/09/01 **MED** MED 01 / A 22 / B 21  
Retrait de toutes les spécialités contenant de la phénylpropanolamine dont le conditionnement ne correspond pas aux nouvelles conditions de prescription et de délivrance.
- 04/09/01 **MED** Retrait des lots 551600 et 554230 de la spécialité TIENAM 250 mg IV des laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET
- 17/08/01 **MED** MED 01 / B 20  
Retrait du lot TOI 14 (péremption 09/2002) de la spécialité FLUOROURACILE DAKOTA 50 mg / ml, du laboratoire DAKOTA PHARM

- 16/08/01 **DM** Suspension d'utilisation de **têtes de prothèse de hanche en céramique de zircon prozir lots TH fabriquées par la société Saint Gobain Céramiques Avancées Desmarquest et mis sur le marché par les sociétés citées ci-après**
- 10/08/01 **MED** MED 01 / A 21  
Retrait de **lots de TRIMETAZIDINE BAYER 20 mg, comprimé (lots DX01 à DX 08 inclus) et de TRIMETAZIDINE BAYER solution buvable (lots EE01 à EE03 inclus)**
- 10/08/01 **MED** MED 01 / A 20  
Retrait de **lots de OXYGIREX 20 mg, comprimés (lots 01661, 02082, 10106, 10433, 10449, 10450 et 10834) et de OXYGIREX solution buvable (lots 10278 et 10279)**
- 10/08/01 **DM** Suspension d'utilisation de **têtes de prothèse de hanche en céramique de zircon prozir lots TH fabriquées par la société Saint Gobain Céramiques Avancées Desmarquest et mis sur le marché par les sociétés citées ci-après**
- 10/08/01 **DM** Décision portant sur la suspension d'utilisation de **têtes de prothèse de hanche en céramique de zircon**
- 07/08/01 **DIV** Retrait de lots du **réactif AxSYM T4 Totale - référence 7A55-20 de la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 02/08/01 **DIV** Retrait d'un lot de **cassettes Integra CRPLX-référence 2 056 089 de la société Roche Diagnostics**
- 01/08/01 **MED** Retrait du lot 1103B05 de **GLUCIDION G5, Ecoflac 1000 ml**
- 27/07/01 **DIV** Retrait de tous les lots **des réactifs AURO DEX VISUAL ENS pneumallergènes et trophallergènes distribués par J2L ELITECH**
- 25/07/01 **MED** MED 01 / A18/B18  
Retrait des **lots 1005, 1006A et 1006B de DOXYCYCLINE MERCK 100 mg, comprimé (boites de 5 et de 15)**
- 25/07/01 **DIV** Rappel de lots du réactif **Stratus CS / TestPak Troponine I Cardiaque de la société Dade Behring.**
- 23/07/01 **DM** Rappel à l'initiative des fabricants de **têtes zircon 28/0 :**
- 18/07/01 **DIV** Retrait de lots du **réactif Monoslide - Test de la société Biomérieux.**
- 16/07/01 **MED** MED 01 / A17  
Retrait de lots de **STIMUNAL, CHRON'OLIGO et CYCLERGINE**
- 13/07/01 **DIV** Retrait de lots **du kit ProCOUNT (numération de cellules CD34) - de la société Becton Dickinson**
- 13/07/01 **DIV** Retrait de lots **de cassettes de 10 embouts (TTC)**

- 03/07/01 **MED** MED 01 / A15  
Retrait du lot **10 de DUACIDAN comprimé à sucer et des lots 10 et 11 de SEBRANE Maux de Gorge, comprimé à sucer**
- 02/07/01 **DIV** Retrait d'un lot de **Contrôles et d'un lot de Calibrateurs CA 19-9 ARCHITECT**
- 02/07/01 **DIV** Retrait d'un lot du réactif : **Contrôles FT3 ARCHITECT**
- 02/07/01 **MED** MED 01 / A14  
Retrait de lots de **PERMANGANATE DE POTASSIUM LAFRAN et PAREGORIQUE LAFRAN**
- 29/06/01 **DM** Retrait du lot **06701 de prothèses mammaires préremplies de gel de silicone, référence IMGHC-TX, de la société POLY IMPLANTS PROTHESES**
- 26/06/01 **DIV** Rappel d'un lot du réactif **STA APTT LT**
- 18/06/01 **DIV** Rappel d'un lot de **contrôles Méthadone X-Systems**
- 12/06/01 **DIV** Retrait de lots du réactif **Stratus CS / TestPak Troponine I Cardiaque**
- 30/05/01 **DIV** Retrait de lots du kit **ProCOUNT (numération de cellules CD34)**  
**THA**
- 28/05/01 **DIV** Retrait de lots du réactif **cartes SERAFOL (cartes de contrôle prétransfusionnel)**  
**PSL**
- 23/05/01 **DIV** Retrait de lots du réactif **VITROS CHOL Slides (dosage cholestérol)**
- 23/05/01 **DIV** Retrait de lots du réactif **VITROS Ca Slides (dosage calcium)**
- 16/05/01 **MED** MED 01/ A13/B17  
Retrait du lot **KP50537** de la spécialité **INSULATARD NPH NOVOLET, 3 ml, 100UI/ml, en stylo prérempli**
- 07/05/01 **MED** Retrait du lot **G0002** de la spécialité pharmaceutique **GLICLAZIDE EG 80 mg**
- 04/05/01 **DIV** Retrait du lot **007754** du réactif **ACCESS bêta hCG - BECKMAN COULTER**
- 04/05/01 **DIV** Retrait de lot du réactif dénommé **Enzyline ALAT/GPT 50 monoréactif**
- 25/04/01 **MED** MED 01 / A 12 / B 16  
Retrait de plusieurs lots de collyre **VITAPHAKOL**
- 20/04/01 **MED** Retrait de lots de la présentation actuelle du **TIORFAN** nourrissons
- 19/04/01 **MED** Retrait de lots de la spécialité pharmaceutique **FLUORESCEINE 20% FAURE**
- 12/04/01 **DIV** Retrait de lots du réactif dénommé **ORTHO BIO VUE™ SYSTEM / PHÉNO Rh - Kell**

- 12/04/01 **MED** Retrait des lots de la spécialités pharmaceutique **TRACANA**
- 09/04/01 **MED** Retrait des spécialités pharmaceutiques contenant du **phénobarbital**
- 05/04/01 **MDS** Retrait d'un lot la spécialité pharmaceutique **SANDOGLOBULINE 12g**
- 03/04/01 **MED** Retrait d'un lot de la spécialité pharmaceutique **DETICENE 100 mg**
- 02/04/01 **MED** Retrait de lots de la spécialités pharmaceutiques **DROLEPTAN 20 mg/ml**
- 20/03/01 **MED** Retrait de tous les lots de la spécialité pharmaceutique dénommée **NANBACINE**
- 16/03/01 **DIV** Retrait de lots du réactif dénommé **Réactifs B12 AxSYM**
- 14/03/01 **MED** Retrait de tous les lots de la spécialité dénommée **ATRIUM 300mg**
- 05/03/01 **DIV** Retrait de lots du réactif dénommé **Calibrateurs Hémoglobine glyquée Imx**
- 28/02/01 **DIV** Retrait de lot du réactif dénommé **Hématies - tests ABO**
- 26/02/01 **MDS** Retrait de lots de plusieurs **médicaments dérivés du sang**
- 23/02/01 **MED** Retrait de lots de la spécialité pharmaceutique dénommée **ISUPREL 0,20 mg / 1 ml**, solution injectable
- 22/02/01 **DIV** Retrait de lots du réactif dénommé **Dimension® / cartouche de réactifs Flex™ Alcool Ethylique (ALC)**
- 16/02/01 **MED** Retrait des lots de la spécialité pharmaceutique dénommée **GOMENOL à 0,05 %**, sirop
- 14/02/01 **DIV** Retrait d'un lot du réactif dénommé **kit de séparation % CDT**
- 12/02/01 **MED** Retrait de lots la spécialité pharmaceutique dénommée **ROHYPNOL 1 mg comprimé.**
- 12/02/01 **MED** Retrait de lots de la spécialité pharmaceutique dénommée **ISUPREL 0,20 mg / 1 ml**, solution injectable
- 07/02/01 **MED** Retrait de lots de la spécialité dénommée **TRACANA**, comprimés
- 06/02/01 **DIV** Retrait d'un lot du réactif dénommé **MONOLISA® anti-HCV Plus version 2**
- 01/02/01 **DIV** Retrait de lots du réactif dénommé **Hybrid Capture HBV**
- 18/01/01 **MED** Retrait de lots de la spécialité pharmaceutique dénommée **VITAMINE K1 20mg/ml**, émulsion buvable - gouttes
- 11/01/01 **MED** Retrait de lots de la spécialité pharmaceutique dénommée **5-FLUORO-URACILE ICN**, 1g / 20 ml, solution injectable
- 05/01/01 **DIV** Retrait de coffrets de réactifs **ADVIA® Centaur™**
- 02/01/01 **DIV** Retrait de lot de réactifs dénommé **Vitros Immunodiagnostic Products**

**Annexe 3**  
**Liste des informations**  
**et recommandations d'utilisation en 2001**

## Liste des informations et recommandations d'utilisation

### 2001

- 14/11/01 **DM** Recommandations d'utilisation des cathéters centraux posés par voie périphérique chez les nouveau-nés de très petit poids.
- 16/10/01 **DM** Recommandations concernant l'utilisation du LEVEL ONE envoyées par la société SIMS (Smith Industries Medical Systems) à l'ensemble des utilisateurs de ce dispositif.
- 15/10/01 **DM** Décision fixant des conditions particulières de mise sur le marché et d'utilisation de l'endoprothèse aortique Zenith AAA commercialisée par la société COOK France pour le traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale.
- 15/10/01 **DM** Décision fixant des conditions particulières de mise sur le marché et d'utilisation de l'endoprothèse aortique ANCURE commercialisée par la société GUIDANT pour le traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale.
- 15/10/01 **DM** Décision fixant des conditions particulières de mise sur le marché et d'utilisation de l'endoprothèse aortique ANEURX commercialisée par la société MEDTRONIC pour le traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale.
- 15/10/01 **DM** Composants en polyéthylène Hylamer de la société Depuy
- 05/10/01 **DM** Suspension d'utilisation de certaines têtes de prothèse de hanche en céramique de zircone : informations complémentaires
- 01/09/01 **DM** Suspension d'utilisation et rappel de tous les dialyseurs ALTHANE A-18
- 21/08/01 **AUT** Changements de concentration des eaux de Javel
- 16/08/01 **DM** Décision portant sur la suspension d'utilisation de certaines têtes de prothèse de hanche en céramique de zircone
- 10/08/01 **DM** Décision portant sur la suspension d'utilisation de certaines têtes de prothèse de hanche en céramique de zircone
- 31/07/01 **DM** Décision levant la suspension du 22 décembre 2000 de mise sur le marché et d'utilisation des prothèses mammaires préremplies de gel de silicone fabriquées par le laboratoire Sebbin

- 31/07/01 **DM** **Décision levant la suspension du 22 décembre 2000 de mise sur le marché et d'utilisation des prothèses mammaires préremplies de gel de silicone fabriquées par le laboratoire Eurosilicone**
- 23/07/01 **DM** **Rappel à l'initiative du fabricant de prothèses de hanche aux Etats-Unis - société Sulzer Orthopedics. Réf. Inter-Op.**
- 20/07/01 **DM** **Avis de surveillance pour stimulateur cardiaque : dysfonctionnement potentiel de stimulateurs cardiaques MINIDUAL50 S (SORIN BIOMEDICA)**
- 22/06/01 **DM** **Décision portant interdiction de réutilisation des pinces à biopsie endoscopique digestive**
- 18/06/01 **DM** **Interaction Dispositifs de diathermie/Neurostimulateurs implantables**
- 02/05/01 **MED** **ACTISKENAN 10 MG Gélule Lot 00207 - Vérification du modèle hôpital**
- 19/04/01 **DM** **Risque de non-désinfection de matériel endoscopique traité par laveurs-désinfecteurs pour endoscopes (pdf, 17ko)**
- 27/03/01 **DIV** **Mise au point sur le dosage des D-dimères**
- 26/02/01 **MED** **Médicaments contenant du phénobarbital : arrêt de commercialisation dans certaines indications (communiqué de presse)**
- 19/02/01 **MED** **Suspension d'AMM de médicaments contenant du phénobarbital dans certaines indications (lettre aux prescripteurs)**
- 08/02/01 **MED** **Suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité Atrium® 300 mg, comprimé pelliculé (communiqué de presse)**
- 29/01/01 **MED** **Droleptan® (dropéridol) (communiqué de presse)**

**Annexe 4**  
**Liste de tous les retraits**  
**ou suspensions de produits en 2001**

## Liste de tous les retraits ou suspensions de produits

### 2001

- 26/11/01 **AUT** MED 01 / A 30  
**MED** Suspension de la mise sur le marché, de la délivrance et de l'utilisation de la **BADIANE DE CHINE (plante médicinale)**
- 18/10/01 **DM** Décision de suspension de mise sur le marché, de distribution et d'utilisation de **tous les dialyseurs à membrane Althane mis sur le marché par les sociétés Althin et Baxter**
- 15/10/01 **DM** Décision suspendant la mise sur le marché et l'utilisation de l'endoprothèse **TALENT LPS standard gamme abdominale commercialisée par la société MEDTRONIC pour le traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale.**
- 05/10/01 **DM** Décision relative à la suspension de mise sur le marché, de distribution et d'utilisation **du matelas chauffant et du générateur associé, référence MICRO 75-150, fabriqués par la société KLIMAMED Technologie Medizintechnik GmbH.**
- 28/09/01 **COS** SANS NUMÉRO  
Retrait de **produits cosmétiques de la marque Valmont contenant des extraits animaux interdits**
- 21/09/01 **MED** Décision portant sur la restriction d'utilisation de **l'hydrate de chloral**
- 01/09/01 **DM** Suspension d'utilisation et rappel de **tous les dialyseurs ALTHANE A-18**
- 09/08/01 **MED** **Cérivastatine : suspension d'AMM et retrait de tous les lots et de tous les dosages des spécialités STALTOR et CHOLSTAT comprimés pelliculés.**
- 16/07/01 **MED** MED 01 / A16  
Retrait de lots de **CAPTOPRIL BYLA 50mg (lots 115767C et 117331A), de CAPTOPRIL BYLA 25mg (lot 117330A) du laboratoire Wyeth Lederle et de CELNIUM 50 µg capsule (lots 021B et 022B), de GHRH 80 µg injectable (lot 49) du laboratoire Sanofi Synthelabo .**
- 14/05/01 **DM** Décision relative à la suspension de mise sur le marché, de distribution et d'utilisation des **implants cylindriques recouverts d'hydroxyapatite Stéri-Oss HA**, commercialisés par la société Nobel Biocare.
- 03/05/01 **DM** Décision relative à l'interdiction d'utilisation des **ventilateurs à oscillation haute fréquence OHF1 de la société DUFOUR**

- 21/04/01 **DM** Décision relative à l'interdiction de fabrication, de mise sur le marché, de distribution, d'importation, d'exportation et d'utilisation **des sutures chirurgicales fabriquées à partir d'intestins bovins, ovins ou caprins, à usage humain** et dénommées usuellement catguts
- 10/04/01 **DM** Décision relative à l'interdiction de mise sur le marché et d'utilisation et au retrait **des cônes adaptateurs pour filtre anti-bactérien référencés RAC 002823, CON 006891 et S/E 006891, équipant l'entrée des gaz de tous les ventilateurs de la gamme Eole 3 fabriqués par la société SAIME**
- 28/03/01 **DM** Décision portant suspension de mise sur le marché, d'utilisation et **PSL** d'exportation de **systèmes Pall de déleucocytation pre-process** du sang total avec filtre pour plasma fabriqués par la société PALL corporation.
- 05/03/01 **DM** Interdiction de fabrication, de mise sur le marché, de distribution, d'importation, d'exportation et d'utilisation des **dispositifs médicaux de substitution de la dure-mère** dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine animale.
- 16/02/01 **DM** Décision relative à la suspension de mise sur le marché, de distribution et d'utilisation du **matelas chauffant et du générateur associé, référence MICRO 75-150, fabriqués par la société KLIMAMED** Technologie Medizintechnik GmbH.
- 15/02/01 **MED** Décision de suspension de la préparation, de l'importation, l'exportation, **AUT** la prescription et la délivrance de préparations magistrales officinales et hospitalières, définies à l'article L.5121-1 du code de la santé publique, et contenant de la **phenylpropanolamine (ou noréphedrine)**.

# INDEX

## A

Access HBs – AB II de BECKMAN : sensibilité insuffisante du réactif (Réactovigilance)	Page 47
Acide acétylsalicylique (CATALGINE <sup>®</sup> ) (Département accidents)	Page 61
Acides aristolochiques utilisés en homéopathie : retrait (Département accidents)	Page 58
Acide gamma hydroxy butyrique (Contrôle du marché)	Page 13
Acidose lactique survenu au cours de la grossesse chez les patientes séropositives par le VIH (Pharmacovigilance)	Page 40
Aléa thérapeutique	Page 64
Alertes : légendes et définitions	Page 69
Alertes relatives aux dispositifs médicaux entre l’Afssaps, les syndicats des fabricants de dispositifs médicaux et France câble radio (Veille Toxicologique)	Page 61
Aluminium (Veille Toxicologique)	Page 53
Anis étoilé (BADIANE) (Département accidents)	Page 59
ANTALVIC <sup>®</sup> (Dextropropoxyphène) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 30
ARAVA <sup>®</sup> (Léflunomide) (Pharmacovigilance)	Page 40
Aristoloches (Contrôle du marché, Veille Toxicologique, Département accident)	Pages 11 + 52 + 58
Aristolochia Fangchi (Contrôle du Marché)	Page 11
ATRIUM <sup>®</sup> 300 mg : retrait (Fébarbamate, Difébarbamate, Phénobarbital) (Pharmacovigilance)	Page 37
AURO. DEX VISUAL.ENS (réactovigilance)	Page 47
AYAHUASCA (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 28

## B

BADIANE (Anis étoilé) (Département accidents)	Page 59
Barrières de lit (Matérovigilance)	Page 20
Bars à oxygène (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 26
Biotox	Page 66
Biovigilance	Page 7
Bleu Trypan (Biovigilance)	Page 8
Buprénorphine (SUBUTEX <sup>®</sup> ) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 29
Bupropion (ZYBAN <sup>®</sup> ) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 32

## C

Cannabis et dérivés : usage thérapeutique (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 30
Carbamazépine (TEGRETOL <sup>®</sup> ) (Réactovigilance)	Page 46
CATALGINE <sup>®</sup> : acide acétylsalicylique (Département accidents)	Page 61

CELEBREX <sup>®</sup> (Celecoxib) (Pharmacovigilance)	Page 42
Celecoxib (CELEBREX <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 42
Cérvastatine (STALTOR <sup>®</sup> /CHOLSTAT <sup>®</sup> ) et gemfibrozil (LIPUR <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 41
CHOLSTAT <sup>®</sup> (Cérvastatine) (Pharmacovigilance)	Page 41
Chlorhydrate d'oxycodone, OXYCONTIN <sup>®</sup> (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 34
COLOTIUM (Pharmacovigilance)	Page 38
Comité d'experts sur les produits cosmétiques (Cosmétovigilance)	Page 10
Commission des stupéfiants de l'ONU : projets de résolutions (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 36
Contamination bactérienne poche de sang (Hémovigilance)	Page 16
Contrôle du marché	Page 11
Convention pour la diffusion des alertes relatives aux dispositifs médicaux entre l'Afssaps, les syndicats des fabricants de dispositifs médicaux et France câble radio (Département accidents)	Page 61
Cosmétovigilance	Page 9

## D

Département accidents	Page 55
Dérivés animaux dans les produits cosmétiques (Cosmétovigilance)	Page 10
Dextropropoxyphène (ANTALVIC <sup>®</sup> ) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 30
DGV HIV : tests (Hémovigilance)	Page 16
DHEA (Veille Toxicologique)	Page 51
Dialyseurs à membrane ALTHANE (Matérovigilance)	Page 25
Difébarbamate (ATRIUM <sup>®</sup> 300 mg) : retrait (Pharmacovigilance)	Page 37
Dispositifs médicaux de diagnostics <i>in vitro</i> : transposition de la directive 98/79/CE du 27 octobre 1998 (Réactovigilance)	Page 45
DOLOSAL <sup>®</sup> (Péthidine) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 34
Dosage de la Carbamazépine (TEGRETOL <sup>®</sup> ) (Réactovigilance)	Page 46
Dosage des D. Dimères : recommandations sur les tests (Réactovigilance)	Page 45
Dropéridol (DROLEPTAN <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 39
DROLEPTAN <sup>®</sup> (Dropéridol) (Pharmacovigilance)	Page 39

## E

Encéphalopathie Spongiforme Bovine (Hémovigilance)	Page 16
Epoétine alpha (EPREX <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 44
EPREX <sup>®</sup> (Epoétine alpha) (Pharmacovigilance)	Page 44
Erreurs d'attribution (Hémovigilance)	Page 17
Ethers de Glycol (Veille Toxicologique)	Page 54

## F

Fébarbamate, difébarbamate, phénobarbital (ATRIUM <sup>®</sup> 300 mg) : retrait (Pharmacovigilance)	Page 37
FENFLURAMINE <sup>®</sup> (Veille Toxicologique)	Page 56
Fiches de déclaration de défauts de qualité (Département accidents)	Page 61
Flunitrazépan (ROHYPNOL <sup>®</sup> ) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 27
Fluorescéine (Pharmacovigilance)	Page 43
Fosphénytoïne (PRODILANTIN <sup>®</sup> ) (Département accidents)	Page 57

## G

Gamma Hydroxy butyrique ou GHB (Contrôle du Marché)	Page 13
GAMMA-OH <sup>®</sup> (Contrôle du Marché)	Page 13
Gemfibrozil (LIPUR <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 41
Glutaraldéhyde	Page 63
Groupe de travail sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques (Cosmétovigilance)	Page 9
Guaco (Contrôle du Marché)	Page 12

## H

Hémovigilance	Page 14
Hépatites B et C : réactifs pour sérologie (Réactovigilance)	Page 46
Hépatite B : vaccins (Pharmacovigilance)	Page 39
Huiles essentielles (Veille Toxicologique)	Page 50
Hydrate de chloral (Veille Toxicologique + Département accidents)	Page 52 + 58
Hydroxybutyrate de sodium (voir gamma hydroxy butyrique)	Page 13

## I

Implants dentaires (Matériorvigilance)	Page 22
Incident de contamination bactérienne – poche de sang – (Hémovigilance)	Page 16
Indemnisation de l'aléa thérapeutique	Page 64
Informatisation : projet de traçabilité informatisée des PSL (Hémovigilance)	Page 14
Informations d'utilisation en 2001	Page 71
Interdiction des dérivés animaux dans les produits cosmétiques (Cosmétovigilance)	Page 10
Internet : les vigilances	Page 48
Isotrétinoïne (ROACCUTANE <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 44

## K

Kétamine (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 33
---	---------

## L

Lave-endoscopes (Matérovigilance)	Page 20
Léflunomide (ARAVA <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 40
Levofloxacin (TAVANIC <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 43
LIPUR <sup>®</sup> (Gemfibrozil) (Pharmacovigilance)	Page 41

## M

Matelas chauffants (Matérovigilance)	Page 18
Matérovigilance	Page 18
Médicaments homéopathiques RODA (Contrôle du Marché)	Page 13
Métamphétamine, « Ya-ba » (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 30
Méthadone chlorhydrate (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 35
Microangiopathie thrombotique (MAT) (Biovigilance)	Page 8
Monoslide test : défaut de stabilité (Réactovigilance)	Page 47

## N

N <sub>2</sub> O (Protoxyde d'azote) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 29
NEO-CODION <sup>®</sup> (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 35
Neurostimulateurs (Matérovigilance)	Page 23

## O

Oreillers et huiles essentielles (Veille Toxicologique)	Page 50
OXYCONTIN <sup>®</sup> (Chlorhydrate d'oxycodone) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 34

## P

Pharmacodépendance / abus de stupéfiants	Page 26
Pharmacovigilance	Page 37
Péthidine (DOLOSAL <sup>®</sup> ) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 34
Phénylpropanolamine (PPA) : changement des conditions de prescription (Pharmacovigilance)	Page 42
retrait (Département accidents)	Page 58
Phénobarbital (ATRIUM <sup>®</sup> 300 mg) : retrait (Pharmacovigilance)	Page 37
Phtalates (Veille Toxicologique)	Page 54
Plan Biotox	Page 66
Plantes chinoises : Aristoloches (Contrôle du marché)	Page 11
(Veille Toxicologique)	Page 52
PMMA ( para methoxyméthamphétamine) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 36

Poche de prélèvement sanguin (Matérovigilance)	Page 21
Poches de sang (Hémovigilance)	Page 16
Pompe (Matérovigilance)	Page 25
Poppers (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 31
PRODILANTIN <sup>®</sup> (fosphénytoïne) (Veille Toxicologique)	Page 57
Produits sanguins labiles : projet de traçabilité informatisée (Hémovigilance)	Page 14
Prothèse de hanche en céramique de zircone prozir (Matérovigilance)	Page 23
Prothèse total de hanche (Matérovigilance)	Page 24
Prothèses mammaires : EUROSILICONE (Département accidents)	Page 57
Retrait de lot (Département accidents)	Page 57
Protoxyde d'azote (N <sub>2</sub> O) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 29

## R

---

Raccord d'un ventilateur (Matérovigilance)	Page 19
Réactifs AURO. DEX VISUAL.ENS pneumallergènes et trophallergènes (Réactovigilance)	Page 47
Réactifs pour sérologie des hépatites B et C	Page 46
Réactif Vitros/cartouche de réactifs CA 19-9 (Réactovigilance)	Page 47
Réactovigilance	Page 45
Recommandations d'utilisation en 2001	Page 71
Retrait de cosmétiques (Département accidents)	Page 59
Retraits de lots 2001	Page 70
Retraits de produits en 2001	Page 72
ROACCUTANE <sup>®</sup> (Isotrétinoïne) (Pharmacovigilance)	Page 44
RODA (Contrôle du Marché)	Page 13
Rofecoxib (VIOXX <sup>®</sup> ) et Célécoxib (CELEBREX <sup>®</sup> ) (Pharmacovigilance)	Page 42
ROHYPNOL <sup>®</sup> (Flunitrazépam) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 27

## S

---

STALTOR <sup>®</sup> (Cérvastatine) (Pharmacovigilance)	Page 41
Stephania Tetandra / Aristolochia Fangchi, plantes chinoises (Contrôle du Marché)	Page 11
SUBUTEX <sup>®</sup> (Buprénorphine) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 29
Sulfate de morphine (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 32
Suppléments nutritionnels (Veille Toxicologique)	Page 53
Suspensions de lots 2001	Page 70
Suspensions de produits en 2001	Page 72
Système d'embolisation liquide Onyx « FLOW RIDER PLUS » (Matérovigilance)	Page 20
Système de déleucocytation du sang total avec filtre pour plasma (Hémovigilance)	Page 17

## T

---

TAVANIC <sup>®</sup> (Levofloxacin) (Pharmacovigilance)	Page 43
TEGRETOL <sup>®</sup> (Carbamazépine) (Réactovigilance)	Page 46
Test IMMUCOR : défaut de sensibilité (Département accidents)	Page 62
Tiratricol (TRIACANA <sup>®</sup> comprimé) (Veille Toxicologique)	Page 56
Transfusions autologues péri opératoires (TAPO) (Hémovigilance)	Page 15
TRIACANA <sup>®</sup> comprimé (Tiratricol) (Veille Toxicologique)	Page 56

## V

---

Veille toxicologique	Page 50
Vigilance et le site Internet de l'Afssaps	Page 48
VIOXX <sup>®</sup> (Rofecoxib) (Pharmacovigilance)	Page 42
Viralgic (Contrôle du Marché)	Page 13

## Y

---

Ya-ba (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 30
--	---------

## Z

---

ZYBAN <sup>®</sup> (Bupropion) (Pharmacodépendance/abus de stupéfiants)	Page 32
---	---------