



## Comité de coordination des vigilances des produits de santé

### *Bilan 2002 : 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>

## SOMMAIRE

➤ PROPOS INTRODUCTIFS : NOTION ET MISE EN PLACE DES VIGILANCES SANITAIRES .....	5
• <i>La notion de vigilances sanitaires</i> .....	5
• <i>Organisation des vigilances sanitaires des produits de santé au sein de l'Afssaps en 2002</i> .....	7
• <i>Caractéristiques des vigilances sanitaires : des vigilances indépendantes et distinctes</i> .....	8
➤ LE COMITE DE COORDINATION DES VIGILANCES .....	10
• <i>Composition du Comité de coordination des vigilances</i> .....	10
• <i>Rôle du Comité de coordination des Vigilances</i> .....	13
↳ D'échanges entre les différents réseaux de vigilance .....	13
↳ D'expertises scientifiques : l'évaluation et la gestion des risques communs .....	14
↳ Où l'information est élaborée .....	14
↳ De recherches et de réflexions méthodologiques : définir et adopter des outils communs.....	15
↳ Où l'on participe à la formation .....	16
↳ Mais aussi où la réflexion sur la coordination locale et régionale (DGS) se poursuit .....	16
➤ BIOVIGILANCE .....	17
• <i>Inspection d'une société de produits thérapeutiques annexes</i> .....	18
• <i>Signalements de contamination importante à Candida Albicans</i> .....	19
➤ CONTROLE DU MARCHE/ENQUETES SPECIALES .....	20
• <i>Badiane (Anis étoilé)</i> .....	22
• <i>COLOTIUM : contamination par Aspergillus flavus et par des mucorales de type Absidia corymbifera</i> .....	22
• <i>GERMANIUM</i> .....	23
• <i>KAWA-KAWA : cas d'atteintes hépatiques</i> .....	23
• <i>L'élixir du suédois</i> .....	25
• <i>Gélules de chondroïtine / glucosamine : effet indésirable</i> .....	25
• <i>Sérocitol</i> .....	26
➤ COSMETOVIGILANCE .....	27
• <i>Mise en place de la cosmétovigilance</i> .....	27
↳ Mise en place d'un système de cosmétovigilance national .....	27
↳ Réflexions sur la mise en place d'un système européen de cosmétovigilance .....	28
• <i>Dermalide : effet indésirable</i> .....	29
• <i>Extension de la décision ESB</i> .....	29
• <i>Éthers de glycol et produits de santé : risques liés à leur exposition</i> .....	41
➤ DEPARTEMENT ACCIDENTS/DEPARTEMENT DES ALERTES .....	42
• <i>Badiane (Anis étoilé) et risques convulsifs</i> .....	43
• <i>Cas de contamination de patients par Pseudomonas cepacia</i> .....	44
• <i>Chlorméthidine (CARYOLYSINE)</i> .....	45
• <i>CHRONO – INDOCID® 75 mg gélule : retour de tous les lots suite à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de cette spécialité</i> .....	46
• <i>Diffusions des alertes aux dispositifs médicaux</i> .....	46
• <i>KAWA-KAWA</i> .....	47
↳ Voir page 23 .....	47
• <i>Rappel de lots de SALBUTAMOL (Ventoline® 100 microgrammes), suspension pour inhalation en flacon pressurisé</i> .....	47
• <i>Rétéplase (RAPILYSIN® 10 UI), poudre et solvant pour solution injectable pour solution injectable</i> ..	48
• <i>Retrait d'un lot de PRODAFALGAN 1 g, poudre pour solution pour perfusion</i> .....	48
• <i>VIRAFÉRON-PEG</i> .....	48
➤ HEMOVIGILANCE .....	48
• <i>Plusieurs dossiers ont été présentés lors du tour de table des cas marquants :</i> .....	49
• <i>Accident ABO</i> .....	49
• <i>Activité réglementaire</i> .....	50
• <i>Alerte : hyperphosphatémie après transfusions de plasma viro-atténué (PVA)</i> .....	50

• <i>Alerte : signalement d'accidents à type de thrombose après utilisation de plasma viro-atténué (PVA)</i> .....	51
• <i>Deux cas de signalement d'erreur d'étiquetage</i> .....	51
• <i>Dispositif médical – réchauffeur de sang – et problèmes de contamination</i> .....	52
• <i>Effet indésirable grave : primo infection VIH après transfusion sanguine / erreur d'étiquetage</i> .....	53
• <i>Fièvre Q</i> .....	53
• <i>Kits d'aphérèse Haemonetics</i> .....	54
• <i>Modes de contamination atypiques</i> .....	55
• <i>Paludisme</i> .....	55
• <i>Statut transfusion autologue péri opératoire</i> .....	56
➤ <b>LA DIFFUSION D'INFORMATION VIA INTERNET</b> .....	56
➤ <b>MATERIOVIGILANCE</b> .....	58
• <i>Alerte bronchoscopes</i> .....	59
Par ailleurs, une analyse du risque de contamination résultant de l'utilisation de ces bronchoscopes a été réalisée et montre que :.....	60
• <i>Alerte sur les impacteurs fémoraux Lépine</i> .....	60
• <i>Dermalide : effet indésirable</i> .....	61
• <i>Dialyse</i> .....	62
• <i>Dispositif médical – réchauffeur de sang – et problème de contamination</i> .....	62
• <i>Dispositifs médicaux – dialyseurs Althane – et alerte bio-terroriste</i> .....	63
• <i>Implants Cochléaires : cas de méningites</i> .....	63
• <i>Incidents avec des poches à sang</i> .....	64
• <i>Kits d'aphérèse Haemonetics</i> .....	65
Voir page 51.....	65
• <i>Lève-malade</i> .....	66
• <i>Lits électriques à hauteur variable : piégage de patients</i> .....	66
• <i>Prothèse de hanche en céramique de zircon prozir fabriquées par la société Saint-Gobain Céramiques Avancées Desmarquest – suite –</i> .....	67
• <i>Suspension micro cathéters de la société MTD</i> .....	68
➤ <b>PHARMACOVIGILANCE</b> .....	68
• <i>AINS inhibiteur de la COX2 : modification de l'autorisation de mise sur le marché</i> .....	69
• <i>Badiane (Anis étoilé)</i> .....	69
• <i>Bromure de rocuronium (ESMERON) et réactions allergiques graves</i> .....	69
• <i>Bupropion (ZYBAN) : risques de convulsions et potentiel d'abus et de dépendance</i> .....	70
• <i>Campagne vaccinale dans le Puy de Dôme (MENINGITEC)</i> .....	71
• <i>Celecoxib (CELEBREX®) : effet indésirable digestif</i> .....	72
• <i>CHÉLIDOINE</i> .....	73
• <i>Cisapride (PREPULSID®) : potentiel cardiotoxique</i> .....	73
• <i>COLOTIUM : contamination</i> .....	74
• <i>Conférence de presse concernant les statines</i> .....	74
• <i>Dermalide : effet indésirable</i> .....	75
• <i>DISTILBENE® : campagne d'information</i> .....	75
• <i>Erythropoïétine (EPREX®) et cas d'érythroblastopénie</i> .....	76
• <i>EXTRANEAL et irritation péritoncale</i> .....	77
• <i>Fentanyl base (FENTANYL®) et cas de contamination par le VHC</i> .....	77
• <i>Gélules de chondroïtine / glucosamine : effet indésirable</i> .....	78
• <i>Infliximab (REMICADE®) : risques d'apparition de tuberculose et risques de cas d'insuffisance cardiaque congestive</i> .....	78
• <i>KAWA-KAWA</i> .....	80
• <i>Lépirudine (REFLUDAN® 50 mg, poudre pour solution injectable) et chocs anaphylactiques sévères</i> .....	80
• <i>Méthadone (ROTADONE®)</i> .....	81
Voir page 97.....	81
• <i>Millepertuis (Hypericum perforatum ou herbe de Saint-Jean ou St John's wort)</i> .....	81
• <i>Nimésulide (NEXEN®) et cas d'atteintes hépatiques</i> .....	81
• <i>Perfalgan 10mg / ml solution pour perfusion : alerte</i> .....	82
• <i>Sibutramine (Sibutral®) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché en Italie</i> .....	83
• <i>Traitement Hormonal Substitutif (THS)</i> .....	84
• <i>Trastuzumab (HERCEPTIN®)</i> .....	85
• <i>Vaccin hépatite B / thiomersal</i> .....	86
• <i>Vigabatrin (SABRIL®) et anomalies du champ visuel</i> .....	86
➤ <b>PHARMACODEPENDANCE</b> .....	87
• <i>Alerte sanitaire SINTES : première identification de la Tilétamine</i> .....	88

• Alprazolam (XANAX®).....	89
• Apparition de nouvelles drogues de synthèse .....	90
• Bars à oxygène.....	90
• Biocambutol.....	90
• Buprénorphine (SUBUTEX®).....	91
• Bupropion (ZYBAN®) .....	91
• Cannabis et dérivés : usage thérapeutique .....	92
• Clorzépatate dipotassique (Tranxène® comprimé 50 mg).....	92
• DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances).....	93
• Enquêtes du Comité technique des stupéfiants et psychotropes : <i>Datura stramonium</i> .....	93
• Enquêtes sur l'usage détourné de NÉO-CODION par les toxicomanes .....	94
• Enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse).....	94
• Flunitrazépam (ROHYPNOL®) : abus et détournement.....	95
• Groupe Pompidou.....	96
• Kétamine : déclaration obligatoire des vols .....	97
• Modafinil (MODIODAL®).....	97
• Projet d'élargissement de la base OPPIDUM.....	98
• Projet de réglementation internationale concernant le transport de médicaments à base de substances placées sous contrôle international par les voyageurs .....	99
• Méthadone (ROTADONE®), traitement de la douleur.....	100
• TMA-2 Tri MéthoxyAmphétamine .....	100
➤ REACTOVIGILANCE .....	101
• Arrêt de commercialisation des réactifs CMV TA Microplate EIA (Bio-Rad) et Captia CMV-TA (Biodis) .....	101
• Automate Ortho Clinical Diagnostics .....	102
• Automate TECAN.....	102
• CALCITONINE.....	103
• Réactif "Now Legionella" : Retrait de lots.....	104
• Usage partagé de lecteurs de glycémie.....	104
➤ VEILLE TOXICOLOGIQUE .....	105
• Éthers de glycol .....	106
• Éthers de glycol et produits de santé : risques liés à leur exposition .....	106
• Fluor .....	106
• Groupe aluminium inter-agences .....	107
• Plan BIOTOX-PIRATOX .....	108
• Retrait de lots d'EXTRANEAL .....	109
• Vaccin hépatite B/ thiomersal .....	109

**COMITÉ DE COORDINATION DES VIGILANCES  
DES PRODUITS DE SANTÉ**  
*Structure, fonctionnement et rôle*

➤ **Propos introductifs : notion et mise en place des vigilances sanitaires**

Depuis l'intervention du législateur en 1998<sup>1</sup>, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé, assure la mise en œuvre des systèmes de vigilances relatifs aux produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle, article L. 5311-2 du code de la santé publique.

Il s'agit de :

- la pharmacovigilance (médicaments),
- l'hémovigilance (produits sanguins labiles),
- la matériovigilance (dispositifs médicaux),
- la réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*),
- la pharmacodépendance (stupéfiants et psychotropes),
- la biovigilance (organes, tissus, cellules et produits thérapeutiques annexes),
- et la cosmétovigilance (produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle).

Toutes les vigilances sanitaires des produits de santé ont<sup>2</sup> ou auront<sup>3</sup> un encadrement réglementaire spécifique.

• ***La notion de vigilances sanitaires***

La notion de vigilance est une idée force actuelle qui constitue une pièce essentielle du dispositif de sécurité sanitaire.

---

<sup>1</sup> loi n°98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998

<sup>2</sup> pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, pharmacodépendance

<sup>3</sup> biovigilance, réactovigilance et cosmétovigilance

### ➔ Une idée force actuelle

L'article L. 1413-14 du code de la santé publique, issu de la loi du 4 mars 2002, dispose que *"tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté ou suspecté la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène, d'une infection nosocomiale ou d'un événement indésirable associé à un produit de santé doit en faire la déclaration à l'autorité administrative compétente"*.

Cet "article balai" donne une base légale commune aux différentes obligations de déclaration qui existent déjà et obéissent à un régime de déclaration spécifique afin de faciliter la mise en place d'un dispositif cohérent.

Plus spécifiquement, s'agissant de produits de santé, la formulation de cet article est suffisamment générale pour permettre désormais de couvrir les effets indésirables de ces produits dont la déclaration ne serait pas actuellement prévue.

L'accent a été mis par le législateur sur l'importance de ces déclarations qui constituent sans doute la composante la plus récente de la sécurité sanitaire mise en place s'agissant des produits de santé.

### ➔ Une pièce essentielle du dispositif de sécurité sanitaire

Les vigilances sanitaires permettent de surveiller des incidents ou risques d'effets indésirables liés aux produits de santé après leur mise sur le marché, c'est-à-dire une fois autorisés et/ou commercialisés et/ou mis à disposition des utilisateurs. Les vigilances sanitaires concourent à assurer une veille sanitaire par 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.

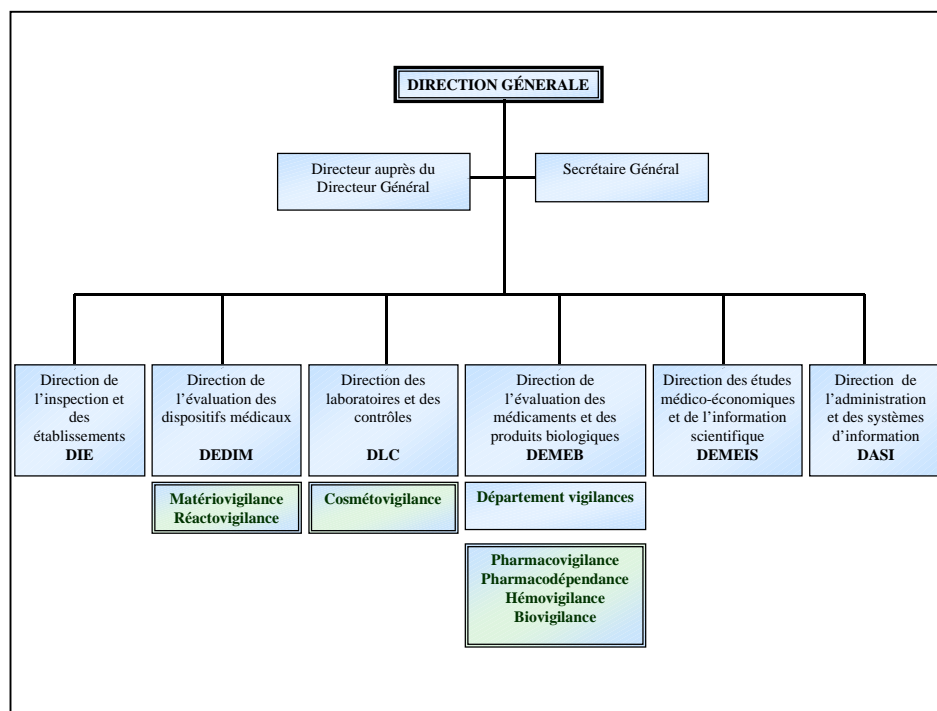
L'identification et le recueil des incidents ou risques d'effets indésirables constituent une étape essentielle qui s'appuie sur la notification spontanée des personnes directement en charge de la prescription (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme), de la délivrance (pharmacien) ou de l'administration des produits de santé (comme par exemple des infirmières, kinésithérapeutes). Ces acteurs, directement en contact avec les produits de santé, alertent les réseaux de vigilances qui s'appuient sur des correspondants locaux et/ou des coordonnateurs régionaux.

Cette surveillance des produits de santé permet une évaluation précise des risques pour garantir au maximum la sécurité et l'efficacité des produits de santé et améliorer *in fine* la sécurité du patient.

• **Organisation des vigilances sanitaires des produits de santé au sein de l'Afssaps en 2002**

Au sein de l'Afssaps, chaque vigilance est organisée et prise en charge au sein de la structure correspondante chargée de l'évaluation du produit. La proximité de la vigilance concernant un produit de santé et des structures chargées de son évaluation est fondamentale.

La fonction de vigilance est une fonction transversale, une fonction inter-directions :



➔ **La direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)**

La DEMEB est chargée de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et de l'ensemble des produits biologiques. Ces compétences recouvrent les essais cliniques, les autorisations de mise sur le marché (AMM), les autorisations temporaires d'utilisation (ATU), l'enregistrement des médicaments homéopathiques, les déclarations de préparation

hospitalière et les décisions d'importation et d'exportation. Elle produit également le répertoire des médicaments génériques. Elle participe à l'élaboration et à la diffusion de l'information scientifique sur le médicament.

La direction assure également les missions de **pharmacovigilance, d'hémovigilance, de pharmacodépendance et de biovigilance**. Au sein de cette direction, un département des vigilances a été créé afin de coordonner et gérer les activités de vigilances sanitaires relatives aux médicaments et aux produits biologiques.

#### ➔ La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM)

La DEDIM est responsable de l'évaluation des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, dans le cadre du marquage CE.

Elle assure également la **matériovigilance et la réactovigilance**.

#### ➔ La direction des laboratoires et des contrôles (DLC)

La DLC exerce deux catégories de missions.

D'une part, elle est chargée du contrôle en laboratoire de l'ensemble des produits de santé (en urgence ou de façon programmée).

Ces contrôles se situent dans trois hypothèses :

- soit dans un contexte de libération de lots,
- soit dans un contexte de surveillance du marché,
- soit dans un cadre de recherche et de développement des méthodes dans un but normatif.

D'autre part, elle a en charge les produits cosmétiques : l'évaluation, la réglementation, le contrôle et la vigilance (**la cosmétovigilance**).

#### • *Caractéristiques des vigilances sanitaires : des vigilances indépendantes et distinctes*

Les produits de santé entrant dans le champ de compétence de l'Agence sont très différents et ont conduit par conséquent à des approches de leur vigilance nécessairement adaptées aux produits. Effectivement, les produits sont soumis à un encadrement réglementaire spécifique.

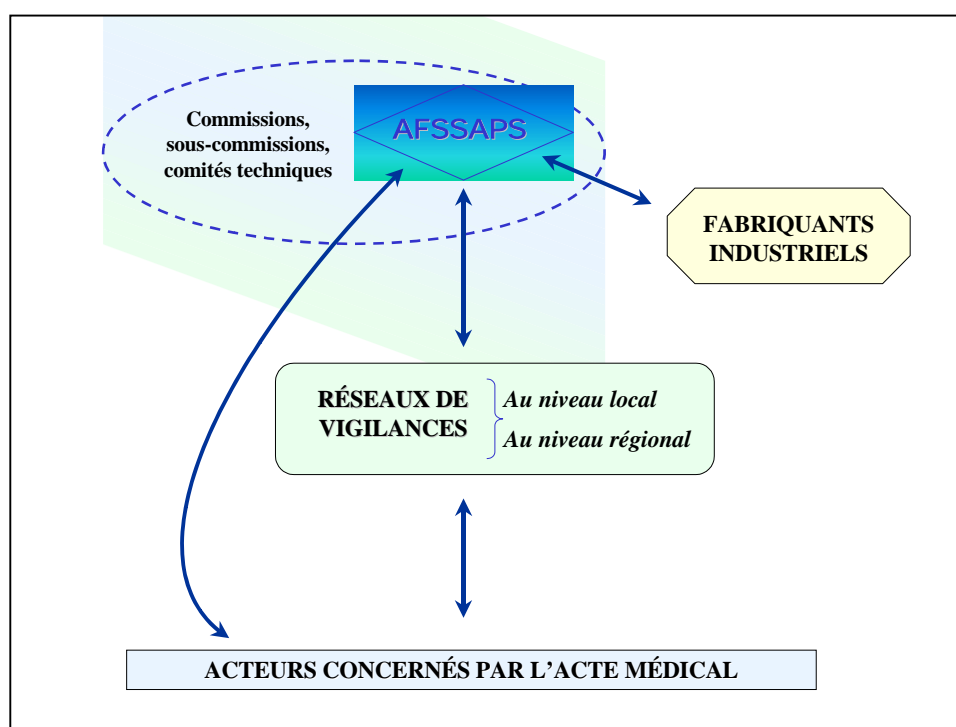


Leur domaine est plus moins vaste : il peut couvrir la vigilance classique du produit de santé ou s'inscrire dans un champ plus large (pratique médicale, démarche d'assurance qualité...). La mise en place d'un système de vigilance doit être adaptée aux différents types de risques. Aussi, chaque vigilance possède des outils, des critères d'évaluation et des méthodologies propres ainsi que des niveaux d'intervention variables.

Les métiers sont différents ; les modes de recueil de l'information, de transmission, d'analyse et de décision ne peuvent être les mêmes pour un produit sanguin labile, un réactif de laboratoire, un cosmétique ou un médicament.

La "logique de métier" doit être respectée et chaque système doit être autonome.

Malgré leur grande diversité apparaît une convergence des approches et une unité de conception : les vigilances se sont juxtaposées et copiées.



Toutes concourent à assurer une veille sanitaire grâce au signalement, à l'enregistrement, au traitement et à l'investigation des événements indésirables et incidents liés à l'utilisation de produits de santé.

Leurs spécificités ne sont pas antinomiques à une collaboration entre chaque système de vigilance.

**En raison :**

- d'une part, **de leurs objectifs communs** (les vigilances partagent les mêmes finalités et les mêmes exigences – signalement et enregistrement des incidents, effets indésirables ; évaluation ; réalisation des enquêtes et travaux concernant la sécurité d'emploi des produits de santé ; la réalisation et le suivi d'actions correctives ; traçabilité ; capacité de répondre à une alerte sanitaire par la mise en place de procédure de gestion de l'alerte et des risques –).
- et d'autre part, **des objectifs "vigilances" à l'Afssaps**, consistant notamment à articuler chaque vigilance au sein de l'Agence,

**le directeur général 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.**

### ➤ **Le Comité de coordination des vigilances**

Le comité se réunit régulièrement (en principe chaque mois) ou à la demande du directeur général. **Au cours de l'année 2002, il s'est réuni 8 fois.**

#### • **Composition du Comité de coordination des vigilances**

L'équipe de coordination des vigilances est animée par le **Dr Anne CASTOT**, *chef du département des vigilances de la DEMEB*<sup>4</sup>, avec **Christel CHEMINAIS**, *juriste* et **Sylvie LEREBOURS**, *pharmacien*, en collaboration avec l'ensemble des responsables de chaque vigilance ou leur représentant :

- **Christiane ANGOT** (*chef de l'unité de matériovigilance, DEDIM*<sup>5</sup>) et **Sylvie BORIE** (*unité matériovigilance, DEDIM*) ;
- **Dr Bernard DAVID** (*chef de l'unité d'hémovigilance, DEMEB*) et **Dr Jean-Michel AZANOWSKI** (*unité hémovigilance, DEMEB*) ;
- **Chantal GATIGNOL** (*chef de l'unité stupéfiants et psychotropes, DEMEB*) et **Nathalie RICHARD** (*unité stupéfiants et psychotropes, DEMEB*) ;

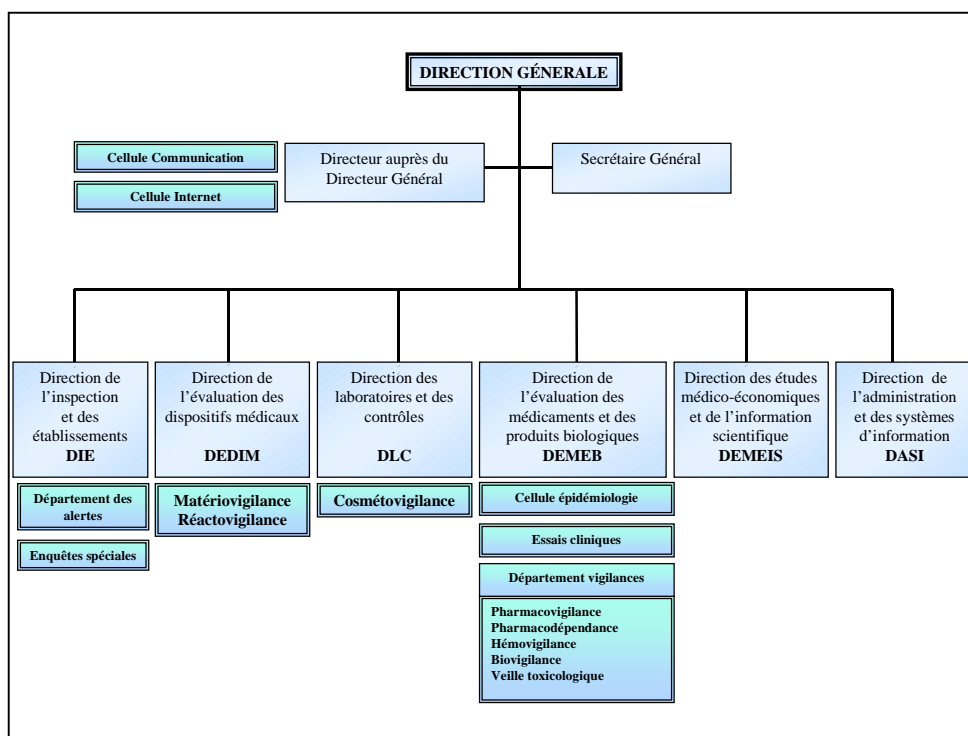
---

<sup>4</sup> Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

- **Dr Carmen KREFT-JAIS** (*chef de l'unité de pharmacovigilance, DEMEB*) ;
- **Dr Corinne LE DENMAT** (*chef de l'unité de réactovigilance, DEDIM*) ;
- **Florence LEPAGNOL** (*chargée de la cosmétovigilance, DLC*<sup>6</sup>) ;

Et avec :

- **Henriette CHAIBRIANT** (*responsable de la cellule communication, Direction générale*) ;
- **Dr Laurent FLEURY** (*responsable de la cellule Internet, Direction générale*) ;
- **Stéphane LANGE** (*chef de l'unité enquête spéciale, DIE*<sup>7</sup>) et **Kareen BENMAOR** (*unité enquêtes spéciales, DIE*) ;
- **Dominique MASSET** (*chef de l'unité de la veille toxicologique de la DEMEB*) et **Christelle RATIGNIER** (*unité de veille toxicologique*)
- **Jacques ROPERS** (*responsable de la cellule épidémiologie de la DEMEB*) ;
- **Isabelle SALVETAT** (*chef du département des alertes, 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.

<sup>5</sup> Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

<sup>6</sup> Direction des laboratoires et des contrôles

<sup>7</sup> Direction de l'inspection et des établissements

Au cours de cette année, l'équipe du Comité a senti la nécessité d'ouvrir cette structure à d'autres vigilances afin d'élargir la synergie existante des vigilances des produits de santé de l'Afssaps à une synergie plus large des vigilances sanitaires.

**Le Comité de coordination des vigilances a ainsi reçu le directeur du C-CLIN Paris-Nord, également coordonnateur du RAISIN.**

*Le C.CLIN Paris-Nord est l'un des cinq centres inter-régionaux de coordination de la lutte contre l'infection nosocomiale<sup>8</sup> créé en France en 1992 (arrêté ministériel du 3 août 1992). Ses missions sont la coordination et l'aide technique des comités de lutte contre l'infection nosocomiale (CLIN) de chaque hôpital situé dans l'inter-région Paris Nord qui comprend quatre régions : l'Ile de France, la Haute Normandie, le Nord Pas de Calais et la Picardie. Cette inter-région représente plus de 700 établissements publics et privés de santé.*

*Depuis 1993, le C.CLIN Paris Nord a entrepris plusieurs actions conformément aux missions qui lui sont assignées :*

- *La réalisation d'enquêtes de prévalence des infections nosocomiales, en particulier l'enquête nationale de prévalence réalisée en 1996 sur plus de 67.000 patients dans 190 hôpitaux de l'inter-région.*
- *La mise en place de réseaux de surveillance épidémiologique des infections à partir :*
  - *des laboratoires de microbiologie (bactéries multi-résistantes aux antibiotiques),*
  - *des services cliniques (services de chirurgie, services accueillant des patients immuno-déprimés),*
  - *des médecins du travail (surveillance des accidents exposants au sang et protection des personnels soignants).*
- *Des interventions sur demande des CLIN pour gérer des épidémies nosocomiales ou réaliser des audits en hygiène.*
- *Le développement d'un centre de documentation comprenant des envois de documentation, l'édition d'un bulletin de liaison trimestriel et l'élaboration et la diffusion de guides techniques sur les infections nosocomiales (épidémie, surveillance, hygiène).*
- *Des programmes de formation (épidémiologie, informatique) destinés aux membres des CLIN et une aide méthodologique pour mettre en place des programmes de surveillance.*

*Sources : [www.ccr.jussieu.fr/cclin/](http://www.ccr.jussieu.fr/cclin/)*

---

<sup>8</sup> Les quatre autres étant : C.CLIN Est ; C.CLIN Sud-Est ; C.CLIN Ouest et C.CLIN Sud-Ouest

Le directeur du C-CLIN Paris-Nord est dorénavant un invité permanent du Comité de coordination des vigilances de l'Afssaps, dans la mesure où :

- les infections nosocomiales et produits de santé sont souvent liés à la survenue d'effets indésirables,
- le système de lutte contre les infections nosocomiales a à gagner de l'expérience des vigilances sanitaires des produits de santé et *vis versa*.

Au cours de l'année 2003, le Comité de coordination des vigilances souhaite accueillir à d'autres vigilances.

### • *Rôle du Comité de coordination des Vigilances*

Cette structure est avant tout un lieu :

#### ↳ **D'échanges entre les différents réseaux de vigilance**

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

En pratique, le Comité de coordination commence par un tour de table des cas marquants où chaque responsable de vigilance, évoque les faits marquants, alertes et activités de sa vigilance (*voir page 17, les principales alertes en vigilance et autres faits marquants au cours de l'année 2002*).

Ces échanges, de nature très différente (technique, réglementaire, méthodologique,...), permettent de **développer** et de **renforcer l'information** tant **en interne** (en évitant sa perte ou sa dilution entre les différentes vigilances) qu'**en externe** (faciliter les échanges avec d'autres partenaires, notamment, les autres agences sanitaires).

**Au cours de l'année 2002, une réflexion plus large a été engagée sur les communications de l'Afssaps**, plus précisément sur le thème de "*communication sur le risque et le bon usage des produits de santé*". Sébastien Hazard, chargé de mission auprès du directeur général de l'Afssaps, est chargé d'animer et d'assurer le suivi d'un projet visant à élaborer un contrat

d'objectifs et de moyens. Il a pu sensibiliser les membres du groupe sur ce projet. Les vigilances ont toute leur expérience et tout leur savoir-faire à apporter.

### ↳ **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 d'ordre toxicologiques. Cette évaluation scientifique commune des risques transversaux permet de **mener des actions conjointes efficaces.**

### ↳ **Où l'information est élaborée**

L'information et le retour de l'information constituent des étapes essentielles et indispensables en vigilance.

**Au cours de l'année 2002, le Comité de coordination des vigilances a continué la mise en œuvre de son action d'information qu'il a engagé depuis sa création.**

#### - *Bulletins des vigilances*

**En 2002, 4 bulletins ont été diffusés.** Ces bulletins diffusés (consultables sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) constituent un efficace vecteur pour faire circuler l'information. Les partenaires des différents réseaux de vigilances et toute personne le souhaitant peuvent être ainsi informés des principaux faits marquants ayant trait aux vigilances.

En outre, des bulletins spécifiques dédiés à l'hémovigilance et la pharmacovigilance, permettent également d'assurer un retour d'information plus spécifique vers leurs réseaux. Ces bulletins sont également consultables sur le site Internet de l'Agence [www.afssaps.sante.fr/documentation et publication/les bulletins](http://www.afssaps.sante.fr/documentation_et_publication/les_bulletins).

En 2003, l'Afssaps souhaite mettre en place un bulletin de matériovigilance.

- *Site Internet de l'Afssaps*

Le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) constitue un outil formidable de communication. L'ensemble des informations sur les alertes sanitaires, retraits, suspensions de lots ou de produits, informations et recommandations d'utilisation etc. ayant trait aux vigilances sanitaires sont directement accessibles en ligne.

Depuis le mois de novembre 2002, une liste de diffusion, donnant accès aux informations (alertes, rapports, recommandations, communiqués de presse, lettres aux prescripteurs...) diffusés par l'Afssaps, a été ouverte au public. Pour chaque information mise en ligne sur le site, la personne inscrite reçoit un message indiquant le titre du document ainsi que le lien hyper-texte vers ce dernier. Il est ainsi offert au public la possibilité de s'inscrire soit à la liste des alertes de sécurité sanitaires (environ 9 mails par semaine) soit à la liste sans alerte (environ 4 mails par semaine).

↳ **De recherches et de réflexions méthodologiques : définir et adopter des outils communs**

Un des objectifs du groupe vise à **concilier voir harmoniser**, autant que possible, **les procédures de vigilance** afin d'en perfectionner la cohérence et la performance. Ces recherches et réflexions méthodologiques tendent à perfectionner la cohérence et la performance de chaque vigilance pour faciliter la compréhension et augmenter l'adhésion de tous les notificateurs. Le recueil, le contenu et la transversalité de l'information sont ainsi améliorés.

**Dans cet objectif, le groupe a notamment initié l'élaboration d'un glossaire des vigilances sanitaires**, qui englobe les termes les plus usités en vigilance. Ce projet a pour objectif de :

- proposer un outil comportant un répertoire unique des définitions en essayant qu'elles soient le plus souvent consensuelles pour l'ensemble des réseaux de vigilance,
- se donner les moyens d'être didactique et être compris des professionnels pour une meilleure adhésion aux différents réseaux,
- harmoniser si possible les définitions. Quand cela est impossible, essayer de comprendre pourquoi ces définitions ne sont pas identiques et trouver un dénominateur commun pour décliner chaque vigilance.

Les réseaux de vigilances de l'Afssaps (centres régionaux de pharmacovigilance – CRPV – ; centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – CEIP – ; Comité technique

de pharmacovigilance ; les experts du groupe de travail de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques) ont été associés et consultés à ce travail en 2002.

Afin d'élargir la consultation, les définitions sont désormais publiées dans le bulletin des vigilances afin de recueillir les commentaires de nos lecteurs (voir le bulletin des vigilances n°12, les définitions d'effet indésirable, effet indésirable grave et effet indésirable inattendu).

Ce travail continuera en 2003.

### ↳ Où l'on participe à la formation

La coordination des vigilances participe à la **formation initiale** (elle a notamment assuré plusieurs modules de vigilances dans des formations de 3<sup>ème</sup> cycle en faculté de droit et faculté de pharmacie) et à la **formation continue** des professionnels de santé.

Le département des vigilances a également coopéré à la formation de plusieurs membres de l'Agence Nationale tunisienne de Contrôle Sanitaire et Environnemental des Produits (ANCSEP). Grâce aux diverses présentations, informations et documentation que nos invités tunisiens ont pu recueillir, il leur sera possible de préparer un projet relatif à la mise en place d'un système de coordination des vigilances en Tunisie inspiré du modèle français. D'autre part, l'ANCSEP édite un bulletin d'information des vigilances, "INFO-ANCSEP" qui a été très fortement inspiré par celui de l'Afssaps.

### ↳ Mais aussi où la réflexion sur la coordination locale et régionale (DGS) se poursuit

**La réflexion sur les coordinations locale et régionale des vigilances, mise en place en collaboration avec la DHOS et la DGS, s'est poursuivie au cours de cette année.** Cette réflexion s'articule 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. Cette réflexion se poursuivra en 2003.



## PRINCIPALES ALERTES EN VIGILANCES & AUTRES FAITS MARQUANTS

### AVERTISSEMENT :

Ce bilan des principaux faits marquants en vigilances ne tend pas à l'exhaustivité. Il s'agit d'offrir au lecteur une vue d'ensemble des principaux dossiers d'alerte sanitaire, gérés par l'Afssaps au cours de l'année 2002 et qui ont été présentés lors d'un Comité de coordination des vigilances.

Sont abordés quelques dossiers, faits marquants ayant trait à la vigilance en raison, notamment, de leur caractère transversal, de leur gravité, de leur nouveauté, de leur exemplarité ou de leur intérêt didactique.

### ➤ **Biovigilance**

La biovigilance peut être définie comme un ensemble de procédures de surveillance organisées pour recueillir et évaluer les informations relatives :

- aux incidents ou effets indésirables concernant les éléments et produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, les produits qui en dérivent, les dispositifs médicaux les incorporant ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits ;
- aux activités allant du prélèvement ou à la collecte des éléments et produits concernés, à leur utilisation en passant par toutes les étapes de leur préparation.

Un projet de décret de biovigilance est actuellement au stade de finalisation. La parution est attendue pour fin 2003.

**Au cours de l'année 2002, la biovigilance a continué de se mettre en place au sein de l'Agence.** Cette vigilance est actuellement prise en charge au sein du département des vigilances, par le Docteur Anne CASTOT. Les liens qui avaient commencé à être tissés en 2001 avec l'Établissement Français des Greffes (EFG) ont pu être renforcés. Des procédures de déclarations des incidents et effets indésirables ont été élaborées afin d'encadrer les échanges entre ces deux établissements publics en attendant la parution du décret. De même, une fiche de déclaration d'incidents / effets indésirables a été réalisée et testée.

Deux dossiers ont particulièrement retenu l'attention du Comité :

• **Inspection d'une société de produits thérapeutiques annexes**

Une inspection réalisée par l'Afssaps d'une société de produit thérapeutique annexe – PTA –, localisés en Haute-Garonne, a permis de constater que les conditions de production et de contrôle n'assuraient pas une garantie suffisante de la qualité des produits fabriqués. Il s'agit de produits susceptibles d'entrer en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme ainsi que tout produit susceptible d'entrer en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Par mesure de précaution, il a été décidé le 31 mai 2002 que certains produits mis sur le marché par la société Bio Media ne devaient plus être utilisés en tant que PTA.

Etaient concernés par cette décision :

- les sérums bovins : sérums de veau, sérums de veau nouveau né, sérum de veau foetal ;
- les substituts de sérums : Prolifix S2<sup>®</sup>, Prolifix S3<sup>®</sup>, Prolifix S4<sup>®</sup>, Prolifix S6<sup>®</sup> ;
- *les substituts de solutions de décollement* : Splittix A<sup>®</sup>, Splittix B<sup>®</sup>, Splittix C<sup>®</sup>, Splittix D<sup>®</sup> ;
- les produits susceptibles d'être utilisés en AMP : SMART<sup>®</sup>1 et 2, SWIM<sup>®</sup>, OCM<sup>®</sup>, CRYOSPERME<sup>®</sup>.

Quatre mois plus tard, la constatation de l'utilisation en tant que PTA de produits Bio Media autres que ceux mentionnés dans la décision du 31 mai 2002 et le risque particulier présenté par les produits d'origine humaine commercialisé par la société Bio Media, résultant de l'absence de système de traçabilité, ont conduit le directeur général de l'Afssaps à prendre une nouvelle décision (décision du 29 octobre 2002).

Il a été décidé de suspendre pour une durée d'un an :

- la commercialisation et l'utilisation des produits d'origine humaine mis sur le marché par la société Bio Media,
- l'utilisation entrant que PTA de tous les produits mis sur le marché par la société Bio Media notamment : tout sérum bovin, tout "substitut de sérum", tout substitut (d'origine végétale) de solutions de décollement d'origine animale et végétale, tout inhibiteur d'enzyme, tout milieu de congélation, tout milieu de transfection, tout produit susceptible d'être utilisé dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation, tout milieu de culture et tout additif pouvant entrer en contact avec des tissus et cellules, tout antibiotique utilisé en culture cellulaire, toute formulation y compris les formulations à façon, pouvant entrer en contact avec des cellules, tissus et organes humains dans le cadre d'un protocole thérapeutique.

*Réunion n° 33, 5 juin 2002*

### • Signalements de contamination importante à *Candida Albicans*

Le département des vigilances a reçu deux notifications de l'EFG (la première en avril et la seconde en mai) d'effets indésirables graves posant le problème de contamination à *candida albicans* lors de greffes d'organes.

#### - 1<sup>er</sup> cas

Il s'agit d'un prélèvement multiorganes (2 reins, 1 foie, 1 cœur) sur une femme de 45 ans. Il n'y avait ni contre-indication au prélèvement ni notion de *Candida Albicans*, ni terrain propice au développement de cette mycose. Le liquide de perfusion des reins était le CELZIOR.

• **Concernant les 2 receveurs de rein**, à J.3 et J.5, des *Candida albicans* ont été trouvés dans les redons des 2 greffés rénaux. À ce stade, les patients, ne présentant aucune symptomatologie, n'ont pas été traités car cette infection a été considérée comme banale. À J.21, une infection urinaire à *Candida Albicans* a été découverte chez un de ces 2 patients. Ce patient a été traité par Triflucan<sup>®</sup> et va bien.

À J.60, le second receveur de rein présente un tableau de douleurs abdominales, fébrile avec anurie. Il a du être détransplanté en urgence.

• **Concernant le receveur de foie**, la présence de *Candida albicans* est apparu à J.10 après la greffe. Ce patient a fait des complications post-greffe : thrombose de l'artère hépatique, abcès biliaire avec fistule biliaire à la peau. La présence de *Candida albicans* a été retrouvée sur la plaie et dans les drains.

• **Concernant le receveur de cœur**, il est décédé d'une tamponnade un mois après la greffe.

- **2<sup>ème</sup> cas**

Il s'agit également d'un prélèvement multiorganes (2 reins, 1 foie, 1 cœur, 2 cornées) sur une jeune femme de 20 ans. Aucune notion de présence de *Candida Albicans* n'était retrouvée chez la donneuse. Le liquide de conservation du rein était le BELZER.

Les sérologies (sur sérothèque) du *Candida Albicans* ont été réalisées sur 4 sérums différents de la donneuse : 3 sont fortement positifs.

• **Concernant les 2 receveurs de rein :**

- Une détransplantation du rein un mois après la greffe a été nécessaire pour anévrismes sur l'artère rénale à *Candida albicans*. Le liquide de conservation du rein avait poussé à J2 à *Candida albicans*.
- Le receveur de l'autre rein a été traité par Triflucan<sup>®</sup>. À ce jour, il va bien.

• **Concernant le receveur de foie :** Le liquide de conservation BELZER a poussé au *Candida albicans*. La patiente a été mise sous Triflucan<sup>®</sup> et va bien.

• Aucune information n'est disponible sur les autres receveurs.

*Réunion n° 33, 5 juin 2002*

## ➤ **Contrôle du marché/Enquêtes spéciales**

L'unité contrôle du marché 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.

Une des principales activités de cette inspection spécifique consiste à traiter sur dossier des produits dont le statut n'est pas *a priori* clairement défini (produits frontières notamment).

Ces produits peuvent nécessiter la mise en œuvre d'inspections afin de recueillir les informations permettant de mieux évaluer la présence d'un risque pour la santé publique ou de faire cesser des agissements illicites.

Les attributions de cette unité ont été transférées à **l'unité d'inspection des enquêtes spéciales** à l'automne 2002. Cette unité, rattachée à la direction de l'inspection et des établissements de l'Afssaps est chargée du traitement et du suivi administratif, disciplinaire et pénal des affaires relatives :

- aux produits de santé mis sur le marché en infraction avec le code de la santé publique et susceptible de présenter un danger pour la santé publique ;
- aux entreprises ayant une activité dans le domaine des produits de santé en infraction avec la réglementation.

Cette unité d'inspection des enquêtes spéciales est chargée de la mise en œuvre des mesures de police sanitaire concernant les produits de santé mis sur le marché illégalement.

En 2002, 60 nouveaux dossiers ont été enregistrés aux fins de traitement auxquels il convient d'ajouter la poursuite de l'instruction des dossiers enregistrés sur les exercices précédents.

L'origine de ces dossiers est diverse : ils proviennent en majorité de l'Agence ; des services déconcentrés ; de la DGCCRF ; des services de douanes ; des Conseils de l'Ordre et autres organisations professionnelles ; d'officine de ville et pharmacies à usage intérieur, d'établissements de santé et de particuliers.

Sept inspections ont été réalisées *in situ*. Elles ont concerné des établissements, des fabricants ou des distributeurs de produits à base de plantes et ont posé à la fois des problèmes liés à des infractions au code de la santé publique, au statut des produits (médicament, complément alimentaire, statut à définir) et des problèmes de qualité pouvant entraîner un risque pour la santé des consommateurs.

Après détermination du statut des produits incriminés, 15 dossiers ont abouti à la mise en demeure des sociétés en leur demandant de cesser toute commercialisation jusqu'à leur mise en conformité avec la réglementation.

Une décision de police administrative a été publiée au Journal Officiel.

Dans d'autre cas, les dossiers ont été transmis à la direction de l'évaluation médico-économique et de l'information scientifique (DEMEIS) afin que les éventuelles allégations thérapeutiques des produits soient supprimées, ou encore à la DGCCRF.

Enfin, sept dossiers ont été transmis au Procureur de la République.

Quelques-uns des dossiers dont a eu à traiter l'unité au cours de l'année ont ainsi pu être présenté lors d'un comité de coordination des vigilances.

• **Badiane (Anis étoilé)**

*Dossier traité en collaboration avec le département des alertes et l'unité de pharmacovigilance*

**Voir page 39**

• **COLOTIUM : contamination par *Aspergillus flavus* et par des mucorales de type *Absidia corymbifera*.**

*Dossier traité en collaboration avec les unités de biovigilance et de pharmacovigilance*

Il y a plusieurs mois, l'Afssaps avait été informée d'un cas grave d'appendicite mycosique compliquée d'un abcès sous-hépatique suite à la consommation par une enfant d'un complément alimentaire dénommé COLOTIUM<sup>®</sup> (composé de bactéries lactiques actives et stabilisées).

L'analyse bactériologiques des gélules de COLOTIUM<sup>®</sup> 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.

Ce produit est fabriqué selon un procédé ayant fait l'objet d'un avis favorable de la Commission interministérielle et interprofessionnelle de l'alimentation animale. Cependant aucune autorisation n'a été accordée en alimentation humaine.

➡ Mesures prises :

- La publicité sur Internet pour le COLOTIUM<sup>®</sup> a été prohibée.
- Par ailleurs, une enquête de la DGCCRF a été diligentée chez le fabricant. Les inspecteurs ont constaté au cours de leur mission l'état déplorable des locaux industriels (défaut d'entretien général, raticide proche des produits, toiles d'araignées...).
- Suite à ces constatations, le préfet du département a fermé l'établissement par arrêté.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002*

*Voir Comité de coordination des vigilances des produits de santé*

*– Bilan 2001, Principaux faits marquants – page 38*

## • GERMANIUM

L'Afssaps a été informée par un patient qu'une société localisée dans le département du Nord-Pas-de-Calais vendait du Germanium par l'intermédiaire d'un magnétiseur qui le conseillait dans le traitement de cancers. Suite à l'enquête menée par la DGCCRF du Nord-Pas-de-Calais sur place, les inspecteurs ont constaté que cette société proposait également des produits à base de Kawa et de millepertuis. Ces produits, non autorisés en alimentation, ont été saisis. Le Procureur de la République en a été informé.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002 ; Réunion n°36, 21 octobre 2002*

## • KAWA-KAWA : cas d'atteintes hépatiques

*Dossier traité en collaboration avec l'unité de pharmacovigilance et le département des alertes*

Le kawa-kawa (kava ou kava-kava) (*piper methysticum* – famille des pipéracées) est une plante originaire des îles du Pacifique Sud dont les racines sont consommées sous forme de décoction. Il s'agit d'une boisson rituelle qui occupe traditionnellement une place centrale dans la vie sociale et cérémonielle des Polynésiens.

Les substances actives du kawa présentent des propriétés neurosédatives, myorelaxantes, spasmolytiques, anticonvulsivantes, anti-inflammatoires et analgésiques. Des études cliniques ont mis en évidence une action sédative et tranquillisante comparable à celle des benzodiazépines.

En France, le kawa-kawa est commercialisé comme un complément alimentaire. L'Agence l'a qualifié de médicament par fonction.

Seuls les médicaments homéopathiques à base de kawa-kawa bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en France sont des médicaments homéopathiques.

Cette plante est aussi utilisée dans des préparations effectuées en officine. On la trouve également dans des produits commercialisés en grandes surfaces (supermarchés, magasins de diététique...) ou disponibles sur Internet.

Une trentaine de cas d'atteinte hépatique survenus en Allemagne et en Suisse chez des personnes ayant consommé des produits à base de kawa-kawa a été rapportée à l'Afssaps. Ces atteintes hépatiques sont imprévisibles et peuvent survenir après plusieurs mois de traitement, même si le kawa est utilisé de manière discontinue.

À ce jour, aucun cas n'a été signalé à l'Agence. Toutefois, en raison de la gravité des effets indésirables, l'Afssaps a décidé de suspendre la délivrance et l'utilisation, à des fins thérapeutiques, des produits et des préparations contenant du kawa-kawa (à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions supérieures ou égales à la 5<sup>ème</sup> dilution centésimale hahnemanniennne -5CH-). L'Afssaps recommande, en outre, aux patients de ne plus consommer les produits concernés par la suspension.

De son côté, la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) a pour sa part rappelé aux syndicats professionnels de l'agroalimentaire (ANIA et SYNADIET) que le kawa-kawa ne peut pas être utilisé en alimentation humaine en l'absence d'autorisation. Or, en pratique de nombreux industriels l'utilisent dans la fabrication de produits commercialisés comme compléments alimentaires. Suite à l'arrêt de la commercialisation du kawa, l'unité de pharmacovigilance a reçu une déclaration d'effet indésirable de type élévation des transaminases chez une personne consommant des gélules de Kawa commercialisées par les laboratoires Fenioux. L'Afssaps a rencontré le responsable du laboratoire qui a précisé que la commercialisation des gélules de kawa par son laboratoire avait été arrêtée conformément à la décision de l'Agence et que ce produit continuait à être consommé par les personnes qui en détenaient.

Il convient de noter la décision du 16 mai 2002 relative à la suspension de la fabrication, la préparation, l'importation, l'exploitation, l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la publicité, l'utilisation, la prescription, la délivrance et l'administration de médicaments commercialisés par l'entreprise dénommée Laboratoires Fenioux (Voir la décision du directeur général de l'Afssaps en date du 16 mai 2002 publiée au JO du 23 juin 2002).

*Réunion n° 30, 4 mars 2002 ; Réunion n° 36, 21 octobre 2002*

*Suite à la décision du directeur général de l'Afssaps 13 mars 2003, la mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava (Kava-kava, Kawa-Kawa, Piper methysticum) et de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5e dilution centésimale hahnemanniennne est interdite à compter du 26 mars 2003.*

Voir sur le site Internet de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) :

- 9 janvier 2002 : Suspension de délivrance et d'utilisation à des fins thérapeutiques des produits contenant du **KAWA**. MED 02 / A01
- [décision](#) du 08/01/02 portant suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava (kava-kava,



kawa-kawa, piper methysticum) et des produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5<sup>ème</sup> dilution centésimale hahnemannienne

- [communiqué de presse](#) du 09/01/02, Kawa et atteintes hépatiques
- Décision du 13 mars 2003 portant interdiction de la mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava (Kava-kava, Kawa-Kawa, Piper methysticum) et de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5<sup>e</sup> dilution centésimale hahnemannienne (J.O n° 72 du 26 mars 2003)

### • **L'élixir du suédois**

Le Centre antipoison (CAP) d'Angers a recueilli un cas d'hépatite chez une femme de 52 ans, suite à la consommation de "l'élixir du suédois". Ce produit, commercialisé par des officinaux, contient une trentaine de plantes et du camphre.

Le groupe de qualification des produits de santé de l'Afssaps a considéré qu'il ne s'agissait pas d'un produit de santé.

Le dossier a donc été transmis à la DGCCRF.

À noter que, le camphre est interdit dans les médicaments chez les enfants de moins de 30 mois et fait l'objet d'une évaluation qui pourrait conduire à son interdiction dans les cosmétiques.

*Réunion n° 31, 8 avril 2002*

### • **Gélules de chondroïtine / glucosamine : effet indésirable**

*Dossier traité en collaboration avec l'unité de Pharmacovigilance*

Un centre de pharmacovigilance a notifié un effet indésirable survenu chez un patient diabétique présentant une insuffisance rénale modérée. Ce patient a présenté une augmentation de la pression artérielle, une inflation hydrosodée et une aggravation de son insuffisance rénale.

Depuis plusieurs mois, ce patient consommait des produits commercialisés par une société localisée au Luxembourg. Il s'agit d'après l'étiquetage :

- de gélules de chondroïtine/ glucosamine à 330 mg,

- et de gélules de « draineur » composées de radis noir, pissenlit, chardon marie, artichaut, fumeterre.

En l'absence d'autre cause expliquant l'aggravation de l'état de ce patient, le CRPV a adressé à la direction des laboratoires et contrôle, DLC, un échantillon des gélules pour analyse.

Une enquête sur le statut et la qualité de ces produits a été sollicitée auprès des autorités luxembourgeoises. Celle-ci a révélé que les produits n'étaient pas autorisés en tant que médicaments au Luxembourg et étaient fabriqués par une société française.

Une enquête conjointe Contrôle du marché / Inspection des matières premières a donc été réalisée afin de recueillir des informations sur la qualité et la traçabilité des produits en cause. Cette enquête a montré que les lots dont les numéros sont indiqués sur les produits ne correspondent pas à des lots de fabrication mais sont constitués de différentes fractions provenant de divers façonniers. Ces différentes fractions ont des compositions variables notamment en terme de dosage et d'excipients.

De plus, le bulletin d'analyse d'une matière première, la glucosamine, indique qu'il s'agit d'un sel potassique.

Ces premiers éléments vont orienter les analyses de la DLC, notamment vers un dosage du potassium et du sodium, compte tenu de la symptomatologie observée chez le patient, et de l'absence de garantie quant à la composition exacte du produit et des sels utilisés.

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

*Suite aux injonctions de l'Afssaps, la société luxembourgeoise responsable de la mise sur le marché des produits a cessé leur exploitation en France.*

### • Sérocytol

L'Agence a été alertée par un service des douanes sur le fait que de très nombreux colis contenant des produits dénommés sérocytol étaient expédiés vers la France à partir d'officines suisses. Dans certains cas, ces produits font l'objet de demandes d'importation auprès de l'Afssaps.

Il s'agit de médicaments immunologiques fabriqués à partir de sérum équin par un laboratoire localisé en Suisse. Ils existent sous forme de suppositoires et de solutions injectables. Les autorisations d'importation sont refusées compte tenu de l'insuffisance de données de sécurité.

Ces produits ont déjà fait parlé d'eux il y a une vingtaine d'années suite à une enquête de 50 millions de consommateurs qui avait révélé leur caractère charlatanesque ; cette enquête avait été largement relayée dans toute la presse. Il semblerait que les Serocytols aient retrouvé un marché, par le biais de prescripteurs en France.

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

*Suite aux injonctions de l'Afssaps, les officines suisses identifiées comme des exportateurs de ces produits vers la France, se sont engagées à cesser l'envoi de sérocytol vers la France.*

## ➤ **Cosmétovigilance**

### ***Définition proposée***

La cosmétovigilance est l'ensemble des moyens permettant la surveillance du risque d'effets indésirables attribués à l'utilisation d'un produit cosmétique.

Elle comporte notamment :

- le signalement et l'enregistrement de tout effet indésirable devant être notifié à l'Afssaps,
- l'exploitation et l'évaluation de ces informations 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.

Cette surveillance des risques d'effets indésirables et des effets indésirables liés à l'utilisation des produits cosmétiques est effective au sein de l'Agence : elle est prise en charge par le département des produits cosmétiques de la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC).

### **• Mise en place de la cosmétovigilance**

#### **↳ Mise en place d'un système de cosmétovigilance national**

Au cours de l'année 2002, la réflexion sur la mise en place d'un système national de cosmétovigilance s'est poursuivie avec la participation du groupe de travail sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques, groupe qui dépend de la Commission de cosmétologie.

Ce groupe anciennement « groupe cosmétovigilance » a été nommé par décision du directeur général le 20 mars 2002 et a pris la dénomination de groupe de travail « *sécurité d'emploi des produits cosmétiques* ».

*Réunion n° 33, 5 juin 2002*

**Le groupe de travail a finalisé l'élaboration d'une fiche de notification d'effets indésirables spécifique aux produits cosmétiques.**

Avant de tester la pertinence de la fiche auprès des professionnels de santé par une étude pilote, le groupe de coordination a proposé de diffuser la fiche :

- d'une part au Comité technique de pharmacovigilance et aux CRPV, notamment ceux de Nantes, Strasbourg et Dijon ;
- et d'autre part, à la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes.

*Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n° 33, 5 juin 2002 ; Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

↳ **Réflexions sur la mise en place d'un système européen de cosmétovigilance**

Au niveau européen, une réflexion a également été engagée depuis mars 2001 sur le recueil des effets indésirables au sein du Comité d'experts sur les produits cosmétiques, Comité qui dépend du Comité de Santé Publique du Conseil de l'Europe. Tous les représentants de l'Accord partiel (soit 18 membres européens) se réunissent deux fois par an.

Le département des produits cosmétiques participe activement à cette réflexion. Ainsi en 2002, il a pu lors d'une de ces réunions sensibiliser ses partenaires :

- sur la nécessité d'établir un système de recueil des effets indésirables sur la base de la fiche de notification d'effet indésirable élaborée par le groupe de travail « sécurité d'emploi des produits cosmétiques » de l'Afssaps ;
- sur la nécessité d'établir un système d'échange d'informations sur les effets indésirables entre les différents états membres ;
- sur la nécessité d'établir des « guidelines » en matière de cosmétovigilance et plus particulièrement sur la gestion des effets indésirables (définitions, outils à élaborer pour le recueil des effets indésirables, organisation des échanges d'informations...).

*Réunion n° 32, 13 mai 2002*

Afin de mettre en place ces « guidelines », les délégations autrichienne, néerlandaise, espagnole et française ont été nommés rapporteurs. Elles devraient se réunir lors d'une réunion ad-hoc, afin de préparer un premier document de synthèse.

*Réunion n° 33, 5 juin 2002*

• **Dermalide : effet indésirable**

*Dossier traité en collaboration avec les unités de matériovigilance et de pharmacovigilance*

**Voir page 58**

• **Extension de la décision ESB**

Au cours de l'année 2002, le département des produits cosmétiques a travaillé en collaboration avec le groupe de travail « sécurité virale » de l'Afssaps, à l'extension de la décision ESB du 17 mars 2001 relative à l'interdiction des matériaux à risque biologiques<sup>9</sup> qui ne sont pas utilisés dans l'alimentaire, mais ne sont pas interdits 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.

En application du principe de précaution, d'autres matériaux à risque déclarés impropres à la consommation humaine au niveau communautaire et/ou national ont été interdits également dans les produits cosmétiques.

Suite à une inspection de l'Afssaps montrant l'utilisation possible dans certains produits cosmétiques de tissus classés en catégories d'infectiosité II et III de l'OMS (infectiosité moyenne et faible), le groupe de travail « sécurité virale » de l'Afssaps a été saisi et s'est prononcé favorablement pour une interdiction de ces tissus dans les produits cosmétiques. La décision du 27 mars 2001 a été ainsi modifiée le 17 juin 2002 (J.O n° 158 du 9 juillet 2002 page 11738) *Cf. infra*.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002*

---

<sup>9</sup> par exemple, poumon, placenta

**Décision du 17 juin 2002 interdisant  
la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement,  
la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou  
la distribution à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques  
contenant des extraits bovins, ovins et caprins non conformes à certaines conditions**

**NOR: SANM0222085S**

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,

Vu le règlement (CE) n° 270/2002 de la Commission du 14 février 2002 modifiant, d'une part, le règlement (CE) n° 999/2001 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2001 en ce qui concerne les matériels à risques spécifiés et la surveillance épidémiologique des encéphalopathies spongiformes transmissibles et, d'autre part, le règlement n° 1326/2001 en ce qui concerne l'alimentation des animaux et la mise sur le marché des ovins et des caprins et des produits qui en sont dérivés ;

Vu la directive 76/768/CEE du Conseil des Communautés européennes du 27 juillet 1976 modifiée concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques, et notamment son article 12 ;

Vu la décision de la Commission du 18 avril 2001 concernant certaines mesures rendues nécessaires par les cas d'encéphalopathie spongiforme bovine apparus au Portugal et mettant en œuvre un régime d'exportation fondé sur la date abrogeant la décision 98/653/CEE ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5312-1 et L. 5312-3 ;

Vu l'arrêté du 17 mars 1992 modifié relatif aux conditions auxquelles doivent satisfaire les abattoirs d'animaux de boucherie pour la production et la mise sur le marché de viandes fraîches et déterminant les conditions de l'inspection sanitaire de ces établissements ;

Vu l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques ;

Vu l'arrêté du 17 juillet 2001 suspendant la mise sur le marché de certains produits d'origine bovine expédiés du Portugal ;

Vu l'arrêté du 10 août 2001 relatif à l'interdiction d'importations de certains tissus de ruminants à risques au regard des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles, destinés à l'alimentation humaine, abrogeant l'arrêté du 10 novembre 2000 relatif à l'interdiction d'importations de certains tissus de ruminants à risques, au regard des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles, destinés à l'alimentation ;

Vu l'arrêté du 15 mars 2002 fixant les mesures de polices sanitaires relatives à la tremblante ovine et caprine ;

Vu l'avis du comité scientifique directeur du 6 juillet 2000 concernant la classification géographique du risque lié à l'encéphalopathie spongiforme bovine (GBR) ;

Vu l'avis de la commission de cosmétologie du 25 janvier 2001 recommandant l'interdiction de l'utilisation dans les produits cosmétiques des extraits des tissus interdits dans l'alimentation humaine et des ingrédients qui en dérivent ;

Vu l'avis du groupe de travail sécurité virale de l'AFSSAPS du 25 septembre 2001 recommandant l'interdiction de l'utilisation dans les produits cosmétiques des tissus appartenant aux catégories d'infectiosité II et III de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et des ingrédients qui en dérivent ;

Vu l'avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 22 août 2001 relatif à la levée de l'embargo sur la viande bovine et les produits à base de viande issus d'animaux originaires du Portugal suite aux conclusions du rapport de la mission de l'Office alimentaire vétérinaire en juin 2001 ;

Vu les avis de la commission de cosmétologie du 14 février 2002 et du 28 mars 2002 relatifs à l'extension des interdictions prévues par la décision du 27 mars 2001 concernant l'utilisation dans les produits cosmétiques d'extraits bovins, ovins et caprins non conformes à certaines conditions ;

Considérant que depuis plusieurs années l'apparition de plusieurs encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) différentes a été constatée séparément à la fois chez l'homme et les animaux ; que l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a d'abord été identifiée chez les bovins en 1986 puis au cours des années suivantes chez d'autres espèces animales ; qu'une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) a été décrite en 1996 ; que les preuves que l'agent responsable de l'ESB est identique à l'agent responsable de la nouvelle variante de la MCJ sont de plus en plus nombreuses ;

Considérant l'hypothèse actuelle d'une possible transmission à l'homme de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine ;



Considérant le risque d'ingestion de produits cosmétiques lorsqu'ils sont appliqués autour de la bouche ainsi que le risque de pénétration à travers une peau éventuellement lésée ;

Considérant que les produits cosmétiques ne doivent pas nuire à la santé humaine, que des matériaux à risque mentionnés dans l'arrêté du 6 février 2001 ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques et que d'autres matériaux à risque sont interdits dans les denrées alimentaires par arrêtés des 19 juillet 2001, 10 août 2001, 2 octobre 2001, 4 janvier 2002 et 28 mars 2002 ;

Considérant ainsi qu'en vertu du principe de précaution il y a donc lieu d'interdire la fabrication, la mise sur le marché et l'utilisation des produits cosmétiques contenant certains extraits d'origine bovine, ovine ou caprine déjà interdits dans l'alimentation humaine,

Décide :

#### Article 1

Sans préjudice des dispositions de l'arrêté du 6 février 2001, sont interdits la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou la distribution à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques contenant des extraits et ingrédients dérivés des tissus et liquide d'origine bovine, ovine et caprine définies ci-après, à l'exclusion de la gélatine, du collagène et des hydrolysats de collagène.

I. - Extraits et ingrédients dérivés des tissus et liquide suivants d'origine bovine :

- les amygdales, la rate, le thymus et les intestins du duodénum au rectum, le mésentère des bovins, quel que soit leur âge ;

- la colonne vertébrale, y compris les ganglions rachidiens mais à l'exclusion des vertèbres caudales et des apophyses transverses des vertèbres lombaires, des bovins âgés de plus de douze mois ;
- les ganglions lymphatiques, le placenta, les glandes surrénales, le liquide amniotique des bovins, quel que soit leur âge ;
- les nerfs périphériques, la moelle osseuse, le foie, le poumon, le pancréas des bovins, quel que soit leur âge ;
- tous les extraits de tissus provenant de cadavres ou d'animaux nés, élevés, abattus au Royaume-Uni ou au Portugal ou d'animaux ayant transité par ces Etats, quel que soit l'âge des animaux ;
- tous les extraits de tissus ayant été fabriqués au Portugal.

Les dispositions spécifiques pour le Portugal ne s'appliquent pas à la région autonome des Açores.

## II. - Extraits et ingrédients dérivés des tissus et liquide suivants d'origine ovine et caprine :

- la tête entière, comprenant les yeux et les amygdales, mais à l'exclusion de l'encéphale, de la langue et des muscles masséters, des ovins et caprins âgés de moins de six mois ;
- la moelle épinière et la tête entière comprenant l'encéphale, les yeux et les amygdales, mais à l'exclusion de la langue et des muscles masséters, des ovins et caprins âgés de six mois et plus
- les ganglions lymphatiques, le placenta, les glandes surrénales, le liquide amniotique des ovins et caprins, quel que soit l'âge des animaux ;
- les nerfs périphériques, la moelle osseuse, le foie, le poumon, le pancréas des ovins et caprins, quel que soit l'âge des animaux.

III. - Extraits et ingrédients dérivés des tissus suivants d'origine ovine et caprine provenant d'animaux ayant pu être exposés à un risque spécifique de contamination par un agent d'une encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible (ESST) :

- pour les ovins et caprins nés ou élevés au Royaume-Uni, quel que soit leur âge : la tête entière comprenant l'encéphale, les yeux et les amygdales, mais à l'exclusion de la langue et des muscles masséters ;

- pour les ovins et caprins abattus dans le cadre des dispositions de l'arrêté du 15 mars 2002 fixant les mesures de police sanitaire relative à la tremblante ovine et caprine, la tête entière, la moelle épinière ainsi que les viscères thoraciques et abdominaux.

IV. - Pour les zones de catégories III à IV de la classification GBR, tous les extraits et ingrédients dérivés des tissus provenant de bovins âgés de vingt-quatre mois et plus soumis à un test de dépistage de l'ESB avec un résultat non négatif ou non soumis à un test de dépistage de l'ESB.

Les dérivés du suif peuvent cependant être utilisés dans les produits cosmétiques, sous réserve de l'application des méthodes, dûment certifiées par le producteur, prévues au numéro d'ordre 419 de la directive 76/768/CEE repris à l'annexe de l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques.

Cette disposition ne s'applique pas aux dérivés du suif d'origine bovine ayant été fabriqués au Portugal.

Les dispositions mentionnées aux I, II, III et IV ne s'appliquent pas au lait et à ses dérivés.

## Article 2

Sont interdits la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou la distribution à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques contenant de la gélatine, du collagène ou des hydrolysats de collagène d'origine bovine, ovine et caprine ne répondant pas aux conditions définies ci-après.

I. - Lorsqu'ils ne répondent pas :

- soit aux exigences de la monographie générale de la Pharmacopée européenne en vigueur « produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales (1483) » sous la forme d'un certificat de conformité à cette monographie de la Pharmacopée européenne ;

- soit aux conditions sanitaires générales définies ci-après :

a) Lorsqu'ils sont fabriqués à partir d'os de ruminants, les ruminants doivent être originaires de pays classés en catégorie I de la classification GBR. Les matières premières utilisées pour leur fabrication proviennent d'animaux qui ont été abattus dans un abattoir et dont les carcasses ont été jugées propres à la consommation humaine à la suite d'une inspection ante et post mortem ;

b) Les locaux de production doivent permettre de prévenir toute contamination croisée. Ils doivent pouvoir être nettoyés et, lorsque la maîtrise des contaminations le justifie, être désinfectés de manière efficace.

Les zones de stockages et d'évacuation des déchets doivent être séparées de zones de manutention, de manipulation et de stockage des matières premières et des ingrédients.

Tous les matériels et équipements avec lesquels ils entrent en contact doivent être conçus et entretenus de manière à éviter les risques de contamination.

La collecte des déchets et leur entreposage depuis les postes de travail jusqu'à l'évacuation du site doivent être organisés de manière à éviter tout risque de contamination ;

c) La gélatine et les hydrolysats de collagène doivent être fabriqués selon un procédé qui garantisse que les matières premières ont été soumises à un traitement à l'acide ou à l'alcali, suivi d'un ou de plusieurs rinçages. Le pH doit être adapté en conséquence.

Ils doivent être extraits par chauffage à une ou plusieurs reprises successives, cette opération étant suivie d'une purification par filtrage et stérilisation. Après avoir subi ces procédés, ils peuvent passer par un procédé de séchage et, le cas échéant, un procédé de pulvérisation ou de feuilletage ;

d) Les responsables des établissements de production doivent être en mesure de porter à la connaissance des agents des administrations chargées des contrôles la nature, la périodicité et le résultat des vérifications effectuées pour garantir la sécurité de ces ingrédients, suivant le système d'analyse des risques et des points critiques pour leur maîtrise, dit système "HACCP".

Les responsables des établissements de production doivent instaurer et appliquer un système permettant d'établir le lien entre chaque lot de production expédié, les lots de matières premières entrants, les conditions de production et la date de conditionnement. Les responsables des établissements de production doivent conserver pendant deux ans un registre de toutes les matières entrantes et de tous les produits sortants de leur établissement.

II. - Lorsqu'ils ont été fabriqués au Portugal.

### Article 3

Les fabricants, les importateurs et les exportateurs de produits cosmétiques doivent être en mesure de produire, par lot de fabrication à la demande des agents habilités à exercer des contrôles en application de l'article L. 5431-1 du code de la santé publique, tout document permettant d'attester pour les ingrédients d'origine ovine, bovine, caprine :

- de l'espèce animale, de son origine et de sa traçabilité géographique ;
- de la nature exacte des tissus, liquides, extraits et ingrédients dérivés utilisés et de leur traçabilité ;
- pour les dérivés du suif, les méthodes d'inactivation appliquées ;
- pour la gélatine, le collagène et les hydrolysats de collagène, les dispositions mentionnées à l'article 2.

Ce document peut être notamment le certificat de salubrité, le certificat sanitaire visé par un vétérinaire officiel du pays de provenance ou le document commercial d'accompagnement.

Lorsque les composants des produits ou les produits eux-mêmes sont élaborés au Royaume-Uni, les documents garantissant l'origine doivent émaner d'une autorité sanitaire officielle ou d'un organisme indépendant d'inspection conforme à une des normes EN 45000.

Lorsque les produits sont élaborés au Portugal, les documents garantissant l'origine doivent émaner d'une autorité sanitaire officielle ou d'un organisme indépendant d'inspection conforme à une des normes EN 45000.

#### Article 4

Sont abrogées :

- la décision du 23 décembre 1999 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou la distribution à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques contenant des extraits bovins provenant du Portugal ;
- la décision du 27 mars 2001 interdisant la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou la distribution à titre gratuit ou onéreux et l'utilisation de produits cosmétiques contenant des extraits bovins, ovins et caprins non conformes à certaines conditions.

Article 5

La directrice des laboratoires et des contrôles et le directeur de l'inspection et des établissements sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 17 juin 2002.

P. Duneton



## • Éthers de glycol et produits de santé : risques liés à leur exposition

### *Dossier traité avec l'unité de veille toxicologique*

Grâce à leur propriété de solubilité dans l'eau, les éthers de glycol sont très largement utilisés comme solvants. On les retrouve ainsi dans la plupart des produits ménagers (lave-vitres, par exemple), des peintures, mais également dans des produits cosmétiques et certains médicaments (notamment les vaccins).

Or, les éthers de glycol, notamment ceux de la série E (dérivés de l'éthylène glycol) sont susceptibles d'être reprotoxiques et cancérigènes.

➔ Dans un avis, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPPF), sur la base de la directive concernant l'évaluation du risque pour la santé humaine des substances chimiques, propose l'interdiction de sept éthers de glycol de la série E (dont 2 acétates) classés reprotoxiques de catégorie 2 (toxique probable pour l'espèce humaine) (EGME, EGEE et leurs acétates, EGDME, DEGDME et TEGDME). Cet avis a été repris par le Ministère de la santé qui recommande d'interdire ces 7 éthers de glycol.

Parmi ceux-ci, quatre (EGME, EGEE et leurs acétates) ont déjà fait l'objet d'une décision d'interdiction de l'Afssaps (24 août 1999) dans les médicaments et les produits cosmétiques. Cette décision a été notifiée à la Commission européenne. Les trois autres (EGDME, DEGDME et TEGDME) proposés à l'interdiction ne sont pas utilisés dans la formulation des médicaments ni répertoriés parmi les ingrédients utilisés dans les produits cosmétiques et n'entrent pas la composition des dispositifs médicaux.

Cependant, par mesure de précaution, la commission de cosmétologie est favorable à leur interdiction dans la composition de produits cosmétiques.

➔ Par ailleurs, d'autres éthers de glycol, que ceux proposés à l'interdiction, sont utilisés dans les produits de santé.

- Dans les médicaments, 2 éthers de glycols sont utilisés comme excipient (DEGEE) ou conservateur (EGPhE).
- Dans les produits cosmétiques, 4 éthers de glycol de la série E sont potentiellement utilisés comme solvant solubilisant ou conservateur (DEGEE, EGPhE, EGBE et DEGEBE).
- Enfin, des éthers de glycol (Butyl-glycols) se trouvent également dans les produits de nettoyage et de désinfection des dispositifs médicaux.

Le ministère de la santé souhaite évaluer l'exposition à ces éthers de glycol et prendre le cas échéant, les mesures nécessaires ainsi qu'en assurer le contrôle. L'Afssaps sera sollicitée pour les produits cosmétiques.

Dans les produits cosmétiques, les éthers de glycol de la série E utilisés sont présents à de faibles concentrations selon les données de la Fédération des industries de la parfumerie. Les principaux effets toxiques observés chez l'animal (anémie hémolytique) pour ces éthers de glycol et en particulier pour l'EGPhE et l'EGBE sont obtenus pour des concentrations très supérieures à celles utilisées dans les produits cosmétiques.

Les résultats des études de passage transcutanée du butoxyéthanol (EGBE) et du phénoxyéthanol (EGPhE), ont été évalués en novembre 2002 par la commission de cosmétologie. Cette dernière propose des limitations pour les concentrations autorisées en phénoxyéthanol et en butoxyéthanol dans les produits cosmétiques afin d'obtenir des marges de sécurité supérieures à 100.

Dans le cadre d'une procédure du contradictoire, une réunion entre les experts de l'Afssaps et ceux de l'industrie aura lieu afin de confronter leur expertise.

Dans un second temps les instances européennes seront informées des réflexions et conclusions de la commission de cosmétologie concernant l'EGBE et l'EGPhE.

Il est à noter que les alternatives à l'utilisation de ces éthers doivent également faire l'objet d'une évaluation du risque.

Par ailleurs, les laboratoires de l'Afssaps ont procédé à des contrôles concernant les teneurs en phénoxyéthanol dans des produits cosmétiques disponibles sur le marché français, ces résultats seront présentés lors d'une prochaine commission de cosmétologie.

*Réunion n° 37, 9 décembre 2002*

## ➤ **Département accidents/Département des alertes**

Une fonction de veille sanitaire est exercée sur la qualité des produits de santé. Le département accidents assure la mise en œuvre des retraits de produit décidés après évaluation de signalements soit par le département lui-même (défaut de qualité) soit par les vigilances (effets secondaires, défaut de conception...etc.).

**Au cours de cette année, le département accidents a changé de nom, il est devenu celui des alertes.**

Dans le cadre d'une veille sanitaire, ce département travaille en étroite collaboration avec l'ensemble des vigilances.

Ce département est en outre chargé de préparer les décisions de suspension ou de retour des produits, prises en application des articles L. 5312-1 à L. 5312-3 du code de la santé publique.

En 2002, le département des alertes a pu présenter au Comité quelques exemples de retraits ou suspensions de lots et de produits qui sont intervenus.

• **Badiane (Anis étoilé) et risques convulsifs**

*Dossier traité en collaboration avec les unités de pharmacovigilance et enquêtes spéciales*

Suite à une alerte des Pays-Bas en 2001, informant de cas de convulsions survenus chez des personnes ayant consommées des infusions à base de badiane, l'Afssaps avait immédiatement informé son réseau de pharmacovigilance (les centres régionaux de pharmacovigilance – CRPV – ) et les centres anti-poison (CAP).

Ainsi, deux cas de convulsions chez deux nourrissons après absorption d'une infusion de badiane ont été signalés à des CRPV.

Une inspection diligentée sur le site de production et chez le fournisseur de matières premières avait permis de mettre en évidence que la badiane de Chine (*illicium verum*) avait été mélangée avec de la Badiane du Japon (*illicium religiosum*) dont le risque convulsif est connu.

Dans un premier temps, l'Agence avait retiré du marché 15 lots de produits et médicaments identifiés comme contenant un mélange de badiane de Chine et du Japon (19 novembre 2001).

Puis, 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) jusqu'à l'obtention de garanties de l'absence de substitution de lots de badiane de Chine actuellement sur le marché par la Badiane du Japon.

Dans un communiqué de presse "Badiane et risque convulsif" (26 novembre 2001), l'Afssaps associée à la DGCCRF, a recommandé "*aux consommateurs qui détiendraient de la Badiane*

*sous forme de fruits ou d'infusions de ne pas la consommer. Cette recommandation concerne tout particulièrement les nourrissons et les enfants en bas-âge."*

En décembre 2001, une réunion a eu lieu avec les industriels pharmaceutiques pour aborder la question du contrôle qualité. Effectivement, si la substitution du fruit badiane du Japon avec la badiane de Chine est assez facile à découvrir, il est beaucoup plus difficile de détecter cette substitution s'agissant de poudre d'anis étoilée.

Depuis la mesure de suspension des produits contenant de la badiane intervenue en janvier 2002, l'industriel qui souhaite que son produit ne soit plus, doit prouver que son produit n'est pas contaminé. Pour la badiane en poudre, cette preuve est extrêmement difficile à rapporter. Une réunion devrait avoir lieu prochainement afin de prendre une décision pour ce type de produit.

À l'heure actuelle, les industriels n'utilisent plus de badiane en matière pharmaceutique.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002*

*Voir Comité de coordination des vigilances*

*– bilan 2002 Principaux faits marquants – page 59*

• **Cas de contamination de patients par *Pseudomonas cepacia***

Suite à quelques cas de septicémie dus à un germe opportuniste (*Pseudomonas cepacia*), lié à une contamination de l'humidité résiduelle située entre la capsule de "flipp off" et le bouchon de la spécialité pharmaceutique IVELIP 20 %, médicament destiné à la voie parentérale, le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, a dans un premier temps demandé aux établissements de santé, de procéder à la mise en quarantaine le 29 avril 2002 d'un lot de cette spécialité (alerte du 29 avril 2002 consultable sur le site Internet de l'Agence).

Suite à cette alerte, l'Agence a rappelé qu'il est impératif de respecter les règles strictes de désinfection du bouchon avant sa perforation en vue de l'administration parentérale d'un médicament (Rappel des règles de désinfection du bouchon avant sa perforation en vue d'une administration par voie parentérale, le 3 mai 2002, consultable sur le site Internet de l'Agence).

L'Agence a diffusé dans un second temps un complément d'information précisant que d'autres produits (15 références) du laboratoire seraient susceptibles de présenter les mêmes

caractéristiques (même si aucun autre signalement clinique n'a été déclaré à l'Agence depuis l'alerte du 30 avril).

Dans son message, l'Agence demande au personnel soignant des établissements de santé :

- de ne pas utiliser les flacons dont les bouchons présentent une humidité résiduelle ;
- qu'une attention toute particulière soit portée lors de l'administration de ces médicaments, en respectant impérativement les règles strictes de désinfection du bouchon avant sa perforation (message du 13 mai, disponible sur le site Internet de l'Agence).

Des investigations ont été menées par le laboratoire et l'Agence : trois spécialités ont été identifiées comme pouvant être potentiellement concernées par cette contamination. Il s'agit des spécialités CLINOLEIC 20 %, IVELIP 10 % et IVELIP 20 %.

Le laboratoire, en accord avec l'Afssaps a alors demandé aux établissements de santé de procéder à la mise en quarantaine de lots de ces trois spécialités. Cependant, en cas d'absence d'alternative thérapeutique (notamment liée à la non maîtrise des possibilités de mélanges des solutions pour nutrition parentérale pouvant conduire à des situations cliniques pour lesquelles le pronostic vital d'un patient est en jeu ou l'état des patients peut-être aggravé), il pourra être dérogé par les établissements de santé de façon exceptionnelle à cette décision de quarantaine. Dans ce cas, les seuls flacons dont les bouchons ne présentent pas d'humidité résiduelle et respecteront les règles strictes de désinfection des bouchons pourront être utilisés (voir description du protocole dans l'alerte du 17 mai 2002 disponible sur le site Internet de l'Afssaps).

Au mois de juin, le laboratoire a de nouveau demandé de procéder à la mise en quarantaine de deux autres lots de la spécialité IVELIP émulsion pour perfusion à 20% (message du 5 juin 2002 disponible sur le site Internet).

Au mois d'août, le laboratoire a repris la distribution de nouveaux lots de ces 3 spécialités et a procédé au rappel des lots mis en quarantaine.

*Réunion n° 33, 5 juin 2002 ; Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

*Pour tout complément d'information, voir le site Internet de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)*

#### • **Chlormethidine (CARYOLYSINE)**

La CARYOLYSINE<sup>®</sup> est un cytostatique indiqué par voie injectable dans la maladie de Hodgkin en polychimiothérapie et en application locale dans le traitement du lymphome cutané épidermotrope (Mycosis fongoïdes) et le traitement local du psoriasis chez l'adulte.

Une opalescence inhabituelle a été observée lors de la reconstitution en vue d'une injection de cette spécialité en raison du lot de Triéthylène Glycol (TEG) servant de solvant de dilution au principe actif.

Bien que des essais aient conclu à l'innocuité de toutes les solutions injectées, le laboratoire à titre de précaution a décidé de procéder au retrait des lots concernés auprès des centres hospitaliers administrant la CARYOLYSINE<sup>®</sup> par voie intraveineuse. L'utilisation de ces lots aux fins d'applications locales cutanées est maintenue dans le cadre de la délivrance dans les pharmacies d'officine de ville.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

*Voir sur le site Internet de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) : 3 septembre 2002 Retrait lots 220021 - 220022 - 220031 - 220032 - 220041 - 220042 (péremption 01/2005) de CARYOLYSINE administré par voie intraveineuse, des laboratoires GENOPHARM*

**• CHRONO – INDOCID<sup>®</sup> 75 mg gélule : retour de tous les lots suite à la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de cette spécialité**

Les laboratoires commercialisant la spécialité CHRONO-INDOCID<sup>®</sup> 75 mg, gélule, ont décidé de procéder au retour de tous les lots de ce médicament suite à la suspension de son autorisation de mise sur le marché, en raison d'un taux de benzène supérieur à la norme européenne.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

*Voir sur le site Internet de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) : 3 septembre 2002 Retour de tous les lots de CHRONO-INDOCID 75 mg gélule - Laboratoires MSD CHIBRET*

**• Diffusions des alertes aux dispositifs médicaux**

Pour la première fois le dispositif concernant la diffusion des alertes relatives aux dispositifs médicaux (convention sur les dispositifs médicaux signée le 24 septembre 2001) a été utilisé par le département accidents le 14 janvier 2002. Il s'agit de diffuser par télécopie les alertes relatives aux dispositifs médicaux vers les établissements de santé afin de toucher le plus rapidement les personnes intéressées (notamment les correspondants locaux de matériovigilance).

En l'espèce, l'alerte concernait des moniteurs de surveillance DASH 2000 et DASH 3000 GE Medical Systems. En janvier 2001, un défaut de logiciel sur les moniteurs de surveillance

DASH 2000 et 3000 distribués avant le 19 décembre 2000 avait été identifié. Les utilisateurs ont donc été informés *via* ce système de télécopie d'alerte. Le système a bien fonctionné.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002*

*Voir Comité de coordination des vigilances  
– bilan 2002 Principaux faits marquants – page 61*

• **KAWA-KAWA**

*Dossier traité en collaboration avec les unités pharmacovigilance et contrôle du marché*

**Voir page 23**

• **Rappel de lots de SALBUTAMOL (Ventoline® 100 microgrammes), suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

*Dossier traité en collaboration avec le département des alertes*

Ventoline® 100 microgrammes est un broncho-dilatateur indiqué notamment dans la prise en charge de la crise d'asthme.

Suite à un incident sur une chaîne de production entraînant une hétérogénéité de la quantité du principe actif (salbutamol) supérieure ou inférieure à celle habituellement autorisée dans certains flacons doseurs de plusieurs lots, un rappel de 16 lots a été effectué à titre de précaution par le laboratoire le 1<sup>er</sup> mars 2002. Les lots concernés, produits fin novembre 2001, sont les suivants : n°1788, 1797, 1798, 1812, 1818, 1820, 1822, 1823, 1824, 1826, 1827, 1828, 1831, 1844, 1846, 1875.

Par ailleurs, aucun cas de manque d'efficacité ou de surdosage n'a été rapporté à ce jour, après l'utilisation d'un flacon issu d'un des lots concernés.

Les patients traités par cette spécialité sont invités à vérifier le n° de lot de leur flacon, et s'il y a lieu, à s'adresser au pharmacien qui procédera au remplacement de l'aérosol.

Les autres lots d'aérosol de Ventoline® 100 microgrammes ainsi que les autres formes en particulier Ventoline® sirop, ne sont pas concernés par cette mesure.

Le communiqué de presse et la décision de rappel des lots concernés de Ventoline® 100 microgrammes sont disponibles sur le site de l'Agence [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

*Réunion n° 30, 4 mars 2002*

- **Rétéplase (RAPILYSIN® 10 UI), poudre et solvant pour solution injectable pour solution injectable**

À la suite de la mise en évidence en Finlande d'un morceau de verre dans une seringue de solvant, lot MH 64 19800 et en accord avec l'Afssaps, le laboratoire a décidé de retirer ce lot.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

*Voir sur le site Internet de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) : 3/09/2002 Retrait du lot MH 6407601 de RAPILYSIN 10 UI, poudre et solvant pour solution injectable du laboratoire ROCHE*

- **Retrait d'un lot de PRODAFALGAN 1 g, poudre pour solution pour perfusion**

Le 30 mai 2002, par mesure de précaution, les laboratoires ont procédé au retrait du lot F 0947 (péremption 08/2003) de la spécialité PRODAFALGAN 1 g, poudre pour solution pour perfusion en raison de la mise en évidence d'un morceau de verre dans un flacon de ce lot.

*Réunion n° 33, 5 juin 2002*

- **VIRAFÉRON-PEG**

Le VIRAFÉRON-PEG® se présente sous la forme d'un stylo prérempli de poudre et de solvant pour solution injectable ; il est destiné à la voie sous-cutanée. Il est indiqué dans le traitement de l'hépatite C, souvent co-infectée par le VIH.

Ce stylo injecteur récemment mis sur le marché, pose de nombreux problèmes quant à son utilisation en raison d'une manipulation délicate.

*Réunion n° 37, 9 décembre 2002*

## ➤ **Hémovigilance**

L'hémovigilance est définie comme un "*ensemble de 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).



Elle comporte pour toute unité préparée d'un produit sanguin labile outre le **signalement** de tout effet inattendu ou indésirable lié ou susceptible d'être lié à l'usage thérapeutique de ce produit ; le **recueil**, la **conservation** et l'**accessibilité** des informations relatives à son prélèvement, à sa préparation, à son utilisation ainsi qu'aux effets sus-mentionnés ; l'**évaluation** et l'**exploitation** de ces informations en vue de **prévenir** la survenue de tout effet inattendu ou indésirable résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles. (article R. 666-12-1 du code de la santé publique).

Au niveau national, l'Afssaps, avec la participation de l'EFS, évalue les effets indésirables, prend les mesures de sécurité sanitaire qui s'imposent et informe les intervenants impliqués dans le réseau.

Afin de remplir ses missions, l'Afssaps s'appuie également sur un échelon régional composé de coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, placés auprès des DRASS, qui centralisent et fédèrent l'ensemble des données.

Enfin, localement, le réseau s'appuie sur un peu plus de deux mille correspondants locaux nommés dans les établissements de transfusion sanguine et dans les établissements de santé.

Plusieurs dossiers ont été présentés lors du tour de table des cas marquants :

#### • Accident ABO

Plusieurs accidents par incompatibilité ABO ont été signalés au cours de cette année. Toutefois, le contrôle ultime au lit du malade a permis de détecter et d'éviter certaines erreurs ABO.

Ainsi, dans un établissement de santé, grâce au contrôle ultime au lit du malade, une infirmière a pu détecter une erreur d'étiquetage. L'enquête menée *in situ* a permis de mettre en évidence assez rapidement que cette erreur était due à une erreur d'interprétation humaine au cours du processus de fabrication. Effectivement, lors de cette enquête, il a été identifié que les personnes chargées de vérifier l'étiquetage n'ont pas corrigé l'erreur malgré 4 messages informatiques leurs indiquant le problème.

Ce nouvel incident permet de mettre en exergue :

- l'importance du contrôle au lit du malade et montrer que ce contrôle fonctionne bien ;
- le bon fonctionnement du système d'hémovigilance ; le système de déclaration d'incident transfusionnel est opérationnel : en l'espèce a été signalé un « presque accident ».

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

- **Activité réglementaire**

Au cours de l'année 2002, l'unité d'hémovigilance a préparé un texte réglementaire sur la conduite à tenir en cas d'information post don (définition des circuits de transmission en fonction de la nature de l'information reçue).

*Réunion n° 32, 13 mai 2002*

- **Alerte : hyperphosphatémie après transfusions de plasma viro-atténué (PVA)**

L'unité d'hémovigilance de l'Afssaps a été destinataire au printemps 2002, d'une observation d'hyperphosphatémie (2 à 3 mmol/L) chez un patient traité par échange plasmatique, au cours d'un syndrome hémolytique et urémique de l'adulte (SHU), sans manifestation clinique, biologique ou électrocardiographique associée. Ces échanges plasmatiques avaient été réalisés avec du plasma frais congelé traité par solvant détergent, dénommé également PVA. Cette hyperphosphatémie a été rapidement régressive à l'arrêt de la transfusion et n'a pas nécessité d'autre mesure thérapeutique qu'une hyperdiurèse.

L'analyse de cette observation a permis de mettre en évidence que la concentration de phosphate dans le PVA est beaucoup plus élevée (9 à 12 mmol/L selon les lots) que la concentration connue dans le plasma frais congelé sécurisé par quarantaine (en moyenne 0,74 mmol/L).

L'Afssaps a interrogé l'EFS sur ce point. Cette concentration élevée de phosphate dans le PVA est retrouvée dans tous les lots, et est inhérente au processus de fabrication du produit qui fait appel à de grands volumes de tampon phosphate.

Une deuxième observation d'hyperphosphatémie, dans des circonstances analogues a été rapportée sur des lots différents de plasma viro-atténué.

Ces incidents sont aujourd'hui isolés : la revue de la littérature et de la base de données d'hémovigilance française GIFIT n'a pas permis de retrouver d'autre signalement d'incident ou d'accident relatif à une hyperphosphatémie après transfusion de plasma, de quelque type que ce soit.

Le producteur de ce plasma (EFS Aquitaine-Limousin) étudie actuellement les possibilités de réduire cette concentration résiduelle en phosphate.

L'Agence a adressé une note à l'attention des prescripteurs de plasma frais congelé en leur recommandant dans l'attente de données complémentaires de surveiller la phosphatémie chez les patients recevant du plasma viro-atténué détergent.

Le fabricant a identifié le problème et a proposé des modifications de process diminuant le taux de phosphatémie dans les solutions de tamponnement. Une évaluation est en cours.

Depuis, aucun autre cas n'a été signalé.

*Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n° 33, 5 juin 2002 ;*

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

• **Alerte : signalement d'accidents à type de thrombose après utilisation de plasma viro-atténué (PVA)**

Aux Etats-Unis, plusieurs signalements d'accidents à type de thrombose ont été rapportés suite à l'utilisation de PVA. Une lettre aux prescripteurs a été adressée aux professionnels de santé afin d'attirer leur attention sur les interactions du PVA et les risques de thromboses.

En Europe, il ne semble pas qu'il y ait eu de signalement de ce type.

Cependant, il est nécessaire de souligner que les PVA ne sont pas des produits finis identiques d'un pays à l'autre, notamment parce que les procédés de fabrication ne sont pas exactement identiques (composition et activation). Une réflexion générale sur ces produits est actuellement en cours.

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

• **Deux cas de signalement d'erreur d'étiquetage**

↳ ***Incident survenu dans l'établissement de transfusion sanguine XX***

L'unité hémovigilance a récemment été informée d'une erreur d'étiquetage d'un plasma sortant de quarantaine (qui était en attente de sécurisation). Lors de la libération du plasma en attente de sécurisation, le code à barre collé sur la poche est lu par un lecteur laser et une deuxième étiquette, qui précise que le plasma est désormais « sécurisé », avec le même numéro qu'au départ, est apposée sur la première. Les 2 numéros doivent être les mêmes pour que le PSL soit libéré. Ici, la lecture du code n'a pas fonctionné et une procédure en mode dégradée, qui est une procédure manuelle, a été engagée. Or, la personne effectuant cette manœuvre a saisi un mauvais numéro. L'établissement de transfusion sanguine s'est aperçu de l'erreur avant que cette poche de produit sanguin labile ne soit libérée.

S'agissant des produits déjà libérés et livrés dans les établissements de santé, l'établissement de transfusion sanguine, à titre de précaution, a envoyé un message à toutes les personnes

concernées afin de vérifier la correspondance du numéro de produit et le numéro de l'étiquette de qualification du produit.

➡ ***Incident survenu dans l'établissement de transfusion sanguine YY***

À noter la survenue d'un problème grave de distribution dans l'établissement de transfusion sanguine d'YY. A la mi-février, il y a eu une erreur de distribution de produit après commande de deux concentrés de globules rouges pour un patient de groupe sanguin B+. L'établissement de santé a reçu un produit B+ et un produit AB+. La poche contenant le concentré de globule rouge AB+ est arrivée jusque dans les mains de l'infirmière qui a détecté cette erreur et alerté les médecins.

La poche AB+ a été stockée par erreur à l'EFS avec les poches B. Lors de la distribution, le système automatique aurait dû bloquer la poche, du fait de son incompatibilité, le groupe sanguin du receveur. L'enquête a révélé que le paramétrage du logiciel qui avait été effectué en 1999 n'avait pas intégré ce type de blocage.

L'unité d'hémovigilance pose la question de l'extension de ce mauvais paramétrage pour l'ensemble de la région couverte par l'EFS et non pas le seul établissement de transfusion sanguine d'YY.

À la suite de cet incident de distribution, l'unité d'hémovigilance souhaite modifier la FIT, fiche d'incident transfusionnel et rajouter un grade 0 (absence de signe clinique), afin que les dysfonctionnements graves soient déclarés, même pour les produits non transfusés.

Dans ces deux cas, le système de distribution informatique concerné est le même. Il s'agit d'un logiciel qui doit être paramétré par les établissements de transfusion sanguine.

Ces 2 situations sont assez inquiétantes puisqu'il s'avère que les contrôles de sécurité n'ont pas fonctionné ou n'ont pas été respectés.

*Réunion n° 30, 4 mars 2002*

**• Dispositif médical – réchauffeur de sang – et problèmes de contamination**

*Dossier traité en collaboration avec l'unité de matériovigilance*

Voir page 59

• **Effet indésirable grave : primo infection VIH après transfusion sanguine / erreur d'étiquetage**

Une primo infection VIH a été découverte à Lyon à l'occasion d'un prélèvement de cornées chez une femme de 80 ans décédée lors de son hospitalisation. Cette patiente avait été transfusée pendant son séjour.

Les tests ont été effectués, au préalable, sur les greffons cornéens et se sont révélés positifs à l'antigène P. 24. Les deux cornées ont été jetées.

L'enquête diligentée *in situ* dans l'établissement de santé a permis de remonter à la sérothèque établie à partir des dons de sang concernés. Les tests réalisés sur les échantillons provenant des donneurs se sont révélés négatifs pour le VIH en PCR. Cependant, à titre de précaution, les donneurs à l'origine des dons en cause ont été reconvoqués pour être testés pour le VIH : parmi ceux-ci, une donneuse s'est révélée positive. Les investigations effectuées ont permis de conclure que la donneuse a été prélevée en phase muette de DGV (7 jours).

Une FIT de grade 2 (morbidité à long terme) a été remplie et adressée selon les circuits habituels de l'hémovigilance.

Il s'agit du premier cas de transmission de VIH depuis la mise en place systématique du dépistage génomique viral (DGV) sur les dons de sang en juillet 2001. Soulignons qu'aujourd'hui le DGV est réalisé sur des échantillons poolés. Suite à cet effet indésirable, on peut se demander si le don contaminant aurait pu être identifié, si le test en DGV avait été effectué sur un échantillon correspondant à un don unique (NDLR le test unitaire a été vérifié négatif ultérieurement).

*Réunion n° 30, 4 mars 2002 ; Réunion n° 31, 8 avril 2002 ; Réunion n°33, 5 juin 2002*

• **Fièvre Q**

Une épidémie de Fièvre Q a été détectée dans la vallée de Chamonix. Le début de l'épidémie se situerait à la fin du mois de juin.

Au 2 septembre 2002, la maladie était suspectée chez 79 personnes résidentes ou ayant séjournées dans la vallée et confirmée chez 22 d'entre elles. Ces personnes, pour la plupart, habitent la vallée même de Chamonix.

La Fièvre Q est une maladie infectieuse due à une bactérie (*Coxiella burnetii*) qui infecte généralement les ruminants (ovins, caprins, bovins). L'homme se contamine en respirant les poussières ou des aérosols contenant la bactérie responsable. Elle ne se transmet pas de

personne à personne, mais il pourrait exister un risque potentiel de transmission transfusionnelle.

Dans la moitié des cas, cette infection est silencieuse. Sinon, elle se présente après une incubation de deux semaines, en moyenne, comme un syndrome grippal aigu associant forte fièvre, frissons, céphalées, nausées et courbatures. Elle guérit le plus souvent, entre une semaine à 10 jours, sans traitement particulier.

Toutefois, chez les personnes présentant une atteinte valvulaire cardiaque ou une pathologie grave avec diminution des défenses immunitaires, elle peut évoluer vers une forme chronique. Ces personnes, si elles sont infectées nécessitent un suivi médical et un traitement antibiotique prolongé.

Chez la femme enceinte, l'infection peut provoquer un avortement.

Dès le 22 août, l'EFS Rhône-Alpes a pris des mesures de précaution à type de blocage des produits sanguins labiles (PSL) issus des collectes depuis la fin du mois de juin.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

#### • **Kits d'aphérèse Haemonetics**

##### *Dossier traité en collaboration avec l'unité de matériovigilance*

L'Unité matériovigilance a été informée de plusieurs incidents concernant des kits d'aphérèse plaquettaire. Il s'agit de 9 cas de fuite au niveau de la soudure du haut de la poche, trois lots de poches sont concernés.

Les experts de la Commission technique compétente ont recommandé de suspendre les lots et de réaliser une surveillance particulière des incidents en hémovigilance.

L'Unité hémovigilance de l'Agence a donc demandé aux correspondants d'hémovigilance de l'EFS et aux coordonnateurs régionaux d'hémovigilance d'être particulièrement attentifs aux incidents qui pourraient être signalés chez des patients transfusés avec des plaquettes préparées sur les kits d'aphérèse concernés et si tel est le cas, de les déclarer selon les modalités de déclaration des incidents pouvant impliquer d'autres receveurs.

Ces microfuites ne sont pas forcément détectables. Il existe un rejet de 0,02% de ces poches après le contrôle des fabricants.

Les établissements de transfusion sanguine ont donc été informés de la nécessité de mettre en place un contrôle visuel et de pression pour vérifier l'absence de fuite.

La mise en place d'une action corrective par le fabricant :

Cette action corrective consiste en un changement de matière plastique et nécessite un délai.

Suite à cette information, l'établissement de transfusion sanguine régional d'Auvergne a déclaré au coordonnateur deux incidents survenus sur deux personnes transfusées (frissons) avec deux des lots concernés, incidents qui vont être revus avec la matériovigilance.

Au cours de l'été, le fabricant a changé les plastiques et le problème semble désormais éradiqué. Le changement de plastique a nécessité une adaptation des matrices et des outils de fabrication.

*Réunion n° 30, 4 mars 2002 ; Réunion n° 31, 8 avril 2002 ; Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

• **Modes de contamination atypiques**

↳ **Mode de contamination au VIH par une pince coupante**

Une sérologie HIV positive a été découverte chez un ancien donneur de sang. Or, lors de l'interrogatoire, il n'avait avoué aucun facteur de risque.

Suite à plusieurs contre-interrogatoires, cet ancien donneur a confié qu'il héberge son cousin porteur du VIH et s'est souvenu qu'ils avaient mis ensemble en place un barbelé autour d'un champ et qu'ils avaient échangé d'une pince coupante sur laquelle il y avait du sang.

La pince serait donc à l'origine de la transmission du virus.

↳ **Mode de contamination au VHC par un coupe-ongle**

Dans un autre cas plus ancien, il a été mis en évidence une contamination par le VHC d'une jeune fille qui utilisait le coupe-ongle d'une personne porteuse du VHC.

*Réunion n° 37, 9 décembre 2002*

• **Paludisme**

Un cas de paludisme post transfusionnel a été signalé. Le receveur est décédé d'un neuropaludisme.

Le donneur est originaire d'un pays d'endémie palustre mais résidant en France depuis quatre ans et sans symptomatologie clinique palustre connue. La réglementation prévoit une recherche systématique d'anticorps paludéen pour les donneurs au retour d'une région impaludée sans signes cliniques depuis au moins trois ans. Dans ce cas la recherche systématique d'anticorps n'a donc pas été faite avant le don.

Mais la recherche *a posteriori* a permis de retrouver une parasitémie faible (*plasmodium falciparum*), associée à des anticorps anti-*plasmodium*.

Un groupe d'experts a été mis en place afin de réexaminer dans ce cadre la réglementation et les recommandations des pratiques transfusionnelles notamment les critères d'exclusion.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

### • Statut transfusion autologue péri opératoire

La transfusion autologue péri opératoire T.A.P.O, est l'une des 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 les 6 heures après l'intervention. Au cours de l'année 2001, les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance ont attiré l'attention de l'unité hémovigilance afin de recueillir son avis concernant le statut des T.A.P.O.

L'Agence a saisi la Direction Générale de la Santé le 15 février 2002 afin que les rôles respectifs des Directions du Ministère et Agences soient clarifiés sur la TAPO. À ce jour, l'Agence n'a encore pas reçu de réponse, mais la DGS a précisé qu'elle avait saisi l'ANAES.

En octobre 2002, l'unité d'hémovigilance a de nouveau saisi la DGS sur cette question suite à la déclaration d'un incident transfusionnel concernant une fièvre post-opératoire après utilisation d'un Cell-Saver chez une enfant de 12 ans opérée à la suite d'un polytraumatisme. La culture du réservoir du Cell-Saver a mis en évidence un staphylocoque coagulase négative. En parallèle, une enquête préliminaire a été enclenchée par la DEMEB avec la collaboration de 5 coordonnateurs régionaux d'hémovigilance qui avaient au cours de l'année 2001 travaillé à établir un questionnaire sur la TAPO. Cette enquête préliminaire, réalisée à partir ce questionnaire, a pour objet de déterminer dans les 5 régions concernées et auprès d'établissements de santé volontaires les modalités pratiques de la T.A.P.O (quels matériels, quels services etc.).

*Réunion n° 30, 4 mars 2002 ; Réunion n° 34, 8 juillet 2002 ; Réunion n°36, 21 octobre 2002*

### ➤ La diffusion d'information via Internet

Un des objectifs du Comité de coordination des vigilances vise à garantir la transmission d'une information pertinente dans les plus brefs délais. L'information et le retour de l'information à l'ensemble des partenaires des réseaux de vigilance constituent une étape fondamentale et indispensable. Internet constitue un moyen privilégié pour répondre à cet objectif.



Le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) a été créé en décembre 1998. Une cellule Internet, placée à la direction générale a été créée en 2001. Cette cellule est composée d'un coordonnateur (Dr Laurent FLEURY), de deux Web-masters (Myriam CHARPENTIER et Brahram NARAGHI) et d'une secrétaire à temps partiel (Catherine LEROY).

Un comité éditorial a été mis en place pour assurer la pertinence et la cohérence des informations publiées sur le site Internet.

Au cours de l'année 2001, ce site a été profondément modifié.

En 2002, le site a continué d'évoluer. Ainsi, depuis le mois de novembre une liste de diffusion, donnant accès aux nouvelles informations (alertes, rapports, recommandations, communiqués de presse, lettres aux prescripteurs...) diffusées par l'Afssaps, a été ouverte au public. Pour chaque information mise en ligne sur le site, la personne inscrite reçoit un message indiquant le titre du document ainsi qu'un lien hypertexte vers ce dernier.

Il est offert au public la possibilité de s'inscrire soit à la liste avec alertes de sécurité sanitaire (environ 9 mails / semaine) soit à la liste sans alerte (environ 4 mails / semaine). Fin février 2003, plus de 4.000 personnes étaient déjà inscrites.

Aujourd'hui, le site Internet de l'Afssaps a pour objectif de :

- Fournir aux professionnels de santé, aux usagers, aux industriels, une information de référence sur les produits de santé ;
- Diffuser les alertes de sécurité sanitaire de l'Afssaps ;
- Contribuer à la promotion du bon usage des produits de santé ;
- Simplifier les démarches des professionnels de santé, des industriels dans leurs relations avec l'Agence (guides de remplissage des dossiers et formulaires de déclaration de demandes d'autorisation).

Il permet de diffuser de nombreux documents techniques et scientifiques, les alertes de sécurité sanitaire prises à l'initiative de l'Afssaps, les lettres au prescripteur, les communiqués de presse.

Des dossiers thématiques sont également réalisés : héparines de bas poids moléculaire, anti-vitamines K, la curiethérapie endocoronaire, Creutzfeldt-Jakob et produits de santé, PHT zircon, THS...

Depuis le début du mois de novembre 2002, les ruptures de stocks des médicaments essentiels sont également disponibles et régulièrement mises à jour.

Le partenariat entre la cellule Internet et les différentes vigilances s'est poursuivi et renforcé au cours de cette année. De nombreux documents notamment d'informations et de recommandations ayant trait aux vigilances ont été mis sur le site Internet en 2002 (voir annexe 1, page 108).

Depuis sa création, le succès du site Internet de l'Agence ne s'est pas démenti. En terme de bilan, le nombre de visites ne cesse de croître. Le nombre de visiteurs du site Internet est en constante augmentation depuis 1998. Il a été multiplié par 3,5 entre 2000 et 2002, avec en décembre 2002 une moyenne de 5000 visiteurs par jour ouvré.

En 2002, 201 alertes ont été diffusées ; elles se répartissent comme suit :

- 122 retraits ou suspensions de lots (voir annexe 2, page 113) ;
- 23 retraits ou suspensions de produits (voir annexe 3, page 122) ;
- 56 informations et recommandations.

Chacune de ses alertes a été consultée en moyenne 1400 fois.

Les bulletins des vigilances ont été téléchargés en moyenne 4968 fois.

Chaque communiqué de presse a été consulté en moyenne 2800 fois.

Chaque lettre aux prescripteurs a été consultée en moyenne 1500 fois.

## ➤ **Matéριοvigilance**

La matériovigilance, définie à l'article R. 665-48 du Code de la Santé publique a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux<sup>10</sup>, après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non.

Le système national de matériovigilance repose d'une part à l'échelon national sur l'Afssaps, la Commission nationale de matériovigilance et ses commissions techniques et d'autre part à l'échelon local sur les correspondants locaux de matériovigilance.

L'unité de matériovigilance a présenté au cours d'un comité de coordination des vigilances, quelques incidents ou risques d'incident dont elle a eu à traiter :

---

<sup>10</sup> définis à l'article L.5211-1 du code de la santé publique

• **Alerte bronchoscopes**

Une défectuosité de certains bronchoscopes (système optique ou une petite camera vidéo que le médecin pneumologue descend dans les bronches en passant par le nez ou par la bouche afin d'explorer le poumon) de la marque Olympus séries BF 40, BF 240 et BF 160 a été rapportée aux Etats-Unis.

Quelques cas d'infection respiratoire bactérienne qui pourraient être en rapport avec cette défectuosité ( désolidarisation de l'une des pièces de certains bronchoscopes de la marque Olympus) ont été rapportés aux Etats-Unis. La désolidarisation de cette pièce a été identifiée sur des bronchoscopes de cette marque en France.

Le 13 mars 2002, la société Olympus a diffusé, à la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), un message d'alerte demandant aux établissements de santé de vérifier la conformité de leurs bronchoscopes séries BF 40, BF 240 et BF 160 et d'arrêter leur utilisation dans le cas d'une anomalie du bronchoscope. La société Olympus a entrepris une modification de tous les endoscopes bronchiques mis sur le marché.

Le 22 mars 2002, la Direction Générale de la Santé et l'Afssaps ont demandé aux médecins des établissements de santé d'informer les patients ayant subi une bronchoscopie dans le mois précédent avec un bronchoscope non conforme, du risque possible de survenue d'une infection respiratoire.

Fin juin 2002, tous les bronchoscopes concernés mis sur le marché en France avaient été modifiés par la société Olympus. Sur les 848 bronchoscopes modifiés, 185 présentaient une désolidarisation.

Parallèlement à cette action de modification des bronchoscopes menée par la société Olympus, une enquête épidémiologique pour rechercher des infections cliniques aiguës a été réalisée à la demande de l'Afssaps et de la DGS. L'Institut national de veille sanitaire (InVs) ainsi que les C-Clins ont conduit ces investigations dans 347 établissements où ont été identifiés un ou plusieurs bronchoscopes défectueux. Pour faciliter la recherche des patients qui auraient développé une infection respiratoire après la bronchoscopie, l'enquête a été limitée aux 30 derniers patients ayant eu une bronchoscopie avec un appareil défectueux avant la date du rappel des dispositifs. Le bilan communiqué par l'InVs en mai 2003 indique que 61% des 347 établissements participant à l'enquête ont répondu, représentant 1412 patients ayant eu une bronchoscopie avec un endoscope défectueux. Une seule pneumopathie a été diagnostiquée chez ces patients, l'imputabilité de cette pneumopathie à la bronchoscopie étant

peu probable selon l'avis du clinicien qui a réalisé la bronchoscopie car il avait été noté un aspect purulent de la muqueuse lors de la bronchoscopie.

Par ailleurs, une analyse du risque de contamination résultant de l'utilisation de ces bronchoscopes a été réalisée et montre que :

- concernant les mycobactéries, malgré son caractère très improbable, le risque ne peut être formellement exclu. Il est rappelé qu'un risque mycobactérien existe avec toutes les bronchoscopies (de rares cas ont été décrits dans la littérature scientifique). Cependant, compte tenu de la défectuosité détectée, il ne semble pas nécessaire d'en faire une recherche active. Il est rappelé que la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire et il est demandé aux établissements de santé lorsque l'information est connue, de préciser lors de la déclaration de matériovigilance si une bronchoscopie a été réalisée avec un bronchoscope défectueux dans les semaines ou les mois précédants, notamment dans les cas où l'histologie d'une pièce de résection pulmonaire identifie la coexistence de foyers tuberculeux et d'une autre pathologie notamment tumorale.
- Concernant les virus responsables d'infection chronique (VIH, VHC, VHB), le mécanisme physiopathologique rend invraisemblable le risque viral : en effet, la contamination de l'espace situé au niveau de l'extrémité proximale du canal à biopsie par un virus est plus improbable que la contamination par une bactérie de l'eau. La persistance de cette source de contamination est très improbable du fait de l'absence de possibilité multiplication virale. De plus, la pince à biopsie, par laquelle pourrait se faire la transmission, ne peut venir en contact avec l'espace contaminé. De ce fait, il n'apparaît pas nécessaire, à ce jour, de recommander un dépistage sérologique.

Deux articles récemment publiés dans le New England journal of Medicine [1,2] reviennent sur les deux épisodes d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et de contamination de lavage broncho-alvéolaire constatés aux Etats Unis et associés à la désolidarisation de l'extrémité proximale du canal à biopsie de bronchoscopes Olympus. A ce jour, aucun autre cas de contamination patient n'a été rapporté en France ou dans le monde.

*Réunion n° 31, 8 avril 2002*

### •Alerte sur les impacteurs fémoraux Lépine

Une déclaration émanant de la TGA, autorité compétente australienne, fait état de contamination par des résidus sanguins après stérilisation, d'impacteurs pour implants fémoraux MBA, référence HL1300-011, fabriqués par la société française Groupe Lépine.

L'embout de cet impacteur est composé d'une partie en plastique côté tête et d'une partie en métal côté manche. Ces deux parties sont fixées entre elles par un rivet, et ne sont pas prévues pour être décontaminées et stérilisées séparément. Néanmoins, le service de stérilisation d'un établissement de santé australien a accidentellement (en faisant tomber l'embout de l'impacteur) séparé ces deux pièces, et découvert la présence de sangs de groupes différents à l'interface plastique / métal de l'embout.

La TGA a reçu plusieurs de ces dispositifs et les a examinés. La plupart d'entre eux présentaient du sang à l'interface plastique / métal. D'autres instruments, de marques différentes, ont également été analysés par la TGA. Aucune présence de résidus sanguins n'a été observée sur ces instruments.

Le distributeur australien du Groupe Lépine a procédé au rappel de ces impacteurs en Australie, et en a modifié la conception.

Le Groupe Lépine a modifié la conception de l'embout. Cette pièce est dorénavant monobloc (en plastique), ce qui, en supprimant l'interface plastique / métal, devrait éliminer le risque de rétention de sang dans la pièce. L'Afssaps a demandé au fabricant de rappeler tous les produits concernés (en France et à l'étranger) et d'en informer les établissements de santé. Le parc en France est de 70 dispositifs dont 55 sont en dépôt chez des distributeurs et sont prêtés à différents établissements.

En complément du rappel de ces impacteurs, il est demandé au fabricant de démonter toutes les pièces qui lui seront retournées afin de déceler une éventuelle présence de résidus sanguins à l'interface plastique / métal des embouts et, le cas échéant, de faire analyser ces résidus par un laboratoire spécialisé.

*Réunion n° 37, 9 décembre 2002*

**• Dermalide : effet indésirable**

*Dossier traité en collaboration avec l'unité de pharmacovigilance et la cellule de cosmétovigilance*

Un effet indésirable a été signalé par le réseau de pharmacovigilance du Dermalive, produit utilisé pour le comblement des rides.

S'agissant d'un dispositif médical (acte invasif de type esthétique), le département des vigilances a transmis le dossier à l'unité de matériovigilance et a informé la cosmétovigilance.

Ce produit suscite de nombreuses inquiétudes des dermatologues. Effectivement, la cellule cosmétovigilance a appris qu'une vingtaine de cas similaire a déjà été notifié par le système "REVIDAL", réseau de dermato-vigilance, mis en place par des dermatologues et allergologues.

Aussi, suite à :

- ces divers incidents concernant les produits de comblement des dépressions cutanées,
- la décision du 31 mai 2000 relative à l'interdiction d'importation, d'exportation, de mise sur le marché et d'utilisation de la silicone liquide injectable à visée esthétique,
- et la problématique BSE,

un groupe de travail sur les dispositifs médicaux de comblement des dépressions cutanées a été créé en mars 2002 à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour une durée d'un an renouvelable.

Ce groupe est chargé de donner un avis sur :

- l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits de comblement des dépressions cutanées,
- toute question relative à l'évaluation et à l'utilisation des produits de comblement des dépressions cutanées.

Après un premier travail de compilation et d'analyse des dossiers de marquage CE par les experts (une trentaine de produits concernant une dizaine de fabricants est dénombrée), il est désormais prévu que le groupe fasse l'évaluation du rapport bénéfices/risques catégorie par catégorie (synthétique ou d'origine animale ; résorbable ou non). Ce travail devrait en principe être fini au printemps 2003.

*Réunion n°36, 21 octobre 2001*

### • Dialyse

Un accident est survenu dans un hôpital lors d'une séance de dialyse.

De l'eau de javel a été transvasée de son conditionnement initial, dans un bidon vide de concentré acide pour hémodialyse. Ce bidon a ensuite été utilisé pour la dialyse du patient (la conductivité de l'eau de javel est proche du dialysant). Le patient est décédé.

*Réunion n°36, 21 octobre 2002*

### • Dispositif médical – réchauffeur de sang – et problème de contamination

*Dossier traité en collaboration avec l'unité d'hémovigilance*

Un coordonnateur régional d'hémovigilance a adressé à l'unité d'hémovigilance la copie d'un signalement de matériovigilance avec un réchauffeur de sang.

Les concentrés de globules rouges sont conservés à 4°C, il est nécessaire de les réchauffer avant de les transfuser au patient. En l'espèce, ce réchauffeur se présente sous la forme d'un serpent de 7 mètres qui permet de réchauffer 50ml de sang. La déclaration concerne l'existence d'une fuite sur ce dispositif.

*Réunion n° 36, 21 octobre 2002*

• **Dispositifs médicaux – dialyseurs Althane – et alerte bio-terroriste**

Courant octobre, la matériovigilance a reçu un bulletin d'alerte émanant d'un laboratoire croate qui a trouvé dans les dialyseurs Althane du perfluoroisobutylène, un gaz de combat très toxique.

Au vu de l'actualité internationale, cette alerte a provoqué l'inquiétude des autorités concernées. Par une décision en date du 18 octobre 2001, le directeur général de l'Agence a décidé la suspension de mise sur le marché, de distribution et d'utilisation de tous les dialyseurs mis sur le marché par les sociétés Althin et Baxter.

Suite aux premières investigations menées, la présence du gaz perfluoroisobutylène pourrait s'expliquer par deux hypothèses :

- le liquide contenu le perhydrofluorocarbène dans les poches lors de chromatographie en phase gazeuse s'est dégradé. En chauffant le perhydrofluorocarbène se transforme en perfluoroisobutylène.
- Le perhydrofluorocarbène est un produit de dégradation utilisé pour tester la porosité des dialyseurs Althane. Il existe un processus d'évaporation aussi on ne devrait pas retrouver dans les dialyseurs du perhydrofluorocarbène. Le perfuseur a été stérilisé par radiation gamma et a entraîné la transformation du perhydrofluorocarbène en perfluoroisobutylène.

La société Baxter doit vérifier le bien fondé de ces hypothèses.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002*

• **Implants Cochléaires : cas de méningites**

Plusieurs cas de méningites ont été observés, au niveau international (dont 4 notifiés en France), chez des patients porteurs d'implants cochléaires de différentes marques et principalement d'implants Clarion avec positionneur (3 cas sur les 4). L'hypothèse d'une relation entre ces méningites et la pose d'implants cochléaires est envisagée.

Un premier message a été adressé le 19 juillet 2002 aux correspondants de matériovigilance des centres implanteurs les informant du rappel d'implants cochléaires Clarion avec positionneur (Advanced Bionics).

Le 24 juillet 2002, la FDA a diffusé des recommandations de vaccinations aux patients porteurs d'implants cochléaires ainsi qu'aux candidats à l'implantation (et ce, pour tout type d'implant cochléaire, qu'elle qu'en soit la marque). Cette information a été réactualisée le 17 octobre.

*Le 26 juillet 2002, l'Afssaps a diffusé deux nouvelles recommandations d'information et de vaccinations des patients implantés et candidats à l'implantation, concernant toutes les marques d'implants cochléaires :*

- l'une destinée aux chirurgiens réalisant des implantations cochléaires,
- la deuxième destinée aux services d'oto-rhino-laryngologie, de pédiatrie, d'urgence, d'infectiologie et de médecine interne.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF), section maladies transmissibles, également sollicité sur le sujet, a rendu, en séance du 15 novembre 2002, un avis relatif à la vaccination contre les méningites des candidats à l'implantation cochléaire et des porteurs d'implants cochléaires.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

### • Incidents avec des poches à sang

Il a été constaté que certains incidents étaient liés à une non compatibilité entre deux dispositifs nécessaires à la transfusion sanguine : les poches plastiques contenant les Produits Sanguins Labiles (PSL) et les dispositifs de transfusion.

69 incidents ont été déclarés à l'Afssaps depuis 1997 (dont 26 en 2001). Ces incidents sont de 3 types :

- introduction très difficile du perforateur dans la poche, nécessité de forcer pour l'introduire et risque de perforation de la poche ;
- pénétration excessive du perforateur dans la poche, au-delà du raccord de sortie, et perforation de la poche par la pointe du perforateur ;
- introduction sans problème du perforateur dans la poche mais désadaptation ou fuite en cours de transfusion.



Les conséquences sont la perte de PSL, le risque d'exposition du personnel soignant au sang et le risque de contamination du PSL par rupture du système clos.

Trois facteurs sont à l'origine de cette implantation :

- la souplesse variable des plastiques utilisés,
- la forme de l'embase des perforateurs (butée non franche),
- la fourchette de  $28 \pm 1$ mm prévue par la norme ISO 1135-4 (le problème se pose dans le cas où le perforateur se trouve dans la fourchette supérieure et la poche dans la fourchette inférieure),
- la lubrification des perforateurs.

Ces dispositifs sont soumis à la norme ISO 1135-4 qui définit les différents paramètres du perforateur. En ce qui concerne les poches, il est spécifié qu'elles doivent s'adapter aux perforateurs.

Une des solutions à ce problème consisterait en une modification de la conformation de l'embase du perforateur telle qu'elle interdise une pénétration au-delà des  $28 \pm 1$ mm prévus dans la norme.

Deux actions distinctes sont à réaliser :

- La rédaction de recommandations spécifiques d'utilisation de ces dispositifs précisant entre autres qu'il n'est pas nécessaire d'introduire le perceur en totalité dans la cheminée de la poche pour percer l'opercule, celui-ci étant situé environ à la moitié de cette cheminée.
- Une action au niveau de la norme ISO afin d'insérer dans la norme ISO 1135-4 une exigence de conformation adaptée de l'embase du perforateur.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002*

• **Kits d'aphérèse Haemonetics**

*Dossier traité en collaboration avec l'Unité d'hémovigilance*

**Voir page 51**

• **Lève-malade**

Des incidents graves sont survenus sur des lève-patients de marque SAMERY, mis sur le marché entre 1990 et 1997. La société DUPONT MEDICAL, repreneur de la marque SAMERY, a rappelé le 04/12/2002 aux établissements utilisateurs ou loueurs de ces dispositifs qu'une maintenance annuelle est nécessaire pour ces appareils et préconise le changement de l'axe de suspension tous les 3 ans.

*Réunion n° 37, 9 décembre 2002*

• **Lits électriques à hauteur variable : piégage de patients**

Les lits médicaux ont fait l'objet d'un certain nombre de déclarations d'incidents dans le cadre de la matériovigilance. Parmi ces déclarations, douze incidents ont impliqué des piégeages de patients sous des lits médicaux électriques à hauteur variable de différentes marques. Trois de ces incidents ont entraîné le décès des patients.

Six de ces piégeages ont été provoqués par la chute ou l'appui involontaire du patient sur la pédale de commande de hauteur variable du lit électrique provoquant la descente de celui-ci et entraînant l'écrasement du patient. Deux autres incidents ont impliqué un membre du personnel lors du nettoyage dans un des cas et lors du transport du lit dans l'autre cas.

Ces incidents sont plus fréquents la nuit, dans les services de gériatrie ou de long séjour et chez les patients désorientés, faibles ou agités. Il a été adressé aux établissements de santé des recommandations afin de prévenir ce type d'incidents comme par exemple :

- ramener le lit en position basse en dehors des soins,
- inhiber certaines commandes (notamment la commande pied de hauteur variable) lorsque ces fonctionnalités existent sur le lit,
- immobiliser le lit lors des opérations de nettoyage,
- verrouiller les fonctions électriques lors du transport si le lit est équipé d'une batterie.

Une réflexion doit être engagée dans chaque service de soin afin de sensibiliser les soignants à ces risques, de réfléchir sur les mesures de précautions à adopter selon les fonctionnalités du lit et d'adapter les procédures d'utilisation de ces lits en tenant compte de l'état de santé des patients concernés.

A la demande de l'Afssaps, les fabricants de lits médicaux électriques recherchent actuellement des solutions permettant de prévenir ce type d'incident.

• **Prothèse de hanche en céramique de zircon prozir fabriquées par la société Saint-Gobain Céramiques Avancées Desmarquest – suite –**

Deux décisions ont été prises par le Directeur général de l'Afssaps les 10 et 16 août 2001 relatives à la suspension d'utilisation de certaines têtes de prothèses de hanche en céramique de zircon produites par la société Saint-Gobain Céramiques Avancées Desmarquest.

Les prothèses concernées par ces décisions ont été fabriquées et utilisées sur une période de trois ans et demie uniquement, de janvier 1998 à août 2001. Les décisions des 10 et 16 août ne concernaient que ces têtes, produites en four tunnel par la société Saint-Gobain Céramiques Avancées Desmarquest sur cette période (têtes de lots TH), et mises sur le marché mondial par 46 fabricants.

Les fabricants ayant reçu des lots TH avaient alors pris contact, à cette époque, avec les établissements de santé ayant reçu ces dispositifs afin de leur préciser leurs propres modèles/références et lots concernés.

Parmi les lots de têtes en céramique de zircon fabriqués par la société Saint-Gobain Céramiques Avancées Desmarquest et concernés par cette mesure (lots TH), certains lots avaient présenté un nombre anormal de ruptures. L'Afssaps avait alors demandé à chaque fabricant ayant mis sur le marché un de ces lots de prendre contact avec les chirurgiens ayant implanté les dispositifs afin qu'ils informent leurs patients du risque accru de rupture de la prothèse.

La Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT) a proposé, en coopération avec l'Afssaps, un arbre décisionnel (qui est disponible sur Internet) afin de conseiller les chirurgiens sur la conduite à tenir en présence d'un patient porteur d'une tête zircon faisant partie des lots à risque de rupture.

Par ailleurs, un groupe d'experts a été nommé en août 2001 afin d'analyser les causes des ruptures au vu des éléments fournis par les différents fabricants et par la société Saint-Gobain Desmarquest. Ce groupe d'experts a rendu ses conclusions le 23 mai 2002 à la commission technique 3 de la commission nationale de matériovigilance. Le 18 juin 2002, la commission nationale, au vu des propositions de la commission technique, a émis un avis défavorable sur la levée de la suspension des têtes de prothèses totales de hanche en zircon fournies par St Gobain Desmarquest lots TH.

Ainsi, ayant constaté des taux de ruptures anormalement élevés sur plusieurs lots TH de têtes de prothèses de hanche, et dans l'incapacité de distinguer a priori (les ruptures constatées survenant généralement après deux ans d'implantation) les lots TH à fort risque de rupture des lots TH ne présentant pas de risque de rupture particulier, le Directeur général de l'agence a pris le 22 juillet 2002, par mesure de précaution, une décision portant sur l'interdiction de mise sur le marché, de distribution, d'exportation et d'utilisation de certains lots de prothèses de hanche à têtes en céramique de zircone.

Cette décision s'applique à toutes les prothèses de hanche disposant d'une tête en céramique de zircone de lot TH, produite en four tunnel par la société Saint-Gobain Céramiques Avancées Desmarquest entre janvier 1998 et août 2001.

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002 ; Réunion n°35, 2 septembre 2002*

#### • **Suspension micro cathéters de la société MTD**

Il s'agit d'une colle d'embolisation des malformations cérébrales. Or le cathéter claque dès qu'on le retire. S'agissant d'une nouvelle technique, l'unité de matériovigilance hésite à suspendre le liquide d'embolisation, le ONYX.

La société Fournitures Hospitalières Orthopedics a informé l'Afssaps début juin d'un rappel de lots qu'elle a effectué le 30 mai concernant des inserts de prothèses de hanche des gammes ATLAS et CORIOLIS.

Le dossier est en cours d'évaluation dans le cadre du suivi des incidents enregistrés en matériovigilance (11 ruptures sur environ 3000 prothèses implantées).

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

*Voir sur le site Internet de l'Agence [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) / sécurité sanitaire et vigilances / Retraits et suspensions de lots / 13 juin 2002 Rappel de lots de certaines références d'implants cotyloïdiens inserts alumine des gammes ATLAS et CORIOLIS fabriqués par la société Fournitures Hospitalières Orthopedics.*

#### ➤ **Pharmacovigilance**

***"La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain"***, article R. 5144-1 du code de la santé publique.

Cette veille sanitaire tend à garantir la sécurité d'emploi des médicaments. Elle repose sur le signalement des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels.

Les professionnels de santé déclarent aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) les effets indésirables. Ceux-ci sont ensuite validés, évalués et enregistrés par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), répartis sur l'ensemble du territoire national situés dans des structures hospitalières, qui les transmettent à l'Afssaps qui coordonne l'ensemble du système. Les industriels déclarent les effets indésirables directement à l'Afssaps.

Ces trois activités (signalement, évaluation et transmission des effets indésirables) permettent d'identifier les risques liés aux médicaments. Le cas échéant, des études complémentaires ou travaux peuvent être réalisés et des mesures correctives pour réduire le risque seront mises en place par l'Afssaps.

Au cours de ces différentes réunions, ont notamment été évoqués les dossiers suivants :

- **AINS inhibiteur de la COX2 : modification de l'autorisation de mise sur le marché**

Le parecoxib a fait l'objet d'une première *"mesure de restriction urgente"* au niveau européen. Une modification de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est en cours en raison d'effets indésirables cutanés graves et d'accidents allergiques de type anaphylactique. En France, cette spécialité, indiquée en *post* opératoire et sous forme injectable, n'est pas actuellement commercialisée, mais fait l'objet de deux essais cliniques.

*Réunion n°36, 21 octobre 2002*

- **Badiane (Anis étoilé)**

*Dossier traité en collaboration avec le département des alertes et l'unité enquêtes spéciales*

**Voir page 39**

- **Bromure de rocuronium (ESMERON) et réactions allergiques graves**

ESMERON<sup>®</sup> solution injectable (IV) est un myorelaxant non dépolarisant d'action rapide et de durée intermédiaire, indiqué comme adjuvant de l'anesthésie générale, pour faciliter l'intubation trachéale, assurer la relaxation musculaire et faciliter le ventilation mécanique.

Une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence un nombre plus élevé de réactions allergiques graves notifiées avec l'ESMERON<sup>®</sup> qu'avec les autres curares.

**Ces observations se partagent en manifestations anaphylactoïdes et anaphylactiques, ces dernières occupant une place prépondérante, notamment en terme de chocs.**

Bien que ce signal n'apparaisse qu'en France et en Norvège, et ne soit retrouvé qu'au niveau de la notification spontanée, son importance conduit la Commission Nationale de Pharmacovigilance à porter ces faits à la connaissance des médecins anesthésistes-réanimateurs en leur adressant une lettre d'information.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

**• Bupropion (ZYBAN) : risques de convulsions et potentiel d'abus et de dépendance**

*Dossier traité avec l'unité stupéfiants et psychotropes*

Le ZYBAN<sup>®</sup> a obtenu en France une autorisation de mise sur le marché en août 2001 dans l'indication du sevrage tabagique.

En raison du risque de convulsions et d'un risque potentiel d'abus et de dépendance rare mais non exceptionnel, l'Agence a mis en place une surveillance active du profil de sécurité d'emploi et de bon usage de ce médicament avec le concours des centres d'évaluation et d'information sur les pharmacodépendances (CEIP) et les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

À la fin du mois de février 2002, cinq mois après sa commercialisation, le suivi national du ZYBAN<sup>®</sup> a permis de souligner une importante notification (666 effets dont 18 % d'effets indésirables graves pour le traitement de 226 382 patients).

Les effets les plus préoccupants intéressent principalement les classes neuro-psychiatriques (dépressions, convulsions, idées suicidaires), cardio-vasculaires (infarctus, hypertension) et les réactions anaphylactiques (angio-oedèmes).

L'Allemagne a demandé une procédure d'arbitrage qui est en cours et doit permettre une réévaluation du produit, notamment sa place vis-à-vis des alternatives thérapeutiques existantes principalement de la nicotine.

En septembre 2002, un second bilan à un an après sa mise sur le marché a souligné qu'il n'est apparu aucun nouveau problème particulier de pharmacovigilance.

Seul point à souligner : c'est un produit très allergisant, qui provoque de nombreuses réactions allergiques.

Par ailleurs, il a été observé depuis l'été 2002 une recrudescence d'association bupropion-MDMA en circulation dans les événements festifs. Cette association présente des risques cardio-vasculaires majeurs.

*Réunion n° 31, 8 avril 2002 ; Réunion n° 32 13 mai 2002 ; Réunion n° 33, 5 juin 2002*

#### • **Campagne vaccinale dans le Puy de Dôme (MENINGITEC)**

Suite à un nombre élevé d'infections méningococciques de groupe C par rapport à la moyenne nationale et de la sévérité des cas déclarés en 2001 dans le Puy de Dôme<sup>11</sup>, les autorités françaises ont décidé de vacciner une partie de la population notifiant dans la région concernée contre les infections dues au séro groupe C.

Cette campagne de vaccination vise à réduire :

- le risque de contracter une infection invasive à méningocoque C pour les populations ciblées par la campagne de vaccination ;
- la circulation de la souche du méningocoque C.

La Campagne s'est déroulée entre le 16 janvier et 9 février 2002 sur toute personne âgée entre 2 mois et 24 ans. 63 376 sujets ont été vaccinés dont 59 272 dans des centres de vaccination et 4 104 par des médecins libéraux.

La vaccination est effectuée avec le vaccin méningococcique du groupe C conjugué, MENINGITEC<sup>®</sup>, vaccin ayant reçu très récemment une autorisation de mise sur le marché en France.

---

<sup>11</sup> Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 14 janvier 2002, 15 cas d'infection invasive à Méningocoque (IIM) sont répertoriés. Parmi eux, 11 cas attribués au Méningocoque de séro groupe C, à la date du 14 janvier 2002, 6 des 11 cas de séro groupe C sont survenus depuis le 17 novembre 2001

Le Royaume-Uni a déjà utilisé ce vaccin pour une importante campagne de vaccination qui s'est déroulée de novembre 1999 à novembre 2001 pour les enfants de 2 mois à 20 ans. Environ 7400 observations d'effets indésirables ont été rapportés pour un total de 19 millions de doses injectées. Les effets indésirables graves, très rarement rapportés (1 cas pour 22300 doses) sont comme avec d'autres vaccins de ce type, des réactions d'hypersensibilité de type anaphylactique ainsi que des érythèmes polymorphes.

En raison de l'importance de cette vaccination, un suivi de pharmacovigilance actif a été effectué par le CRPV de Clermont-Ferrand, chargé de l'enquête officielle, notamment avec la participation des centres de vaccination (établissements scolaires, PMI...), les médecins libéraux et les jeunes adultes vaccinés et les parents des enfants vaccinés. Un courrier d'information, ainsi que des fiches de notification ont été envoyées aux pharmaciens médecins, infirmières et à toute personne participant à la campagne de vaccination antiméningococcique dans le département du Puy de Dôme. Une information pour les parents a aussi été délivrée.

Le bilan préliminaire de pharmacovigilance du MENINGITEC<sup>®</sup> porte sur 63 376 sujets vaccinés : 1297 ont présenté un effet indésirable immédiat ( $\leq 30$  min) dont principalement des céphalées (43,6%), lipothymies (19%) réactions locales (10,4%) somnolence (7,6%), troubles digestifs (7,3%) vertiges (5,2%) asthénie (2%) fièvre 1%.

25 patients ont fait l'objet d'une consultation et 2 ont été hospitalisés (dans les deux cas le vaccin ne semble pas en cause).

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002 ; Réunion n° 31, 8 avril 2002*

#### • **Celecoxib (CELEBREX<sup>®</sup>) : effet indésirable digestif**

CELEBREX<sup>®</sup> est un médicament anti-inflammatoire (plus précisément un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2 - COX-2-) indiqué dans « *le soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose* » et « *le soulagement des symptômes dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde* ».

Suite à la notification de cas d'effet indésirable digestif parfois grave concernant des patients à risque ou qui présentent des antécédents de pathologie gastro-intestinale, la Commission nationale de pharmacovigilance a décidé :

- d'envoyer une lettre aux prescripteurs rappelant les recommandations d'utilisation ;



- de demander une procédure d'arbitrage concernant l'ensemble des COX ; il faut replacer le bénéfice/risque du CELEBREX<sup>®</sup> parmi la classe des AINS conventionnel.

Le risque de perforation gastro-intestinale, d'ulcère et d'hémorragie digestive figure dans le résumé des caractéristiques du CELEBREX<sup>®</sup>, dans le chapitre "Mises en gardes et précautions d'emploi".

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

*Voir le communiqué de presse du 11 juin 2002 "Anti-inflammatoires non stéroïdiens : point sur CELEBREX<sup>®</sup> (celecoxib)" disponible sur le site Internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)*

### • CHÉLIDOINE

Les 5 et 6 mars 2002 s'est tenu à Londres le Working Party de pharmacovigilance : le problème de la chélidoine a été abordé. En France, il n'y a pas de spécialités pharmaceutiques par voie orale contenant de la chélidoine. En revanche, ce produit est présent sur le marché des compléments alimentaires pour ses propriétés antispasmodiques.

Les allemands sont très friands de chélidoine. Or cette plante serait hépato-toxique.

En raison de la survenue d'un nombre d'hépatite non négligeable, les allemands ont considéré que le rapport bénéfice/risque était défavorable.

*Réunion n° 30, 4 mars 2002*

### • Cisapride (PREPULSID<sup>®</sup>) : potentiel cardiotoxique

Le bénéfice-risque de Prepulsid<sup>®</sup> (cisapride), prokinétique, a été réévalué par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) dans le cadre d'une procédure d'arbitrage en raison de son potentiel cardiotoxique, effet rare mais pouvant être grave à type d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire. La Commission européenne a adopté l'opinion du Comité des Spécialités pharmaceutiques (CSP) le 30 mai 2002.

Le CSP a considéré que le bénéfice-risque était favorable dans des indications limitées, chez l'adulte, au traitement des manifestations aiguës et sévères de la gastroparésie chronique d'origine idiopathique ou diabétique prouvée, après échec des autres traitements et chez l'enfant au traitement du reflux gastro-oesophagien pathologique prouvé, après échec des autres traitements, chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 36 mois. Le traitement ne doit être instauré qu'en milieu hospitalier par un spécialiste.

Par ailleurs, le CSP a demandé que le laboratoire mette en place des études cliniques d'efficacité sur les indications limitées chez l'adulte et l'enfant, une étude de sécurité clinique ciblant la sécurité cardiovasculaire et un registre des patients traités par cisapride.

Le CSP a conclu que tous les patients traités par Prepulsid<sup>®</sup> devaient être inclus soit dans une étude d'efficacité, soit dans l'étude de sécurité clinique ou dans le registre des patients traités.

En France, seules les études d'efficacité et de sécurité clinique seront mises en place. Cette étude devrait être mise en place au mois d'octobre.

Par ailleurs les conditions de prescription et de délivrance ont été modifiées, avec une prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en gastro-entérologie, pédiatrie, endocrinologie ou médecine interne avec un renouvellement réservé à ces mêmes spécialistes à l'hôpital et en ville.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (ECG et bilan électrolytique avant et pendant le traitement). Ces conditions de prescription et de délivrance seront effectives à partir du 16 septembre 2002.

Les professionnels de santé ont été informés de ces modifications et du nouveau RCP fin août 2002 par une lettre des laboratoires (3 versions différentes, une pour les médecins qui ne pourront plus prescrire c'est-à-dire les médecins généralistes et les médecins spécialistes autres que les spécialistes en gastro-entérologie, pédiatrie, endocrinologie ou médecine interne, une pour les médecins spécialistes qui pourront prescrire Prepulsid<sup>®</sup> et une pour les pharmaciens) et un communiqué de l'Afssaps.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

- **COLOTIUM : contamination**

*Dossier traité en collaboration avec les unités enquêtes spéciales et de biovigilance*

**Voir page 22**

- **Conférence de presse concernant les statines**

Le 4 juin, l'Afssaps a organisé une conférence de presse sur les résultats de l'évaluation sur le risque musculaire des statines et les recommandations de bon usage de celles-ci. Effectivement, suite au retrait de la cérvastatine en août 2001 et en raison de cas de rhabdomyolyses d'évolution fatales survenues aux Etats-Unis et en Espagne entre 1999 et 2001, l'ensemble des statines a été réévalué à la demande du ministre chargé de la santé.

Un groupe d'experts a été chargé d'analyser d'une part, l'ensemble des données disponibles sur la toxicité musculaire des statines et d'autre part, les informations transmises par les associations de patients. Parallèlement, une évaluation européenne du rapport bénéfice/risque de la cérvastatine et du risque musculaire de l'ensemble des statines a été effectué.

Les résultats des études n'ont pas mis en évidence de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription des statines. Toutefois, les situations à risque doivent être identifiées et faire l'objet d'une surveillance particulière (dosage des CPK, dosage des enzymes musculaires).

Les conclusions de l'évaluation française et européenne ne remettent pas en cause l'efficacité des statines dans le traitement des hypercholestérolémies.

Toute l'information est disponible sur [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

*Réunion n°30 4 mars 2002 ; Réunion n° 33, 5 juin 2002*

• **Dermalide : effet indésirable**

*Dossier traité en collaboration avec les unités de matériovigilance et de cosmétovigilance*

**Voir page 58**

• **DISTILBENE® : campagne d'information**

Le DISTILBENE® est un oestrogène utilisé pour les menaces d'accouchement et de menace d'avortement dans les années 1975/1980. Sa commercialisation a été arrêtée en raison des risques pour les enfants exposés *in utero*. Effectivement, les filles exposées au DISTILBENE® *in utero* présentaient des risques de malformations gynécologiques (facteurs de stérilité, cancer du vagin...).

La Commission nationale de pharmacovigilance en 1982 avait recommandé une information auprès des gynécologues obstétriciens. La génération de jeunes femmes nées entre 1972/1975 ont actuellement des enfants. Or, elles se trouvent face à une nouvelle génération de gynécologues qui ne connaissent pas ou peu le problème du DISTILBENE®.

L'Agence a préparé une information pour les médecins.

D'autre part, ces enfants, filles et garçons, exposés *in utero* semblent, pour certains, développer plus de troubles du comportements (suicide, anorexie mentale). Un groupe d'experts a été mis en place pour étudier les données et la possibilité de faire une étude.

*Réunion n° 30, 4 mars 2002*

• **Erythropoïétine (EPREX<sup>®</sup>) et cas d'érythroblastopénie**

Eprex<sup>®</sup>, érythropoïétine, stimulant la formation d'hématies à partir des cellules souches de la moelle osseuse, est indiqué 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.

À l'automne 2001, suite à une quarantaine de cas mondiaux d'érythroblastopénie, les autorités compétentes de l'Union Européenne (à l'instigation de la France, pays rapporteur) ont décidé de mentionner cet effet indésirable dans le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que la conduite à tenir en cas de survenue.

Début juillet 2002, 124 cas mondiaux ont été répertoriés chez des insuffisants rénaux chroniques sous Eprex<sup>®</sup>, traités par voie sous-cutanée. Cet effet indésirable rare est grave puisqu'il contre-indique tout traitement par une autre érythropoïétine et malgré l'arrêt du traitement, la plupart des patients deviennent transfusion-dépendants.

L'origine de ces anémies sévères semble multifactorielle.

Une nouvelle évaluation de l'ensemble des érythropoïétines est actuellement en cours à l'Agence européenne.

Dans l'attente des résultats, l'Afssaps a informé dans un premier temps les prescripteurs d'Eprex<sup>®</sup> et les pharmaciens hospitaliers :

- qu'il est souhaitable d'utiliser la voie intraveineuse chez les patients insuffisants rénaux chroniques ;
- lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser la voie intraveineuse, il est nécessaire d'évaluer le bénéfice du traitement par Eprex<sup>®</sup> en prenant en compte les risques d'une administration sous-cutanée.

Il est prévu d'avertir les prescripteurs de ces nouvelles données de pharmacovigilance et de rappeler les recommandations d'utilisations (lettre aux prescripteurs).

*Voir le communiqué de presse du 4 juillet 2002 "EPREX<sup>®</sup>, cas d'érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine "disponible sur le Site Internet de l'Afssaps, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)".*

Suite à la réévaluation du profil de sécurité d'emploi par voie sous-cutanée dans l'indication de l'insuffisance rénale chronique a conduit l'Afssaps, après avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché et en lien avec l'ensemble des Etats membres de l'Union

européenne, à contre-indiquer l'administration d'EPREX® par voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques (en pré-dialyse, dialyse péritonéale et en hémodialyse).

*Réunion n° 32, 3 mai 2002 ; Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

#### • **EXTRANEAL et irritation péritoncale**

EXTRANEAL est une solution pour dialyse péritonéale. Il s'agit d'un produit novateur dans ce type de dialyse.

Depuis un an, de nombreuses notifications d'irritation péritoncale ont été rapportées et ont conduit à l'arrêt du traitement et une mise sous antibiotique des patients. De récentes analyses faites sur le produit ont montré qu'il contenait un taux anormal de peptidoglycane, produit irritant pour le péritoine. Son taux est variable d'un lot à l'autre. Les matières premières de cette spécialité pharmaceutique sont fabriqués sur deux sites différents. Les premières investigations ont révélé une valeur élevée de peptidoglycane (composant des parois bactériennes), observée dans la matière première de l'un de leurs fournisseurs.

La Suisse, suivie de l'Espagne, ont chacune procédé à un important rappel de lots.

Suite à la survenue d'effets indésirables identiques en France, il a été décidé le 28 mai 2002 de rappeler les lots présentant un taux élevé de peptidoglycane (> 10 ng/ml) et ceux pour lesquels le taux de peptidoglycane n'a pas été déterminé à ce jour. Les 60 lots concernés (liste des lots concernés par le rappel disponible sur le site de l'Agence, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)) concernent les départements français d'outre mer de la Martinique et de la Guadeloupe.

Les investigations se poursuivent.

*Réunion n° 33, 5 juin 2002*

#### • **Fentanyl base (FENTANYL®) et cas de contamination par le VHC**

Le FENTANYL® est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée.

Des cas groupés de contaminations par le virus de l'hépatite C ont été observés chez des patients opérés sous anesthésie générale dans un établissement de santé privé.

D'après les premiers éléments d'enquête, ces cas seraient liés à une mauvaise utilisation de ces médicaments injectables (analgésiques). En effet, contrairement aux recommandations de

décembre 1997 éditées par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), une même ampoule d'analgésique (FENTANYL<sup>®</sup>) a servi à l'anesthésie de plusieurs patients. Le premier patient, porteur du virus de l'hépatite C, a reçu à travers un cathlon le contenu d'une première ampoule de FENTANYL<sup>®</sup> 0,5 mg/10 ml puis un petit volume complémentaire, prélevé avec le même matériel dans une nouvelle ampoule. Cette seconde ampoule, dès lors probablement contaminée, a été ensuite utilisée pour l'anesthésie des trois patients suivants. Ceux-ci ont présenté une séroconversion au virus de l'hépatite C dans les suites de cette intervention.

L'Afssaps a demandé aux réseaux de pharmacovigilance et d'hémovigilance que les recommandations éditées par la SFAR en 1997 soient rappelées à leurs correspondants habituels :

- Le matériel utilisé (seringues, tubulures, robinets à 3 voies, ampoules et flacons) est à usage unique et destiné à un seul patient. Après connexion à la ligne de perfusion intraveineuse d'un patient, il doit être considéré comme potentiellement contaminé et donc uniquement utilisé pour ce patient, puis éliminé après usage ou au plus tard à la fin de l'anesthésie du patient concerné.
- L'utilisation de flacons monodoses d'analgésiques est recommandée. Si un flacon multidose est utilisé, il ne doit l'être que pour un seul patient.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

**• Gélules de chondroïtine / glucosamine : effet indésirable**

*Dossier traité en collaboration avec l'unité enquêtes spéciales*

**Voir page 25**

**• Infliximab (REMICADE<sup>®</sup>) : risques d'apparition de tuberculose et risques de cas d'insuffisance cardiaque congestive**

REMICADE<sup>®</sup> a fait l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en août 1999 et est commercialisé en France depuis janvier 2000.

Cette spécialité pharmaceutique est prescrite dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn ne répondant pas aux médicaments habituellement utilisés.

REMICADE<sup>®</sup> fait l'objet d'une surveillance particulière s'agissant d'une part du risque d'apparition de tuberculose et d'autre part des cas d'insuffisance cardiaque congestive.

**➔ REMICADE® / tuberculose**

Il est connu qu'un traitement par infliximab augmente le risque d'infections, notamment le risque d'apparition de tuberculose. Dans la majorité des cas, la tuberculose est extrapulmonaire. Des décès ont déjà été signalés aux autorités compétentes de la Communauté européenne.

En raison de ce risque, cette spécialité pharmaceutique a fait l'objet d'une mesure restrictive urgente. L'information donnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) attire de nouveau l'attention des prescripteurs sur ce risque d'apparition de tuberculose. En France, il n'y a pas de recommandations officielles sur le dépistage d'une tuberculose latente et sa prise en charge.

**➔ REMICADE® / Insuffisance cardiaque congestive**

À l'automne 2001, l'Agence a été informée des résultats préliminaires d'un essai clinique concernant REMICADE®, mené aux Etats-Unis afin d'évaluer son efficacité et sa tolérance chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Une augmentation de l'incidence des hospitalisations et de la mortalité pour aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients ayant reçu REMICADE® a pu être observé au vu des premiers résultats. En raison de la gravité de ces nouvelles informations, et dans l'attente de données complémentaires, l'Afssaps avait dans un communiqué de presse en date du 24 octobre 2001 (REMICADE® (infliximab) / Insuffisance cardiaque congestive) attiré l'attention des professionnels de santé sur cette nouvelle donnée (cf. le communiqué de presse disponible sur le site Internet de l'Agence [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)). En outre, une lettre d'information reprenant ces éléments a été adressée par le laboratoire pharmaceutique aux médecins hospitaliers concernés et à l'ensemble des pharmaciens hospitaliers.

Fin novembre 2001, le groupe européen de pharmacovigilance a estimé que l'insuffisance cardiaque congestive devait faire l'objet d'une contre-indication à l'administration de REMICADE®.

Le 9 janvier 2002, l'Etat rapporteur a proposé que les modifications du RCP de REMICADE® fassent l'objet d'une mesure de restriction urgente. Ces modifications ont été validées par le CSP le 17 janvier 2002.

Il a donc été décidé de contre-indiquer l'emploi de REMICADE® chez les patients présentant une ICC de stades III et IV (modéré à sévère). L'administration de REMICADE® chez les

patients présentant une insuffisance cardiaque légère (stades I/II) fait l'objet d'une précaution d'emploi.

Le RCP du REMICADE<sup>®</sup> a été modifié.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002 ; Réunion n°30, 4 mars 2002*

• **KAWA-KAWA**

*Dossier traité en collaboration avec l'unité enquêtes spéciales et le département des alertes*

**Voir page 23**

• **Lépirudine (REFLUDAN<sup>®</sup> 50 mg, poudre pour solution injectable) et chocs anaphylactiques sévères**

La lépirudine est une huridine recombinante, inhibiteur spécifique et direct de la thrombine. Le REFLUDAN<sup>®</sup> 50 mg est indiqué dans l'inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par héparine (TIH) de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentale. Il est également utilisé de manière plus confidentielle pour les risques trombotiques importants.

Cette spécialité pharmaceutique a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 13 mars 1997 selon une procédure centralisée et est commercialisé depuis le 19 novembre 1997. L'utilisation de ce médicament est assez limitée : 35.000 patients sont exposés en France.

Récemment, l'unité de pharmacovigilance a été informée de 7 cas de chocs anaphylactiques sévères dont 5 d'évolution fatale (décès) chez des patients exposés à lépirudine. Dans les plusieurs des cas précités, REFLUDAN<sup>®</sup> avait été prescrit hors AMM.

Une lettre d'information a été adressée aux prescripteurs et pharmaciens hospitaliers dans la semaine du 28 octobre 2002.

➡ *Pour plus de renseignements voir sur le site Internet de l'Afssaps le communiqué de presse et la lettre aux prescripteurs :*

- [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) / sécurité sanitaire et vigilance / Les communiqués de presse / 28/10/02 Refluidan<sup>®</sup> et réactions anaphylactiques d'évolution fatale



- [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) / sécurité sanitaire et vigilance / lettres aux prescripteurs / 28/10/02 REFLUDAN<sup>®</sup> : réactions anaphylactiques d'évolution fatale (lettre diffusée par le laboratoire)

Réunion n°36, 21 octobre 2002

- **Méthadone (ROTADONE<sup>®</sup>)**

*Dossier traité en collaboration avec l'Unité stupéfiants et psychotropes*

**Voir page 97**

- **Millepertuis (*Hypericum perforatum* ou herbe de Saint-Jean ou St John's wort)**

Le millepertuis est un puissant anti-dépresseur.

Cette plante est très utilisée en Allemagne où elle a déjà eu une autorisation de mise sur le marché "allégée" pour les plantes. Une publication suédoise a mis en avant les interactions du millepertuis avec notamment les contraceptifs oraux : il induit le cytochrome P450 3A4.

Une enquête européenne a été mise en place pour évaluer ce potentiel interactif. À son terme, une information sera nécessaire.

Réunion n°33, 5 juin 2002

- **Nimésulide (NEXEN<sup>®</sup>) et cas d'atteintes hépatiques**

Le Nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), commercialisé en France depuis le 1<sup>er</sup> mars 1998, indiqué dans le traitement symptomatique des arthroses douloureuses et invalidantes.

En raison de la notification, depuis sa commercialisation, des cas d'atteintes hépatiques (dont certaines ont provoqué des décès), les autorités finlandaises, puis espagnoles ont suspendu la commercialisation de cette spécialité pharmaceutique.

Effectivement, en mars 2002, les autorités sanitaires finlandaises ont suspendu la commercialisation de cette spécialité pharmaceutique suite à la notification de 66 cas d'atteintes hépatiques (ayant conduit à deux transplantations hépatiques et un décès) depuis sa commercialisation en janvier 1998.

Le 12 avril 2002, les Finlandais ont initié une demande d'arbitrage auprès de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) en vue de réévaluer le rapport bénéfice/risque du Nimésulide. Les résultats de cette évaluation européenne seront rendus en octobre/novembre 2002.

Dans un premier communiqué de presse (21 mars 2002, consultable sur le site Internet de l'Agence, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)), l'Agence faisait état d'une trentaine de cas d'atteintes hépatiques, le plus souvent d'évolution favorable, avec le Nimésulide, dont 6 cas d'hépatites sévères dont 1 transplantation et 2 décès. Dans ces 3 derniers cas, l'imputabilité du Nimésulide était douteuse (même si elle n'a pas été écartée).

Depuis le mois de mars, aucun autre cas n'a été notifié à l'Agence. Cependant, l'unité de pharmacovigilance continue la réévaluation du rapport bénéfice/risque du Nimésulide en lien avec les autorités sanitaires européennes concernées.

Début mai, les autorités sanitaires espagnoles ont suspendu la commercialisation du Nimésulide suite à la notification d'une trentaine de cas d'atteintes hépatiques qui ont provoqué trois décès.

L'Agence a rédigé un communiqué de presse le 6 mai 2002 à propos de la suspension de commercialisation en Espagne du NEXEN® (Nimésulide) (communiqué consultable sur le site Internet de l'Agence, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)). le dossier a également été examiné par la Commission nationale de pharmacovigilance.

*Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n° 33, 5 juin 2002*

### • **Perfalgan 10mg / ml solution pour perfusion : alerte**

L'Agence a émis un message d'alerte sur la spécialité Perfalgan car des établissements de santé ont reçu du Perfalgan 10 mg/ml<sup>12</sup>, solution pour perfusion, en lieu et place des spécialités Pro-dafalgan 1g<sup>13</sup> et 2g, poudre pour solution pour perfusion.

Comme, jusqu'en octobre 2002, la forme injectable de paracétamol adaptée à l'enfant et au nourrisson n'était pas disponible, les pharmaciens des établissements de santé avaient la possibilité de commander du Pro-dafalgan 1g auprès du laboratoire qui le commercialise.

Il est demandé aux pharmaciens des établissements de santé de réétiqueter (étiquettes colorées) tous les flacons de Perfalgan 10 mg/ml, solution pour perfusion portant la mention " *Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 33 kg (environ 11 ans)* ", telle que prévue dans

<sup>12</sup> Le Perfalgan 10 mg/ml, solution pour perfusion (1 g de paracétamol) est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 33 kg (environ 11 ans).

<sup>13</sup> Le Pro-dafalgan 1g, poudre pour solution pour perfusion - 1g de propacétamol, soit 500 mg de paracétamol - est destiné au nourrisson et à l'enfant jusqu'à 33 kg, et peut être utilisé chez l'adulte.

l'autorisation de mise sur le marché afin d'éviter tout risque de confusion d'utilisation du Perfalgan chez le nourrisson et l'enfant de moins de 33 kg.

*Voir le site Internet de l'Agence, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) / Informations et recommandations d'utilisation / Alerte sur la spécialité PERFALGAN 10mg / ml solution pour perfusion des Laboratoires UPSA MED 02 / B21, 4 juillet 2002.*

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

**• Sibutramine (Sibutral®) : suspension de l'autorisation de mise sur le marché en Italie<sup>14</sup>**

Le SIBUTRAL® (sibutramine) est un agent anti-obésité, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine, indiqué :

- en association à un programme d'amaigrissement
- et chez des personnes n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à un régime seul, dans un traitement de l'obésité et du surpoids associé à d'autres facteurs de risque liés à l'obésité tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie.

Ce médicament commercialisé en France depuis le 13 juin 2001 date à laquelle l'AFSSAPS a délivré une autorisation de mise sur le marché dans le cadre d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle.

Suite à la suspension de commercialisation de cette spécialité pharmaceutique par les autorités sanitaires italiennes en mars 2002, le dossier a été examiné par la Commission nationale de pharmacovigilance convoquée en séance extraordinaire le 14 mars 2002 et par la Commission d'autorisation de mise sur le marché du 28 mars 2002.

Effectivement, le 6 mars 2002 l'Italie a envoyé une alerte rapide à l'ensemble des Etats membres les informant de sa décision de suspendre l'autorisation de mise sur le marché le 7 mars des produits contenant de la sibutramine sur son territoire en raison de la survenue de 7 cas d'effets indésirables graves (dont deux décès).

Lors du Comité des Spécialités Pharmaceutiques du 19 mars 2002, l'Italie a déclenché une procédure d'arbitrage communautaire : le Portugal a été désigné rapporteur, et l'Allemagne co-rapporteur.<sup>15</sup>

---

<sup>14</sup> COMMUNIQUE DE PRESSE disponible sur le site Internet de l'Agence 12 mars 2002 SIBUTRAL® (Sibutramine) Suspension de l'autorisation de mise sur le marché en Italie

<sup>15</sup> Soulignons qu'en octobre 1999, la Belgique avait déjà engagé une procédure d'arbitrage communautaire en raison d'une nouvelle augmentation du risque cardio-vasculaire associée à l'utilisation de la sibutramine et d'une efficacité jugée modeste. Mais, le 16 novembre 2000, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques a rendu un avis favorable au maintien des AMM.

Au 15 février 2002, 99 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 10 graves. Aucun décès n'a été signalé.

Entre le 13 juin 2001 et le 15 février 2002, 101 effets indésirables dont 10 cas graves ont été rapportés aux CRPV et au laboratoire. Les manifestations cardio-vasculaires et/ou malaises ont été le plus fréquemment rapportées. Ces effets indésirables sont des effets attendus connus et mentionnés dans l'autorisation de mise sur le marché, liés aux propriétés pharmacodynamiques du produit.

L'Afssaps a mis en place depuis juillet 2001, un suivi national de pharmacovigilance sous la responsabilité du CRPV de Toulouse

Ce suivi a permis de conclure qu'il n'a pas été identifié de signal particulier en pharmacovigilance. Cependant, en raison des données de pharmacovigilance internationale, il convient d'être particulièrement vigilant même s'il n'apparaît pas possible de conclure définitivement à l'existence d'un risque de mortalité accrue notamment d'ordre cardio-vasculaire, lié à l'usage de sibutramine. La Commission nationale de pharmacovigilance a considéré comme nécessaire de réanalyser les données des essais cliniques dans cette optique. L'Agence poursuit donc l'analyse de ces cas.

Une procédure a également été engagée au niveau européen, auprès du Comité des spécialités Pharmaceutiques, pour une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Après réévaluation, le Comité des Spécialités pharmaceutiques a considéré en juin que la balance bénéfice/risque du produit reste favorable. Une lettre d'information a été adressée afin d'informer les prescripteurs des modifications du RCP et des conditions de prescription du produit (réservé aux spécialistes).

*Réunion n° 31, 8 avril 2002 ; Réunion n° 34 8 juillet 2002*

### • **Traitement Hormonal Substitutif (THS)**

Les résultats d'une vaste étude américaine prospective menée auprès de femmes ménopausées montrent une augmentation du cancer du sein et d'accidents cardiovasculaires chez les femmes recevant un traitement hormonal substitutif (THS) associant un œstrogène conjugué équin et un progestatif, l'acétate de médroxyprogestérone.

Ce traitement est indiqué chez la femme ménopausée dans le traitement des troubles associés à la carence en oestrogènes, en particulier les bouffées de chaleur et dans la prévention de l'ostéoporose.

Un groupe de travail coordonné par la DEMEB a été mis en place pour faire le point sur l'efficacité et la tolérance des THS dans le contexte actuel, au vu des nouvelles données

épidémiologiques internationales et de l'expérience des spécialistes français. Au terme de cette réunion, l'Agence préparera des recommandations destinées aux prescripteurs.

La première réunion a eu lieu à l'Agence en octobre 2002. Parallèlement, le groupe de travail de Pharmacovigilance du Comité des Spécialités Pharmaceutiques doit revoir l'information des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des THS et modifier si nécessaire le RCP européen adopté en avril 2002.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

• **Trastuzumab (HERCEPTIN®)**

L'HERCEPTIN® (trastuzumab) est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique. Cette spécialité pharmaceutique a été autorisée dans l'Union européenne le 28 août 2000 selon une procédure centralisée.

Il est indiqué :

- en monothérapie chez les patients ayant déjà reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique,
- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

Des données récentes recueillies aux cours des essais cliniques et après la commercialisation d'HERCEPTIN® ont conduit l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) à modifier le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'HERCEPTIN® en intégrant de nouvelles informations relatives à la cardiotoxicité, la pharmacocinétique et les effets pulmonaires.

Une insuffisance cardiaque a été observée chez les patients traités par HERCEPTIN® seul ou en association avec le paclitaxel, en particulier après administration d'une chimiothérapie contenant une anthracycline. En conséquence, tous les patients actuellement traités ainsi que ceux susceptibles d'être traités par HERCEPTIN® doivent bénéficier d'une surveillance attentive de la fonction cardiaque.

Le trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement. De ce fait, les patients recevant des anthracyclines pendant cette période peuvent être exposés à un risque accru de cardiotoxicité.

Enfin, de rares effets pulmonaires graves, tels qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un infiltrat pulmonaire, un épanchement pleural et un œdème aigu du poumon peuvent survenir lors de la perfusion, mais également de façon retardée.

Une lettre d'information destinée aux professionnels de santé (oncologues, radiothérapeutes, pharmaciens hospitaliers, centres régionaux de pharmacovigilance) reprenant les modifications apportées au RCP d'HERCEPTIN<sup>®</sup> a été diffusée le 17 mai 2002 par les laboratoires commercialisant le médicament.

*Réunion n° 32, 13 mai 2002*

*Une mise au point a été adressée à l'ensemble des prescripteurs en janvier 2003.*

**• Vaccin hépatite B / thiomersal**

*Dossier traité en collaboration avec l'unité veille toxicologique*

**Voir page 106**

**• Vigabatrin (SABRIL<sup>®</sup>) et anomalies du champ visuel**

Le SABRIL<sup>®</sup> est un antiépileptique dont les indications sont restreintes au traitement des épilepsies partielles résistantes en association avec un autre antiépileptique lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriés se sont révélées insuffisante ou mal tolérées, au traitement en monothérapie des spasmes infantiles.

Des anomalies du champ visuel ont été rapportées avec une prévalence élevée chez les patients traités par vigabatrin (environ un patient sur trois). Cet effet indésirable semble être irréversible, même après l'arrêt du traitement. La plupart des patients présentant des anomalies du champ visuel confirmées par périmétrie étaient asymptomatiques. Par conséquent, avant le début du traitement par vigabatrin tous les patients doivent être adressés à un ophtalmologiste pour une exploration du champ visuel, puis au minimum tous les 6 mois pendant toute la durée du traitement.

Afin de faciliter l'évaluation régulière du champ visuel une carte est proposée à tous les patients traités sous vigabatrin.

Le laboratoire a diffusé un courrier de sensibilisation à tous les prescripteurs.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

## ➤ Pharmacodépendance

La pharmacodépendance a pour objet la surveillance des cas d'abus et de dépendance 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. Le système français actuel d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 et a été officialisé par la parution du décret n°99-249 du 31 mars 1999 (JO 1<sup>er</sup> avril 1999) et depuis codifié.

À la base, la pharmacodépendance est exercée par les professionnels de la santé et par toute entreprise ou organisme exploitant un médicament qui doivent déclarer les cas d'abus grave et de pharmacodépendance grave aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sur le territoire duquel ces cas ont été constatés. Au nombre de six, les CEIP ont en charge le recueil et l'évaluation de données cliniques concernant les usages abusifs ou dépendances constatés avec des substances psychoactives, médicamenteuses ou non. Ils ont également une mission d'information et de recherche sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives.

Le Comité de suivi des CEIP s'est déroulé à l'Agence le 29 mai dernier. Il a montré que les résultats sont satisfaisants, que le réseau est dynamique et remplit de manière satisfaisante ses trois missions essentielles à savoir : l'évaluation, la recherche et l'information.

À signaler la création d'un site Internet par l'Association des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance : <http://www.centres-pharmacodépendances.net>

*Réunion n°33 5 juin 2002*

La coordination de ce réseau est assurée par l'Unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps où siège la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, à laquelle est adjoint un comité technique.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes est chargée d'évaluer le risque de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments ou autres produits et leurs conséquences pour la santé publique.

Elle propose des enquêtes et travaux au ministre de la santé et au directeur général de l'Afssaps pour l'accomplissement de ces mesures. Enfin, elle donne au ministre et au directeur général des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance et l'abus ainsi que sur toute question concernant l'application des dispositions relatives aux stupéfiants et aux psychotropes.

Au cours de l'année 2002, l'unité stupéfiants et psychotropes a continué à faire partager son expérience acquise en matière d'évaluation de la pharmacodépendance et a poursuivi sa collaboration avec ses partenaires européens.

Le responsable helvétique de la réglementation relative aux stupéfiants est venu exposer à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes la politique de son pays et notamment sur la prise en charge thérapeutique des patients pharmacodépendants des opiacés. Par ailleurs, une collaboration avec le réseau des CEIP est envisagée.

*Réunion n° 29 Lundi 21 janvier 2002*

Au cours de cette année, l'unité stupéfiants et psychotropes a également attiré l'attention du groupe sur le détournement de médicaments et l'arrivée de nouvelles drogues sur le marché :

• **Alerte sanitaire SINTES : première identification de la Tilétamine**

Au mois de mars, le dispositif SINTES (Système d'identification national des toxiques et substances), dispositif d'alerte rapide relatif à l'apparition de nouvelles drogues de synthèse, piloté par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (O.F.D.T), a identifié le détournement d'un nouvel anesthésiant vétérinaire dans les milieux festifs : la tilétamine, commercialisé sous le nom de ZOLETIL®. Ce produit a un profil pharmacologique proche de celui de la phencyclidine et de la kétamine.

La tilétamine est vendue illicitement sous forme de poudre blanche cristalline. Consommé en "sniff", ce produit a donné lieu à des troubles neuropsychiques marqués avec des épisodes d'agitation extrême avec auto et hétéroagression, neurologiques (convulsions), généraux (dépression respiratoire) et du comportement grave justifiant les interventions d'équipes médicales et sanitaires.



À la fin du mois de mars, un second échantillon de tilétamine a été trouvé dans un appartement lors d'une fête privée.

Une alerte sanitaire avec le concours de la Direction Générale de la Santé (DGS) a été mise en place. Une fiche d'information, comportant en particulier la conduite à tenir en cas de prise de ce produit, a été rédigée (voir site Internet de la Mission Interministérielle de la Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie, MILDT [www.mildt.gouv.fr](http://www.mildt.gouv.fr)).

Suite à l'augmentation des vols intervenus dans les cliniques vétérinaires, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes a examiné ce dossier le 18 avril et a proposé d'appliquer aux spécialités à base de tilétamine les dispositions prévues à l'article R. 5175 du code de la santé publique, à savoir :

- **des conditions particulières de stockage** : la tilétamine devra être détenue dans des armoires ou locaux fermés à clef et ne contenant rien d'autre ;
- **du signalement de tout vol ou de tout détournement sans délais aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'Afssaps.**

Par ailleurs, il a également été proposé d'inscrire la tilétamine sur la liste des stupéfiants. Les arrêtés sont en cours de publication au Journal officiel.

L'Afssaps et l'Afssa, en collaboration avec le Conseil supérieur de l'ordre des vétérinaires, ont adressé à l'ensemble des vétérinaires, un courrier les informant de ces futures modifications réglementaires.

*Réunion n° 30, 4 mars 2002 ; Réunion n° 31, 8 avril 2002 ;  
Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n°35 lundi 2 septembre 2002*

### • **Alprazolam (XANAX®)**

L'alprazolam est une benzodiazépine, anxiolytique indiqué dans :

- l'anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique ;
- le traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (notamment hystérie, hypocondrie, phobie) ;
- l'anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse ;
- l'anxiété généralisée
- la crise d'angoisse ;
- la prévention et le traitement du delirium tremens
- et le sevrage alcoolique.

Les formes XANAX® 0,25 mg et 0,5 mg peuvent être prescrites et délivrées en ville.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, après avoir évalué le potentiel d'abus et de dépendance du XANAX<sup>®</sup> 1 mg, rendra un avis sur l'application du projet de décret sur la rétrocession à ce dosage fort.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

### • Apparition de nouvelles drogues de synthèse

Dans le cadre de l'action commune sur les drogues de synthèse de juin 1997, de nouvelles substances circulant dans l'Union européenne ont été détectées. À la demande de la France, lors de la dernière réunion du GHD (Groupe Horizontal Drogue) à Bruxelles, quatre d'entre elles ont fait l'objet d'un rapport d'évaluation des risques associés par Europol et l'OEDT. Il s'agit du groupe des 2-C (2-CI, 2-CT-2 et 2-CT-7) et du TMA-2 (d'origine végétale ou synthétique).

De plus, dans le même cadre, s'est tenue à Lisbonne les 25 et 26 novembre derniers une réunion organisée par l'OEDT sur les problèmes d'accessibilité aux nouvelles drogues de synthèse saisies.

### • Bars à oxygène

La DGCCRF a récemment informé l'unité stupéfiants et psychotropes de l'ouverture d'un nouveau bar à Oxygène à Annecy. Ce bar propose à ses clients de l'oxygène pour ses propriétés déstressantes. L'oxygène provient de générateur et est dispensé à l'aide de lunettes à oxygène.

Rappelons qu'en janvier 2001, l'unité avait également été alertée de l'ouverture d'un bar-restaurant parisien qui vendait des canettes d'oxygène importées sans autorisation de Suisse. Soulignons que ce phénomène encore confidentiel en France est cependant très répandu dans les grandes villes polluées et notamment aux Etats-Unis, Canada, Inde, Japon.

*Réunion n°36, 21 octobre 2002*

*Voir le bulletin des vigilances n°6 mars/avril 2001*

*Voir le bilan annuel de la coordination des vigilances*

### • Biocambutol

Un homme, pratiquant la culturisme, a été hospitalisé à Marseille suite à la prise de biocambiol qu'il avait acheté dans la rue. Ce produit est le clenbutérol, un bêta mimétique (très stimulant) et bronchodilatateur.

Deux heures après la prise, il a présenté un tableau de rhabdomyolyse avec hyperglycémie et hyperleucocytose. L'évolution a été favorable après 9 jours d'hospitalisation.

Cette spécialité est également utilisée de manière frauduleuse en Belgique pour augmenter la masse musculaire des animaux.

Ce cas a été notifié aux CEIP et transmis à l'Agence française de sécurité des aliments (Afssa) et au ministère de la jeunesse et des sports.

*Réunion n° 31, 8 avril 2002*

• **Buprénorphine (SUBUTEX®)**

La mise sur le marché du SUBUTEX® en 1996, dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, a permis de diminuer le nombre de décès par overdose d'héroïne et d'améliorer la qualité de vie et l'accès aux soins des toxicomanes.

Néanmoins, sa large utilisation (environ 80 000 patients) est à l'origine d'effets indésirables graves (atteintes hépatiques, dépressions respiratoires), d'abus et d'usage détourné (injection intraveineuse, association de substances psychoactives, trafic de revente), qui ont pour conséquence d'augmenter ainsi considérablement la morbidité et la mortalité des patients.

Face à cette situation préoccupante et afin d'améliorer la prise en charge des toxicomanies majeures aux opiacés, l'Afssaps souhaite de sensibiliser les professionnels de santé sur le bon usage du SUBUTEX® par la diffusion d'une lettre aux prescripteurs.

Dans ce courrier, l'Afssaps souhaite rappeler les recommandations bi-ordinales rédigées en 1997 figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du SUBUTEX® et faire deux autres recommandations visant, d'une part à inciter l'inscription du nom du pharmacien référent par le prescripteur sur l'ordonnance sécurisée, et d'autre part, à promouvoir le protocole L.324-1 du code de la sécurité sociale.

*Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n°36 du 21 octobre 2002  
Voir Comité de coordination des vigilances des produits de santé,  
Bilan 2001, Principaux faits marquants, page 29*

• **Bupropion (ZYBAN®)**

*Dossier traité avec l'unité de pharmacovigilance*

**Voir page 67**

• **Cannabis et dérivés : usage thérapeutique**

Actuellement, le Royaume-Uni conduit des essais cliniques sur l'usage thérapeutique des dérivés naturels du cannabis. Le laboratoire britannique GW Pharmaceuticals développe notamment un spray sublingual à base de cannabidiol et de delta-9-tétrahydrocannabinol qui est le principal principe actif du cannabis. Quatre essais cliniques de phase III dans le traitement symptomatique de la sclérose en plaque ont montré une diminution significative des douleurs neuropathiques, de la spasticité et des troubles du sommeil. Compte tenu des résultats positifs de ces essais, le laboratoire s'apprête à déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités sanitaires britanniques (Medicinal Control Agency). Ce médicament devrait être mis sur le marché au Royaume-Uni d'ici la fin de l'année 2003 et vraisemblablement en France avant 2005.

*Réunion n°36, 21 octobre 2002*

*Voir Comité de coordination des vigilances des produits de santé*

*Bilan 2001, principaux faits marquants, page 30*

• **Clorazépate dipotassique (Tranxène® comprimé 50 mg)**

Le Tranxène® est indiqué dans les crises d'angoisse, anxiété et sevrage alcoolique. S'agissant d'une benzodiazépine, il est détourné à des fins toxicomanes. Les récents chiffres de vente indiquent qu'une augmentation semble apparaître alors que les ventes s'étaient stabilisées en 2000. Il semblerait que les effets de la vaste campagne de sensibilisation des médecins et prescripteurs lancée en 1999 se tarissent ; une augmentation des chiffres de vente de ce produit a pu être constatée. La posologie recommandée par la firme (2 cp par jour) est encore dépassée dans 15 à 20 % des cas.

La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes propose de nouvelles conditions de prescription et de délivrance :

- prescription sur ordonnance sécurisée ;
  - durée de prescription ne pouvant excéder 28 jours ;
- ainsi que la mise sur le marché du Tranxène® à 20 mg.

*Réunion n° 31, 8 avril 2002 et Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

• **DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)**

Cette étude a été mise en place afin d'obtenir les données les plus exhaustives possibles sur les cas de décès survenant lors d'usage de substances dans le cadre d'abus ou de pharmacodépendance. Elle doit permettre l'identification des substances impliquées dans les décès des personnes faisant un usage abusif de substances psychoactives, le recueil de données quantitatives (dosages sanguins) et l'estimation plus précise du nombre des décès liés à la drogue en France en réduisant la sous notification de certains décès d'origine toxique, en particulier ceux survenant dans un cadre médico-légal.

Sept laboratoires d'analyses toxicologiques ont déjà participé à deux études pilotes rétrospectives et à l'étude prospective sur l'année 2002 (résultats en cours d'analyse)

Le cercle de ces laboratoires va s'élargir en 2003 avec l'intégration des cinq laboratoires de police scientifique, de l'Institut de recherche criminelle de la gendarmerie nationale et de trois laboratoires hospitaliers afin de couvrir 75 % de la recherche toxique nationale.

La méthodologie de l'étude DRAMES doit être publiée début 2003.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002*

• **Enquêtes du Comité technique des stupéfiants et psychotropes : *Datura stramonium***

Le *Datura* est une plante décorative appartenant à un groupe de plantes de la famille des Solanacées, qui peut être la cause d'intoxication volontaire en raison des propriétés hallucinogènes de ses fleurs (qui une fois séchées sont fumées) et de ses graines (consommées en infusion).

Ses alcaloïdes ont un effet atropine-like.

Sa consommation entraîne des syndromes anticholinergiques avec des signes centraux (confusion, désorientation temporo-spatiale, hallucinations, dépression ou agitation, ataxie).

Le tableau clinique est semblable à celui des intoxications par l'atropine (la symptomatologie est dominée par les signes neurologiques mais également hyperthermie et tachycardie).

En cas d'intoxication grave (au-delà de 10 graines) peuvent être observés des convulsions, coma, une dépression respiratoire, une apnée et un décès (notamment par des actes inconsidérés induits par les troubles psychiatriques).

*Réunion n°36, 21 octobre 2002*

### • Enquêtes sur l'usage détourné de NÉO-CODION par les toxicomanes

En raison du détournement de ses indications thérapeutiques (traitement symptomatique des toux non productives gênantes) à des fins toxicomaniaques que connaît depuis de nombreuses années le NÉO-CODION<sup>®</sup>, il fait l'objet d'une évaluation continue depuis 1992.

Les deux dernières enquêtes réalisées sur son usage détourné par des toxicomanes, la première au cours de l'été 2000 et la seconde en hiver 2001, ont permis de mettre en avant un certain nombre d'éléments :

- l'usage détourné du NÉO-CODION<sup>®</sup> ne connaît pas de variation saisonnière même 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) ;
- la diminution amorcée depuis 1997-1998 de l'usage toxicomaniaque est confirmée. 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 ;
- il n'y a pas d'initiation primaire chez les moins de 16 ans. Le nombre de sujets dépendants de moins de 16 ans ou de 20 ans reste stable depuis 1996 ;
- le NÉO-CODION<sup>®</sup> est surtout détourné par des héroïnomanes l'utilisant depuis longtemps ("vieux toxicomanes") ;
- ses ventes connaissent une diminution notable.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002 ; Réunion n° 36, 21 octobre 2002  
Voir Comité de coordination des vigilances des produits de santé,  
Bilan 2001 Principaux faits marquants, page 35*

### • Enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

La base de données OPPIDUM est un système de recueil anonyme des cas de dépendance effectué dans différentes structures de soins avec des patients hospitalisés ou en ambulatoire.

La collecte de ces cas est réalisée chaque année au niveau national, sous la forme d'une enquête transversale, auprès de patients qui sont sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de

nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et les associations potentiellement dangereuses.

L'enquête réalisée en octobre 2001 indique qu'environ trois quarts des sujets interrogés bénéficient d'un traitement de substitution, (54% : buprénorphine haut dosage, 46 % méthadone).

Contrairement à la méthadone, la consommation de buprénorphine haut dosage est soumise à des détournements d'usage : 8,9 % des consommateurs ne sont pas pris en charge dans le cadre d'un protocole et 7 % des sujets déclarent se la procurer essentiellement par "deal".

En dehors des médicaments utilisés pour la substitution, les benzodiazépines restent les spécialités les plus consommées.

Le flunitrazépam est toujours au premier rang des benzodiazépines détournées par les toxicomanes, bien que utilisation ait fortement chuté depuis 2000.

Le clorzébate dipotassique (2ème rang) représente 4% des médicaments psychotropes enregistrés. Par ailleurs, la proportion des consommateurs de produits codéinés est devenue très faible (3 % des sujets).

*Réunion n° 31, 8 avril 2002*

### • **Flunitrazépam (ROHYPNOL®) : abus et détournement**

Le ROHYPNOL® est indiqué dans les troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle et d'insomnie transitoire.

Suite aux signalements de cas d'abus et de détournement d'usage par les toxicomanes, ses conditions de prescriptions et de délivrance ont été modifiées en 2001 :

- 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.

(Arrêtés du 1<sup>er</sup> février ; Journal Officiel du 7 février 2001).

En raison de ces nouvelles modalités de prescription et de délivrance, une première enquête à 3 mois a été réalisée par le CEIP 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 en est essorti que les motifs de la prescription du ROHYPNOL® évoluent :

- l'insomnie représente 71 % des motifs de prescription (82% avant février 2001) ;
- près de 80 % des médecins prescrivent sur des ordonnances sécurisées pour 14 jours.

Une enquête portant sur une cohorte de 738 patients a été réalisée par le CEIP de Nantes en liaison avec la CNAM de La Roche Sur Yon. Cette enquête est une nouvelle voie de recherche dans les méthodes d'investigation : elle permet une approche plus large que celle abordée habituellement avec les outils des CEIP.

Cette coopération avec la caisse d'assurance maladie a donc permis de connaître l'impact sur le grand public des modifications de prescription du flunitrazépam.

Le flunitrazépam est, depuis les modifications réglementaires, moins utilisé et il semblerait qu'aucun autre produit de la catégorie des antidépresseurs ou des benzodiazépines ne l'ait remplacé.

En revanche, une augmentation légère de la consommation d'EUPHYTOSE<sup>®</sup> a été mise en évidence.

*Réunion n° 33, 5 juin 2002  
Comité de coordination des vigilances des produits de santé  
Bilan 2001 Principaux faits marquants, page 27*

#### • **Groupe Pompidou**

L'unité a continué de coopérer au cours de cette année avec le Groupe Pompidou (Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite des stupéfiants) en apportant des informations sur les dispositions réglementaires et d'usage en matière de stupéfiants et de psychotropes au niveau national. Cet organisme européen, créé en 1971 a pour mission d'examiner sous un angle pluridisciplinaire les difficultés relatives à l'abus de drogue et du trafic illicite des stupéfiants.

Ainsi au cours de l'année 2002, le groupe de travail francophone émanant du Groupe Pompidou a proposé pour thème les traitements de substitution en Europe, plus précisément les thèmes relatifs au contrôle des stupéfiants et des substances psychoactives, aux traitements de substitution et aux stupéfiants utilisés contre la douleur. L'objectif de ce travail est de proposer une harmonisation de la prise en charge des toxicomanes en Europe.

Afin de préparer la réunion, la Belgique, la France et la Suisse ont conçu un questionnaire destiné aux autorités nationales de contrôle compétentes. La présentation des résultats de cette enquête en octobre 2002 devrait permettre d'élaborer des recommandations minimales en matière de prise en charge des toxicomanes par traitement de substitution.



Dans le cadre du groupe POMPIDOU l'unité stupéfiants et psychotropes a également présenté le dispositif national d'évaluation de la pharmacodépendance et quelques travaux des CEIP, notamment les enquêtes OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) et OPPIDUM. Le système de recueil OSIAP permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente.

Ce système de recueil est alimenté par des réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, qui sont animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants.

*Réunion n°30, 4 mars 2002 ; Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n°36, 21 octobre 2002*

#### • **Kétamine : déclaration obligatoire des vols**

La parution de l'arrêté du 4 septembre 2001 (JO 12 septembre) avait rendu obligatoire la déclaration des vols des spécialités à base de kétamine. Suite à cet arrêté, une dizaine de vols survenus dans les cliniques vétérinaires ont signalé à l'Agence.

Rappelons que 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.

La déclaration obligatoire des vols devait permettre dans un premier temps d'évaluer leur importance. La commission après réévaluation du dossier devra proposer un arrêté rendant obligatoire le stockage sécurisé des spécialités à base de kétamine (application de la totalité de l'article R. 5175 du code de la santé publique).

*Réunion n° 31, 8 avril 2002 ; Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

#### • **Modafinil (MODIODAL®)**

Le MODIODAL® est médicament dit "éveillant", utilisé dans le traitement de la narcolepsie et des hypersomnies. Ce médicament est inscrit sur la liste I et est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie et/ou aux centres de sommeil.

Ce dossier a été présenté à la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes le 20 juin 2002.

Cette spécialité pharmaceutique fait l'objet d'une surveillance particulière car :

- il possède un important potentiel d'abus ;
- il a été constaté que le remboursement n'était pas demandé pour une part importante de ses ventes (de l'ordre de 35 à 40 %).

Des ventes sur Internet ont été identifiées. Une enquête est menée avec la Direction de l'Inspection des Etablissements (DIE) et les établissements de ventes en gros ainsi que les DRASS afin d'essayer de déterminer comment sont utilisés les 40.000 boîtes non soumises au remboursement. Une pratique de dopage est suspectée.

Le service des affaires réglementaires de la DEMEB demande également à la Commission de réexaminer ce dossier suite à une contestation déposée par le laboratoire qui réfute la prescription restreinte de son produit et souhaite étendre la prescription à tout spécialiste.

Les conclusions du rapporteur n'ont pas changé ; aucun nouvel élément scientifique ne permet d'élargir la prescription de ce produit à l'ensemble des spécialistes.

*Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n° 33, 5 juin 2002 ; Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

#### • **Projet d'élargissement de la base OPPIDUM**

L'unité stupéfiants et psychotropes a informé le comité de coordination des vigilances de sa volonté de faire évoluer la base OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse). Il s'agit d'un système de recueil anonyme des cas de dépendance dans différentes structures de soins chez des patients hospitalisés ou en ambulatoire.

La collecte de ces cas est réalisée chaque année au niveau national, sous la forme d'enquête transversale auprès de patients qui sont sous traitement de substitution ou qui présentent une pharmacodépendance. Cette base de données permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration et les associations potentiellement dangereuses.

Le souhait est donc de développer cette approche en médecine ambulatoire.

*Réunion n°36, 21 octobre 2002*

**• Projet de réglementation internationale concernant le transport de médicaments à base de substances placées sous contrôle international par les voyageurs**

La Commission des stupéfiants des Nations Unies a invité les différentes instances internationales concernées (organe international de contrôle des stupéfiants, programme des nations unies pour le contrôle international des drogues et l'organisation mondiale de la santé) en collaboration avec les États Parties à examiner les dispositions qui permettraient aux voyageurs transportant, pour leur usage personnel, des médicaments contenant des stupéfiants ou des psychotropes de poursuivre leur traitement dans les pays d'accueil.

Il s'agit d'envisager une réglementation commune concernant le transport des médicaments contenant des stupéfiants ou des substances psychotropes par les voyageurs, pour leur usage personnel. Les recommandations internationales, issues des principes directeurs formulés par le groupe d'experts réunis à Vienne en février 2002, devraient être avalisées lors de la prochaine session de la Commission de Vienne qui aura lieu en mars.

Ces dispositions permettraient de faciliter le transport par les voyageurs des médicaments à base de stupéfiants et de psychotropes tout en limitant les risques de détournement vers un trafic illicite.

Les principaux principes retenus sont :

- a) seuls sont concernés les médicaments à base de stupéfiants inscrits aux tableaux I et II de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, telle que modifiée par le Protocole de 1972, ou à base de psychotropes inscrits aux tableaux II, III et IV de la Convention de 1971 sur les substances psychotropes ;
- b) les quantités maximales autorisées de médicaments à transporter pour usage personnel correspondent à une même durée de traitement de trente jours, quelle que soit la substance en cause, sans jamais dépasser la durée maximale de prescription appliquée dans certains États ;
- c) les États Parties doivent informer l'Organe des restrictions actuellement appliquées dans le cas de voyageurs transportant des préparations médicales à base de stupéfiants ou de substances psychotropes.

Les États Parties doivent informer l'Organe du type de document exigé pour prouver l'obtention licite de ces médicaments dans le pays d'origine du voyageur, lorsque celui-ci est différent de la prescription médicale, document recommandé dans les principes directeurs.

Ces principes directeurs une fois édictés seront diffusés à l'ensemble des Etats et ils devront diffuser l'information. L'organe publiera les restrictions propres à certains pays.

En France, la mise en application de ces principes fera l'objet d'une réunion organisée entre les douanes, la DGS et l'Afssaps pour définir les rôles et les tâches de chacun.

*Réunion n° 30, 4 mars 2002*

• **Méthadone (ROTADONE®), traitement de la douleur**

*Dossier traité en collaboration avec l'Unité de Pharmacovigilance*

Un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant une forme de méthadone en comprimé dans le traitement de la douleur a été déposé à l'Afssaps.

La Commission d'autorisation de mise sur le marché a saisi la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de cette nouvelle forme pharmaceutique, potentiellement injectable.

Actuellement, des essais cliniques sont menés avec la méthadone dans la douleur chez les cancéreux. L'Agence centrale des équipements des produits de santé (Ageps) de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris, est en attente de l'AMM dans cette indication.

Parallèlement à l'essai clinique, l'Ageps a déposé en février un dossier de demande d'AMM auprès de l'Afssaps sous le nom de Rotadone AP-HP 5 mg. L'indication retenue est la prise en charge de la douleur résistante aux antalgiques de degré inférieur chez les cancéreux.

*Réunion n°36, 21 octobre 2002*

• **TMA-2 Tri MéthoxyAmphétamine**

Le TMA-2 possède des propriétés empathiques et hallucinogènes.

La base de données SINTES (Système d'identification National des Toxiques et Substances) est un dispositif d'alerte rapide permettant d'identifier et de suivre la diffusion de nouvelles drogues de synthèse notamment en milieu festif. C'est ainsi que dans le Sud de la France des

gélules rouges collectées dans des milieux festifs ont été analysées ; les résultats ont mis en évidence la présence de TMA 2.

Une enquête a été confiée au CEIP de Grenoble afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance de ce produit.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

### ➤ Réactovigilance

La réactovigilance a pour objet la surveillance et l'évaluation des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro*. Elle est issue des mesures de vigilances prévues au chapitre II du titre II du livre II de la 5<sup>ème</sup> partie du code de la santé publique qui prévoit notamment l'obligation pour les industriels, comme pour les professionnels de santé utilisateurs, de signaler à l'Afssaps toute défaillance ou altération d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes.

Au cours de l'année 2002, l'unité de réactovigilance a continué sa réflexion sur la mise en place du système national de réactovigilance, avec l'élaboration d'un projet de décret relatif à la réactovigilance avec le concours de la Direction générale de la santé. L'activité réglementaire de cette unité a donc été très dense.

Certains dossiers ont été présentés au cours d'un comité de coordination des vigilances. Il s'agit notamment :

- **Arrêt de commercialisation des réactifs CMV TA Microplate EIA (Bio-Rad) et Captia CMV-TA (Biodis)**

Il s'agit d'un seul et même réactif pour la détection des anticorps totaux anti-CMV commercialisé sous deux noms différents et utilisé par l'Etablissement Français du Sang (EFS).

Suite à deux signalements consécutifs de l'EFS relatifs à une défaillance de la sensibilité et de la spécificité de ce réactif, l'Afssaps a demandé aux deux distributeurs de cesser la commercialisation de ce produit dans l'attente des résultats définitifs de la réévaluation en cours par l'Afssaps de tous les réactifs pour la détection des anticorps anti-CMV de type IgG et totaux.

Au final, cette étude a permis d'objectiver les moindres performances de ce réactif par rapport à ceux disponibles sur le marché.

*Réunion n° 31, 8 avril 2002*

#### • **Automate Ortho Clinical Diagnostics**

L'unité de réactovigilance a été informée le 26 juin 2002 par la société Ortho Clinical Diagnostics de deux événements similaires survenus dans un établissement de transfusion sanguine avec le semi automate d'immuno-hématologie Mitis 2.

Dans les deux cas, les résultats correspondants à une microplaque de groupage sanguin ABOD ont été affectés à une plaque de phénotypage Rhésus Kell. Cette anomalie était liée à l'attribution d'un même index dans la base de données de l'automate à deux microplaques ayant un code-barre différent et techniquées à deux semaines d'écart.

Cette mauvaise affectation d'index semble liée à un volume de données excessif dans la base, résultant d'un mode de fonctionnement particulier de l'automate qui n'avait pas été au préalable identifié comme dangereux par Ortho, ni fait l'objet d'une évaluation particulière. Grâce aux discordances de résultats générés, aucun résultat n'a été validé.

La société Ortho a envoyé un courrier aux 90 utilisateurs du Mitis 2 répertoriant les recommandations à suivre pour prévenir l'anomalie de fonctionnement en attendant la mise à disposition rapide d'une version modifiée du logiciel de pilotage.

*Réunion n° 34, 8 juillet 2002*

#### • **Automate TECAN**

L'Assaps a été destinataire ces derniers mois de plusieurs signalements concernant le Tecan Genesis, automate de distribution d'échantillons et de réactifs, fabriqué par la société suisse TECAN.

Cet appareil très utilisé dans les établissements de transfusion sanguine est également présent dans de nombreux laboratoires. Il s'agissait le plus souvent d'un défaut de prélèvement aléatoire, non signalé par un message d'erreur. Dans un cas, il s'agissait d'un problème de contamination inter échantillons.

L'analyse de ces différents signalements a permis de mettre en évidence trois éléments importants :

- 1) Tout d'abord, la nécessité de renforcer et de respecter les procédures d'entretien et de remplacement obligatoire sur ces appareils. Il apparaît en effet que les insuffisances observées dans ce domaine ont contribué à l'apparition des défaillances constatées. De plus, consécutivement au problème de contamination inter échantillons, la procédure de nettoyage des embouts porte cône est en cours de modification.
- 2) La nécessité d'une vigilance particulière concernant les conditions de traitement des échantillons dans la phase pré analytique.
- 3) Les limites du système de détection de liquide basé sur une mesure capacitive potentiellement soumise aux perturbations environnementales de type radio électrique et/ou électromagnétique.

À la demande de l'Afssaps, la société TECAN a envoyé au mois de septembre 2002, un premier courrier aux utilisateurs de cet automate, les incitant à une vigilance accrue sur ces différents points. Elle doit également transmettre avant la fin de l'année 2002 à chacun des laboratoires, un manuel d'utilisation et de maintenance traduit en français qui devra expliciter clairement les caractéristiques et fonctionnalités de cet automate en rapport avec les trois points évoqués précédemment ainsi que les précautions à prendre en conséquence.

*Réunion n°36, 21 octobre 2002*

## • CALCITONINE

L'unité de réactovigilance a été informée au mois de juillet 2002 par l'Institut Pasteur de Lille, de plusieurs résultats faussement élevés de Calcitonine avec le réactif Nichols Advantage Calcitonine.

Les résultats erronés étaient parfois reproductibles pour le même patient sur plusieurs prélèvements à plusieurs semaines d'intervalle, à l'origine d'investigations voire d'intervention chirurgicale injustifiées.

La dilution de ces sérums provoquait la négativation des résultats.

Dans l'attente des conclusions des investigations du fabricant, l'Afssaps a demandé à la société d'informer tous les utilisateurs du problème et de leur conseiller un protocole spécifique de vérification des résultats positifs validé par l'Agence.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

#### • Réactif "*Now Legionella*" : Retrait de lots

L'Afssaps a été informée par la société Oxoïd du retrait de cinq lots de réactif "*Now Legionella*". Ce réactif est actuellement très utilisé par les établissements de santé en raison de sa praticabilité pour détecter les antigènes solubles de *Legionella pneumophila* dans les urines.

Les lots retirés du marché présentaient un défaut de spécificité à l'origine dans un C.H.U. de la déclaration d'un cas de légionellose nosocomiale possible, accompagnée de mesures d'investigations chez d'autres patients et sur les réseaux de distribution d'eau.

Aucune cause précise de cette défaillance n'a été mise en évidence par le fabricant qui a cependant modifié les procédures de contrôle des lots avant leur libération.

Compte tenu de l'impact d'un résultat faussement positif avec ce réactif, une vigilance accrue a été demandée à la société Oxoïd afin que l'Afssaps soit informée dans les meilleurs délais de tout incident en rapport avec ce réactif.

#### • Usage partagé de lecteurs de glycémie

Le 23 mai dernier, l'Afssaps a émis des recommandations aux professionnels de santé pour l'utilisation partagée des lecteurs de glycémie. Ces recommandations ont été élaborées suite au signalement d'un cas potentiel de transmission du virus de l'hépatite C lié à l'utilisation d'un lecteur de glycémie dans un service de soins. Il ne s'agit pas d'une contamination par auto-piqueur, mais d'une possible contamination par contact direct lors du dépôt de sang avec le lecteur de glycémie lorsque celui-ci est utilisé pour plusieurs patients (usage partagé) .

Ces recommandations sont disponibles sur le site Internet de l'Agence ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).



Pour satisfaire à ces recommandations, deux des sociétés concernées doivent procéder à l'échange de certains lecteurs. Dans l'attente de leur remplacement, des conditions particulières d'utilisation doivent être respectées par les utilisateurs. Celles-ci font l'objet d'une information délivrée par les industriels en accord avec l'Agence (N° verts).

*Réunion n° 33, 5 juin 2002*

### ➤ **Veille toxicologique**

L'unité de veille toxicologique de la DEMEB a en charge la surveillance des effets toxiques pour l'homme des substances chimiques et biologiques (matière première, Principe Actif, excipient, emballage...) entrant dans la composition ou la fabrication, des produits de santé (Médicaments, Cosmétiques, Dispositifs Médicaux...), et analyse de ces effets, aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation, et d'information (sécurité sanitaire)

L'unité de veille toxicologique assure :

- L'évaluation et rédaction des rapports des parties non clinique des dossiers de demandes d'autorisations de mise sur le marché de nouveaux médicaments, des dossiers de profils d'impuretés pharmaceutiques, des dossiers d'enregistrement des souches homéopathiques, des demandes Autorisations Temporaires, d'Utilisation, et de nouveaux ingrédients utilisés en cosmétique.
- Participation à des enquêtes inter-agences et interministériels sur l'évaluation du risque toxicologique de produits ayant un large impact sur les populations.
- Participation à des réunions européennes et internationales sur les rédactions de recommandations concernant la normalisation et la standardisation des modèles animaux et conduites des études non-cliniques dans le cadre de l'enregistrement des médicaments, notamment EMEA, OMS, OCDE, ILSI.
- Participation à l'expertise et l'analyse des travaux conduits sous l'égide du HFD Santé et du SGDN sur l'élaboration, la mise en œuvre et le suivi du plan gouvernemental BIOTOX, notamment sur l'évaluation et la hiérarchisation de la menace issue du terrorisme et des armes de destruction massives

- Mise en application des arrêtés du 22 septembre 2001 (visant à réglementer et à tracer la mise en œuvre, détention, transport, importation, exportation, de microorganismes ou toxines susceptibles, par une utilisation frauduleuse -terroriste-, de porter atteinte à la santé publique), et participation à l'expertise auprès du ministère des affaires étrangères sur les questions de chimie et de biologie intéressant la défense : biosécurité et contrôle des agents pathogènes, avis sur les exportations de produits à usage dual, participations aux négociations du groupe Australie.

Elle assure aussi une veille scientifique, toxicologique et doit être capable d'identifier un signal, de l'évaluer et de proposer des mesures.

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.

#### • **Éthers de glycol**

Un rapport fait un état des lieux des points de vue des différents experts et des constatations. Il n'y a pas eu de consensus sur l'évaluation de la toxicité des différents éthers de glycol.

La présentation du rapport, prévue le 17 septembre, au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France a été annulée et reportée à une date ultérieure.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002 ; Réunion n°36, 5 juin 2002*

#### • **Éthers de glycol et produits de santé : risques liés à leur exposition**

*Dossier traité avec la cellule cosmétovigilance*

**Voir page 37**

#### • **Fluor**

La Belgique a interdit la vente de suppléments de fluor destinés aux enfants et demande à l'Union européenne d'interdire le fluor dans la composition du dentifrice.

La Belgique est le premier pays à imposer une telle interdiction. La ministre de la Santé publique de la Belgique dit appuyer sa décision sur des études scientifiques ayant démontré que le fluor provoque une ostéoporose et que son efficacité est douteuse.

De nouvelles recommandations ont été émises en France concernant la prescription du fluor et les risques liés au surdosage. L'Afssaps en collaboration avec l'Afssa a diffusé un communiqué de presse le 1er août 2002.

*Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

### • Groupe aluminium inter-agences

Suite à la vague de polémiques sur la responsabilité de la toxicité insidieuse de l'aluminium dans de nouvelles pathologies, 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.

Les rencontres et les discussions avec les experts se sont poursuivies et ont avancé au cours de l'année 2002. Un pré-rapport a été réalisé en collaboration avec l'InVS, l'Afssa et l'Afssaps afin de faire un état des lieux sur l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition de la population française à l'aluminium dans l'eau, les aliments et les produits de santé.

Ce pré-rapport a été présenté au groupe d'experts toxicologie le 13 septembre.

L'expertise sera rendue publique ultérieurement par les trois Agences sanitaires.

La Hollande a récemment déposé un projet de guideline à l'EMEA pour éviter le transfert de bouteille en verre à 25 microgrammes par litre. Chez ces patients, on observait que la quantité d'aluminium excrété est de plus de 5.000 microgrammes. La FDA a imposé une norme très stricte pour les solutés de nutrition parentérales de 25 microgrammes par litre. En France, la limite aluminium autorisée dans les bains de dialyse est de 10 microgrammes par litre. Le meilleur des verres libère 20 microgrammes pour 100 ml.

*Réunion n° 29, 21 janvier 2002 ; Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n°33, 5 juin 2002 ;  
Réunion n° 35, 2 septembre 2002 ; Réunion n°36, 21 octobre 2002*

## • Plan BIOTOX-PIRATOX

Le plan BIOTOX fait l'objet d'un travail interministériel impliquant les ministères de la Santé, de la Défense et de l'Intérieur.

Il comporte :

### ↳ *la prévention du terrorisme biologique*

- une liste des principaux agents susceptibles d'être incriminés,
- des stocks de produits tels que des vaccins ou antibiotiques ont été constitués et ont une sécurité renforcée.

### ↳ *la surveillance et l'alerte*

- la déclaration obligatoire des maladies,
- un réseau de laboratoires de microbiologie et de toxicologie (assurant le traitement des prélèvements biologiques) le fonctionnement de certains centres de référence.

### ↳ *la réaction en cas de crise*

- avec des hôpitaux de référence,
- des fiches thérapeutiques de prise en charge du patient.

Dans le cadre du plan Biotox (agents biologiques), l'Agence a en charge au travers d'un groupe d'experts la rédaction des stratégies thérapeutiques concernant notamment les moyens de lutte contre la variole et le charbon.

Un second groupe, Piratox a été constitué concernant les agents chimiques.

L'Afssaps a récemment été saisie par le ministère de l'intérieur, de la sécurité intérieure et des libertés locales à propos d'enquêtes en cours sur des vols de produits de santé sur le territoire.

Il s'agit notamment de l'affaire du polytanol.

Le polytanol ou phosphure de calcium à 22 % est un produit auto-inflammable très toxique utilisé dans l'agriculture comme taupicide ou mort-aux-rats. Lorsqu'il est mis en contact avec l'eau, il dégage de la phosphine, gaz très toxique.

Cinq fûts de polytanol (de 1 kg chacun) ont été volés à Bayonne dans une entreprise dans la nuit du 14 et 15 novembre 2002.

Un appel dans la presse locale a été lancé afin que ces produits soient ramenés aux autorités sanitaires et trois jours plus tard, les produits dérobés ont été rapportés.

*Réunion n° 31, 8 avril 2002 ; Réunion n° 35, 2 septembre 2002*

• **Retrait de lots d'EXTRANEAL**

*Dossier traité en collaboration avec l'unité de pharmacovigilance*

**Voir page 73**

• **Vaccin hépatite B/ thiomersal**

*Dossier traité en collaboration avec l'unité de pharmacovigilance*

La Veille toxicologique a été saisie par l'unité de pharmacovigilance du dossier "thiomersal". Le 9 avril, l'APM a signalé les résultats d'une étude épidémiologique, présentés récemment par une équipe de l'école de l'Université de Berkeley suggérant un lien éventuel entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de leucémie chez des enfants, âgés de 0 à 14 ans.

L'hypothèse lancée consiste à incriminer le rôle du thiomersal. Il s'agit d'un dérivé du mercure utilisé comme conservateur, connu pour sa toxicité neurologique et rénale. Une recherche bibliographique est en cours pour essayer de trouver des informations pertinentes qui étayerait le risque de leucémie.

Suite à la recherche bibliographique menée par l'unité de la veille toxicologique de la DEMEB, celle-ci a conclu qu'à ce jour, aucune étude chez l'animal, ou l'homme, ne permet de supporter, l'existence d'une hypothèse mécanistique sur le lien éventuel entre les effets du thiomersal et la survenue de désordres du système immunitaire type leucémie.

En effet, au vu de la revue de la littérature concernant l'impact du thiomersal sur le système immunitaire, il en ressort que l'effet majoritaire du thiomersal consiste en une perturbation de l'homéostasie du calcium dans les cellules immunocompétentes, particulièrement les lymphocytes et les neutrophiles. Les conséquences fonctionnelles se situent principalement pour les neutrophiles au niveau de la migration. Le thiomersal présente un effet chimiotactique, pouvant contribuer à l'influx des neutrophiles observé après injection cutanée de thiomersal. Pour les lymphocytes, les seules études disponibles à ce jour, traitent d'un effet potentiel inhibiteur du thiomersal vis à vis de la prolifération cellulaire, et d'une alcalinisation cytoplasmique.

Le dossier est également en cours d'évaluation à l'EMEA et à la FDA.

À la fin du mois de juin, un groupe de travail a été mis en place afin de réévaluer l'étude et notamment son protocole.

Le recensement et l'évaluation des cas de leucémie notifiés en France sont également en cours ainsi que l'examen du protocole de cette étude. Les données sont encore trop préliminaires pour justifier d'une quelconque mesure à ce stade.

(Un communiqué de presse est disponible sur le site Internet de l'Agence [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

*Réunion n° 32, 13 mai 2002 ; Réunion n° 33, 5 juin 2002*

## ANNEXE 1

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE

### Liste des informations et recommandations d'utilisation diffusées en 2002

Erreur ! Signet non défini.

**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

- 26/12/02 **MED** MED 02 / B35  
**ALERTE PERFALGAN Enfants et Nourrissons, 10mg/ml, solution pour perfusion, flacon de 50ml du laboratoire UPSA**
- 20/12/02 **AUT** **Circulation de comprimés d'Ecstasy fortement dosés en MDMA**
- 18/12/02 **MDS** MED 02 / B33  
**Obtention de fibrinogène humain dans le cadre de la pénurie actuelle en France**
- 13/12/02 **MED** **Alerte sur DIPRIVAN 500 mg/50 ml, seringue pré-remplie d'AstraZeneca**
- 13/12/02 **DM** **Courrier d'information relatif à un risque de rupture des poignées des moniteurs de transport SC 7000 et SC 9000XL Siemens**
- 09/12/02 **DM** **Recommandations relatives aux générateurs RF Atakr II Modèles 4802 et 4803 MEDTRONIC**
- 06/12/02 **DM** **Recommandations d'utilisation des robinets du type à étrier avec ergots de sécurité pour gaz médicaux (Pin Index) émise par l'Afssaps**
- 04/12/02 **DM** DM 02/C07  
**Alerte relative à des lève – patients de marque SAMERY ayant pour noms commerciaux SAMLIFT, SAMLIGHT, SAMSOFT de la société DUPONT MEDICAL.**
- 03/12/02 **DM** **Recommandations relatives aux réservoirs de Cardiologie Intersept MEDTRONIC, modèles 1350, 1351, CB 1351**
- 02/12/02 **MED** MED 02/B31  
**EPREX® : contre-indication de la voie sous-cutanée chez les insuffisants rénaux chroniques**
- 21/11/02 **DM** DM 02/C 06  
**Alerte relative à des cuves Sevoflurane 953 QUICK FIL référence 6471341 de la société Siemens Medical Solutions**
- 18/11/02 **MED** MED 02 / B 28  
**ALERTE PERFALGAN 10mg/ml solution pour perfusion, PERFALGAN Nourrissons et Enfants 10mg/ml solution pour perfusion du laboratoire UPSA**
- 18/11/02 **DM** **Recommandations relatives aux défibrillateurs implantables automatiques GEM DR modèle 7271 MEDTRONIC**
- 14/11/02 **DM** **Recommandations relatives aux stimulateurs cardiaques Tempo 1102, 1902, 2102, 2902 et Meta 1256D ST JUDE**
- 08/11/02 **PTA** **Produits d'origine humaine et Produits thérapeutiques annexes commercialisés par la société BIO MEDIA**
- 07/11/02 **DM** **Information relative à l'utilisation du système d'angiographie Axiom Artis SIEMENS équipé d'une version logicielle VA20F et VA21B**



- 10/09/02 **MED** Alerte sur STIMU-LH 50 µ g/ml, solution injectable, du Laboratoire FERRING
- 03/09/02 **MED** Retour de tous les lots de CHRONO-INDOCID 75 mg gélule - Laboratoires MSD CHIBRET
- 20/08/02 **DM** Courrier d'information concernant la vérification et l'utilisation de la pompe D-Tron de marque Disetronic
- 09/08/02 **DM** Courrier d'information concernant l'utilisation des tubulures Gemstar PCA I.V. Ref : 13262 de la société ABBOTT
- 08/08/02 **DIV** Réévaluation des réactifs de détection des anticorps anti-cytomegalovirus (CMV) de type IgG et totaux
- 30/07/02 **DM** Informations sur les implants cochléaires toutes marques suite à des cas de méningites
- 30/07/02 **DIV** Réévaluation de la sensibilité analytique des réactifs de dosage de la sous-unité bêta-libre de l'hormone gonadotrope chorionique (hCG)
- 25/07/02 **DM** Lits médicaux électriques installés au domicile du patient : Recommandations d'installation, d'utilisation et d'entretien
- 24/07/02 **DM** Suite au rappel des implants cochléaires fabriqués par la société Advanced Bionics. L'Afssaps publie des recommandations destinées aux centres implantateurs d'implants cochléaires
- 19/07/02 **MED** Traitement par érythropoïétine (Eprex®): Nouvelles recommandations d'administration
- 19/07/02 **DM** Rappel des indications du Microcathéter Flottant Ultraflow HPC commercialisé par la société MTI
- 12/07/02 **DM** Alerte sur les respirateurs Servo Ventilateur 300 (SV300) et 900 (SV900) de la société SIEMENS
- 8/07/02 **DM** Courrier d'information relatif à la mise à jour logicielle des ventilateurs de réanimation Evita 4
- 04/07/02 **MED** MED 02 / B21  
Alerte sur la spécialité PERFALGAN 10mg / ml solution pour perfusion des Laboratoires UPSA
- 12/06/02 **DM** Courrier d'information concernant l'utilisation du système de perfusion Quick-set utilisé avec les pompes Minimed
- 24/05/02 **DIV** DIV-02-60  
Recommandations aux professionnels de santé pour l'utilisation partagée des lecteurs de glycémie.

Recommandation mise à jour le 06 janvier 2003

- 13/05/02 **MED** MED 02 / B14  
**Complément d'information à l'alerte N° MED 02 / B12 du 30 avril 2002 relatif à la désinfection des bouchons lors de l'administration par voie parentérale de certains produits de la société BAXTER**
- 03/05/02 **MED** MED 02/B12  
**Rappel des règles de désinfection du bouchon avant sa perforation en vue d'une administration par voie parentérale**
- 05/04/02 **DIV** **Réévaluation des réactifs de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) destinés au suivi biologique du diabète**
- 05/04/02 **DM** DM 02 / C04  
**Traitement par automate (lave-endoscope) des bronchoscopes modifiés séries BF 40, 160 et 240 de marque Olympus**
- 05/04/02 **DM** **Lavage désinfection par automate des Bronchoscopes Olympus, modifiés, de série BF40, BF160, BF240**
- 02/04/02 **DM** **Signalements de trois incidents d'intolérance sévère, avec les dialyseurs Arylane M9, de marque HOSPAL, en Espagne**
- 29/03/02 **MED** **Alerte sur les lots d'ALKERAN 50 mg / 10 ml de GLAXOSMITHKLINE**
- 25/03/02 **DM** **Alerte des hôpitaux sur le risque de contamination de patients liée à l'utilisation de bronchoscopes Olympus.**
- 25/03/02 **DM** **Alerte VIAFAX concernant 11 défibrillateurs Responder 3000 GE Medical Systems non localisés à ce jour, dont la partie stimulation doit être mise à jour.**
- 22/03/02 **DM** **Recommandations relatives aux stimulateurs cardiaques implantables Kappa 700/600 double chambre (D, DR et VDD) MEDTRONIC**
- 18/03/02 **DM** **Information au sujet d'un défaut observé sur le ventilateur d'anesthésie Siemens Servo 300**
- 13/03/02 **DM** **BRONCHOSCOPES OLYMPUS BF 40, BF 160 et BF 240**
- 11/03/02 **DM** **Courrier d'informations complémentaires relatives au retrait des pompes à perfusion Provider 5500, envoyé par la société ABBOTT aux établissements utilisateurs de ce dispositif.**
- 07/03/02 **DM** **Décision portant restriction d'utilisation du dispositif Beta-Cath™ de la société NOVOSTE : dispositif de curiethérapie endocoronaire par irradiation bêta**
- 07/03/02 **DM** **Décision portant restriction d'utilisation du dispositif Galiléo de la société GUIDANT : dispositif de curiethérapie endocoronaire par irradiation bêta**

- 07/03/02 **AUT** Première identification de Tiletamine
- 26/02/02 **DM** Information relative aux ventilateurs à oscillation haute fréquence SLE 2000HFO et HFO+ envoyée par la société EUROCARE aux établissements utilisateurs de ce dispositif.
- 22/02/02 **DM** Recommandations d'utilisation des dispositifs médicaux de transfusion
- 18/02/02 **DM** Recommandations pour la prévention des accidents mécaniques graves parfois mortels survenant lors de l'utilisation des cathéters centraux posés par voie périphérique chez les prématurés
- 15/02/02 **DM** Informations relatives aux composants en polyéthylène Hylamer de prothèses orthopédiques stérilisées par rayonnement gamma en présence d'air, de la société Depuy
- 12/02/02 **DIV** DIV 02 / B05  
Lecteurs de glycémie One Touch Profile de la société Lifescan
- 07/02/02 **DM** Décision fixant une condition de mise sur le marché et d'utilisation des ventilateurs à oscillation haute fréquence SLE 2000 HFO et HFO + de la société EUROCARE
- 21/01/02 **MED** MED 02 / B 02  
Demande de vérification du lot 01E015 (péremption 04/2004) de REMICADE 100 mg du laboratoire SCHERING PLOUGH
- 14/01/02 **DM** DM 02 / C 01  
Alerte moniteurs de surveillance DASH 2000 et DASH 3000 GE Medical Systems : perte d'alarme sonore nécessitant une intervention technique

## ANNEXE 2

### AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE Liste de tous les retraits ou suspensions de lots diffusés en 2002

**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

- 27/12/02 **DIV** Retrait de **3 lots du réactif : SIMPLASTIN EXCEL S - référence 252182 de la société BIOMERIEUX**
- 24/12/02 **DIV** Retrait d'un **lot du dispositif STREPTOP A - référence 5443 par la société ALL-DIAG**
- 24/12/02 **DM** Retrait de **lots de lames à usage unique AccuGlide de la société Bausch et Lomb**
- 23/12/02 **MED** Retrait **lots K19935, K23301, K24634 de ARKOGELULES FENUGREC, du laboratoire ARKOPHARMA**
- 19/12/02 **DIV** Retrait d'un **lot de contrôles AFP -référence 9C05-10 par la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 19/12/02 **MED** MED 02/B34  
Retrait du **lot U1387 de la spécialité HIVID 0,750 mg comprimés - ROCHE SAS**
- 16/12/02 **DM** Rappel par la **société Integra NeuroSciences de dispositifs de drainage ventriculaire ou lombaire externe**
- 05/12/02 **MED** MED 02 / A 33 BIS  
Erratum :retrait de 9 lots d'ISOPTINE 120 mg, gélule des Laboratoires ABBOTT FRANCE
- MED** MED 02 / A 33  
Retrait de lots d'ISOPTINE 120 mg, gélule des Laboratoires ABBOTT FRANCE  
 Cette alerte est annulée et remplacée par l'alerte n° MED 02 / A 33 BIS
- 27/11/02 **DIV** Retrait du lot **M205215 du dispositif Synchron LX Systems réactif IgM - réf. 467930 par la société Beckman Coulter**
- 27/11/02 **DIV** Retrait des lots **HTV149 et HTV150 du dispositif médical de diagnostic in vitro dénommé : Ortho HTLV-I/HTLV-II Ab-Capture ELISA Test System par la société Ortho Clinical Diagnostics**
- 27/11/02 **MED** Retrait du lot **02B12G31d'EXTRANEAL 7.5% solution pour dialyse péritonéale poche 2 litres de BAXTER S.A**
- 26/11/02 **DM** Retrait de lots **d'aiguilles 8mm et 12mm UNIFINE pour stylo injecteur d'insuline de la société Owen Mumford Ltd.**
- 25/11/02 **MED** MED 02 / A32  
Retrait des lots **10173027 et 10172652 de la spécialité IVEPAQUE 300 mg l/ml, solution injectable (50ml) du Laboratoire AMERSHAM HEALTH**
- 22/11/02 **MED** MED 02 / A 31 / B 30  
Retrait des lots **C04067, C04068, C05538, C02331, C04065, C04066 de la spécialité ZYMADUO 150 UI, solution buvable et C02332, C04336, C05084 de la spécialité ZYMADUO 300 UI, solution buvable, du Laboratoire NOVARTIS SANTE**

**FAMILIALE.**

- 22/11/02 **MED** MED 02 / A 30  
Retrait 4 lots de **GONAL -F, poudre et solvant pour solution injectable 600 UI/ml, SERONO FRANCE**
- 22/11/02 **DM** Retrait de lots de **capteurs Combitrans set veineux référence 5202604 et set artériel référence 5202620 de la société B.Braun Medical**
- 19/11/02 **DIV** DIV02 / A 29 / B29  
Retrait de **lots d'électrodes MediSense Précis par le laboratoire ABBOTT MEDISENSE**
- 18/11/02 **MED** Retrait du lot **440221A01 (péremption 01/2004) du médicament dénommé Chlorure de Sodium 20%, solution injectable, flacon verre de 500ml, du Laboratoire AGUETTANT**
- 13/11/02 **MED** Retrait de **2 lots de TAXOTERE, essais cliniques**
- 08/11/02 **DM** Retrait d'un lot du dispositif **NUTRIPOCHE EVAM référence FR103STD de la société STEDIM**
- 07/11/02 **MED** MED 02 / A 28  
Retrait lot **KA 44 (péremption 01/2007) de JOSACINE granulés pour suspension buvable 250mg/5ml de BAYER PHARMA**
- 07/11/02 **MED** Retrait du lot **24026B de la spécialité PERFALGAN 10mg/ml, solution pour perfusion du laboratoire UPSA.**
- 05/11/02 **DM** Retrait du dispositif **MULTISTRIP référence 2500200 de la société PRODIMED**
- 04/11/02 **DIV** Retrait d'un lot du Dispositif Médical de Diagnostic in vitro dénommé : **Dako TPHA SYPHILIS de la société J2L ELITECH**
- 29/10/02 **DM** Retrait du lot **KA-03 du dispositif PICO 70 – seringue avec aiguille pour prélèvement artériel – référence 956-547 de la société RADIOMETER.**
- 22/10/02 **DIV** Rappel du lot **CE3151 (pér. 31.05.03) du DM/DIV Dimension / Troponine I cardiaque – réf. RF421C de DADE BEHRING**
- 17/10/02 **DIV** Retrait de tubulures **QWIKWASH / PPC – réf. 6208-23 par ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 16/10/02 **MED** Retrait du lot **441891A01 de la spécialité BICARBONATE DE SODIUM 4,2 % solution injectable 500 ml flacon verre du laboratoire AGUETTANT**
- 14/10/02 **DIV** Retrait de lots du réactif **BUFFER ARRAY – référence 663600 de la société BECKMAN COULTER**
- 14/10/02 **DIV** Retrait de lots du réactif **IMAGE BUFFER 1 référence 447650 de la société BECKMAN COULTER**

- 10/10/02 **DIV** Retrait d'un lot du **réactif ADVIA 120 Timepac Formule référence T01-3621-52 de la société Bayer Diagnostics**
- 10/10/02 **MED** Retrait du lot **X03268 de la spécialité MINESSE, comprimé pelliculé, boîte de 3 plaquettes de 28 comprimés du Laboratoire WYETH LEDERLE**
- 09/10/02 **MED** Retrait de lots **UA 398 AA, UA 411 AA, UA 437 AB, UB 028 AB, UB 068 AA de la spécialité MENOMUNE, vaccin menigococcique polysidique A, C, Y, W135, unidose poudre et solvant pour solution injectable – AVENTIS PASTEUR MSD.**
- 04/10/02 **MED** MED 02/A26  
Retrait du lot **T2004 de la spécialité LOXEN 20mg comprimé sécable du Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.**
- 01/10/02 **DIV** Retrait de lots du **réactif Troponine –I AxSYM / référence 3C29-20 de la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 24/09/02 **DIV** Retrait de lots **des dispositifs CYTO TROL – réf. 6604248 et CYTO COMP CELLS – réf. 6607023 par la société Beckman Coulter**
- 24/09/02 **DM** Retrait de lots **du dispositif d'accès veineux AVA 3Xi références M3L85FHS et M3L85FHSI de la société Edwards Lifesciences**
- 24/09/02 **DIV** Retrait d'un lot **du DM/DIV : Ortho Bio Vue Top – réf. 707790 par la société Ortho Clinical Diagnostics**
- 24/09/02 **MED** MED 02 / A 25 / B 27  
Retrait de **4 lots de SOFRAMYCINE HYDROCORTISONE solution pour pulvérisation nasale, du laboratoire THERAPLIX**
- 11/09/02 **DIV** Retrait d'un lot **du dispositif médical de diagnostic in vitro dénommé ARCHITECT / CA 19-9 - réf. 6C04-20 de la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 09/09/02 **DM** Retrait de lot **de pâte de protection cutanée Biotrol Superfiller référence F 05008 de la société B.Braun Médical**
- 06/09/02 **DM** Retrait d'un lot **du diffuseur portable EASYPUMP LT100-200 A référence 4434381 distribué par B.Braun Médical**
- 05/09/02 **MED** MED 02/B25  
Retrait d'un lot **de ZOMETA 4 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion- Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S**
- 03/09/02 **MED** Retrait lots **220021 - 220022 - 220031 - 220032 - 220041 - 220042 (péremption 01/2005) de CARYOLYSINE administré par voie intraveineuse, des laboratoires GENOPHARM**
- 03/09/02 **MED** Retrait du lot **MH 6407601 de RAPILYSIN 10 UI, poudre et solvant pour solution injectable du laboratoire ROCHE**

- 01/08/02 **MED** MED 02/B24  
Retrait de lots **des spécialités CLINOLEIC 20%, IVELIP 10%, IVELIP 20% précédemment mis en quarantaine - Laboratoire BAXTER**
- 31/07/02 **MED** MED 02 / A 24  
Retrait des lots **0000001/R01 et 0000002/R02 de CEFTRIAXONE IREX 500mg/2ml, injectable(IM) - Laboratoire IREX .**
- 29/07/02 **MED** Retrait du lot **HR 07600 du produit sous Autorisation Temporaire d'utilisation dénommé LYOVAC - COSMEGEN**
- 25/07/02 **DIV** Retrait d'un lot **du réactif Ortho HIV-1/HIV-2 Ab Capture Elisa Test System de la société ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS**
- 25/07/02 **DIV** Retrait de lots **des réactifs vitamine B12 / AxSYM et IMx de la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 24/07/02 **DM** Retrait de lots **du kit de surveillance de pression de la société BECTON DICKINSON**
- 24/07/02 **DM** Décision **portant sur l'interdiction de mise sur le marché, de distribution, d'exportation et d'utilisation de certains lots de têtes de prothèse de hanche en céramique de zircone lots TH**
- 23/07/02 **MED** MED 02 / A 23  
Retrait de tous les lots **jusqu'au lot 20172 de la spécialité ESTREVA 1,5 mg comprimés du laboratoire THERAMEX**
- 11/07/02 **DIV** Retrait de lots **du réactif IMX / hémoglobine glyquée -référence 1A86-88 de la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 10/07/02 **MED** MED 02 / A 21  
Retrait du lot **4466608 (péremption 01/2005) de EDEX 10 µg/ml du laboratoire SCHWARZ-PHARMA**
- 04/07/02 **DM** Rappel de plaques **de bistouri électrique, à l'initiative de la société Controle Graphique, en complément de celui du 12 juin 2002.**
- 03/07/02 **MED** Retrait lot **2142011 de BEROMUN poudre et solvant pour solution pour perfusion du laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE**
- 28/06/02 **DM** Retrait de lots **du dispositif Opafuseur SR LP référence 86773R de la société B. Braun Medical**
- 25/06/02 **DIV** Retrait de lots **du réactif MICROMAT II Hemoglobine A1c tests cartridge référence 280-0008 de la société BIO - RAD**
- 21/06/02 **DIV** Retrait d'un lot **de tubes BD Vacutainer citrate de sodium 0.105M de Becton Dickinson**



- 19/06/02 **MED** MED 02 / B 19  
Retrait du lot 402 10 B de **PRODILANTIN 75 mg / ml - solution injectable - Laboratoires Pfizer**
- 18/06/02 **DIV** Retrait d'un lot de **BioVueScreen Papaine d'Ortho Clinical Diagnostics**
- 18/06/02 **DIV** Retrait de lots **des réactifs ARCHITECT / Prolactine Calibrateurs et Contrôles de la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 13/06/02 **DIV** Rappel d'un lot **du réactif Stratus CS / TestPak Troponine I Cardiaque de DADE BEHRING**
- 13/06/02 **DIV** Rappel de lots **du dispositif ACCESS ESTRADIOL - réf.33540 de Beckmann Coulter**
- 13/06/02 **DM** Rappel de lots **de certaines références d'implants cotyloïdiens inserts alumine des gammes ATLAS et CORIOLIS fabriqués par la société Fournitures Hospitalières Orthopedics.**
- 12/06/02 **DM** **Courrier envoyé par la société Controle Graphique informant les établissements utilisateurs du retrait des lots de plaques pour bistouri électrique référence 0601013248 n°MC4301, NA34401, JA4401, AD34701, AD44701 et AD54701.**
- 05/06/02 **MED** MED 02 / B 16  
Complément d'information : **Mise en quarantaine de CLINOLEIC 20%, IVELIP 10% et IVELIP 20% du laboratoire BAXTER**
- 04/06/02 **DIV** Retrait d'un lot **du réactif BBL Crystal Rapid Stool/Enteric ID Kit -référence 245050 de la société Becton Dickinson**
- 30/05/02 **MED** MED 02 / B18  
Retrait d'un lot de **PRODAFALGAN 1 g, poudre pour solution pour perfusion - LABORATOIRES UPSA**
- 29/05/02 **DIV** Retrait d'un lot **du réactif AIA / Pack wash concentré de la société EUROGENETICS - TOSOH**
- 28/05/02 **MED** MED 02 / B17  
Retrait de lots **d'EXTRANEAL – Laboratoires BAXTER SAS**
- 27/05/02 **DM** **Retrait de lots de seringues CT Tri-Pak pour injecteur CT de la société MEDRAD**
- 17/05/02 **MED** MED 02 / B 12 et MED 02 / B 14  
Mise en quarantaine de **CLINOLEIC 20%, IVELIP 10% et IVELIP 20% du laboratoire BAXTER**
- 13/05/02 **MED** MED 02 / B 15  
Retrait de **5 lots ADRIBLASTINE et de 7 lots FARMORUBICINE, solution injectable, du laboratoire PHARMACIA**
- 07/05/02 **MED** Retrait du lot **H2802 (péremption : 02/2005) de la spécialité SYNTOCINON 5 UI / ml, solution injectable, boîte de 3 ampoules du laboratoire NOVARTIS PHARMA**
- 06/05/02 **MED** Retrait des lots **1309L et 1516L de CANCIDAS 50 mg ( médicament sous ATU**

**nominatives) - laboratoires MSD - CHIBRET**

- 06/05/02 **MED** MED 02/A18/B13  
Retrait d'un lot de **DESOMEDINE à 0,1 % - Laboratoire CHAUVIN**
- 03/05/02 **DIV** Retrait du lot du dispositif de diagnostic in vitro : **ALCYON / réactif Cholestérol - référence 8D27-02 de la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 29/04/02 **MED** Retrait du lot **01 01 238 (péréemption : 02/2003) de la spécialité pharmaceutique IVELIP 20 %, émulsion injectable pour perfusion, flacon 100 ml des laboratoires BAXTER**
- 26/04/02 **MED** MED 02 / A 17  
Annule et remplace message du 25/04/2002, car 2 autres lots que ceux précédemment mentionnés sont concernés par ce retrait. **Retrait 6 lots de DOLIPRANE 500 mg Gélule, boîte de 16, du laboratoire THERAPLIX**
- 25/04/02 **MED** MED 02 / A 17  
Retrait de 4 lots de **DOLIPRANE 500 mg Gélule, boîte de 16, du laboratoire THERAPLIX**
- 18/04/02 **MED** **MED 02/A16**  
Retrait des lots **286, 287, 288, 293 et 294 de la spécialité OGAST 15 mg, gélule, boîte de 30 des laboratoires TAKEDA**
- 18/04/02 **MED** **MED 02/A15/B11**  
Retrait des lots **285, 289, 290, 291 et 295 de la spécialité LANZOR 15 mg gélule, boîte de 30 du laboratoire AVENTIS.**
- 17/04/02 **MED** **MED 02/A14**  
Retrait des lots **G257 inclus (péréemption 03/2004) à G309 inclus (péréemption 07/2004) de la spécialité PERCUTAFEINE gel, tube de 192 g des laboratoires PIERRE FABRE SANTE**
- 17/04/02 **MED** **MED 02/A13/B10**  
Retrait de lots des spécialités **CEBEDEXACOL collyre en flacon verre, CEBENICOL collyre en flacon verre et KERATYL collyre en flacon verre du laboratoire CHAUVIN**
- 11/04/02 **DIV** Retrait de lots du dispositif **VITROS Immunodiagnostic Products / Etalons ACE de la société ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS**
- 11/04/02 **DIV** Retrait d'un lot du produit **Dimension / Etalon HDL Direct (AHDL) de la société DADE BEHRING**
- 09/04/02 **MED** **MED 02/A12**  
Retrait du lot **F818 DE LOVENOX 2000 UI anti - Xa / 0,2 ml du laboratoire AVENTIS**
- 09/04/02 **DIV** Retrait du réactif **GONOLINE DUO - réf. 56524 de la société BIOMERIEUX**
- 09/04/02 **DIV** Retrait d'un lot du réactif **ARCHITECT B12 - réf. 6C09-20 de la société ABBOTT DIAGNOSTIC**
- 04/04/02 **DIV** Retrait de lots de **Calibrateurs principaux Prolactine AxSYM référence 7A62-32, de Réactifs Prolactine IMx référence 2244-22, de Calibrateurs Prolactine référence**

**9C07-01 et de Contrôles Prolactine référence 9C07-10 de la société ABBOTT.**

- 20/03/02 **DM** Retrait d'un lot **de dispositif médical DUOFLO, vaporisateur manuel topique / chirurgical de la société BAXTER**
- 18/03/02 **DIV** Retrait d'un lot **du dispositif DIV : PASTOREX TOXO de la société BIO-RAD**
- 14/03/02 **DIV** Retrait d'un lot **du réactif ACCESS CK-MB Calibrators de la société Beckman Coulter**
- 14/03/02 **MED** Retrait des lots **2A47469 ; 1L44628 et 2A54507 de TAXOL solution à diluer pour perfusion à 6 mg/ ml, flacon 50 ml, du laboratoire Bristol-Myers Squibb**
- 13/03/02 **DIV** Retrait d'un lot **du réactif SYNCHRON SYSTEMS / réactif Gamma GT- réf. 442650 de la société Beckman Coulter**
- 06/03/02 **DIV** Retrait de lots **de membranes pour électrodes E 1001 (analyseurs ABL série 700) de RADIOMETER**  
(Annule et remplace le courrier du 28/02/2002 : car d'autres lots que ceux précédemment mentionnés sont concernés par ce retrait, cependant le message adressé aux utilisateurs reste identique.)
- 06/03/02 **DIV** Retrait de lots **de Calibrateurs Lidocaïne X-SYSTEMS référence 9505-01 et Contrôles Lidocaïne X-SYSTEMS référence 9505-10 de la société ABBOTT**
- 05/03/02 **DIV** Retrait de lot **du kit ProCOUNT( numération de cellules CD34) de la société Becton Dickinson**
- 04/03/02 **MED** MED02/A11/B08  
Retrait du **lot V1304 D'INFLUVAC suspension injectable en seringue préremplie de 0.5ml**
- 04/03/02 **MED** MED 02/A10/B07  
Retrait d'un lot de **Rifamycine Chibret de Merck Sharp Dohme - Chibret**
- 04/03/02 **MED** MED02 / A 09 / B06  
Retrait de lots de **VENTOLINE 100µg des laboratoires GlaxoSmithKline**
- 28/02/02 **DIV** Retrait de lots **de membranes pour électrodes E 1001 (analyseurs ABL série 700) de RADIOMETER**
- 27/02/02 **MED** MED 02/A08  
Retrait de tous les lots **de SPECYTON CARTILAGE PARATHYROIDE, suppositoire**
- 25/02/02 **PTA** Retraits de lots du **produit thérapeutique annexe CELSIOR de la société IMTIX SANGSTAT**
- 22/02/02 **DIV** Retrait d'un lot du **réactif SYNCHRON SYSTEMS réactif Facteur Rhumatoïde de la société Beckman Coulter**
- 22/02/02 **DIV** Retrait d'un lot du **réactif OPUS MODULES - Test Troponine I (cTn) de la société DADE BEHRING**
- 18/02/02 **DIV** Retrait d'un lot du **réactif ACCESS Calibrant Accu Tnl de la société Beckman Coulter**
- 01/02/02 **DIV** Retrait de lots **des réactifs Immulite anti-TPO et Immulite 2000 anti-TG de DPC France**

- 31/01/02 **MED** MED 02/A07/B04  
Retrait de lot **de la spécialité ZADITEN 1mg, gélules en flacon de verre du laboratoire NOVARTIS PHARMA SA**
- 28/01/02 **MED** Retrait de lot **2429 de DEBRIDAT INJECTABLE DE PFIZER**
- 25/01/02 **MED** MED 02/A06  
Retrait de lots **LITHIAGEL suspension buvable et PHYTAT DB sirop**
- 25/01/02 **DM** Retrait relatif à des **électrodes aiguilles micro-connecteurs référence 034AMB001 de la société BIOMEDIS**
- 18/01/02 **DIV** Retrait d'un lot **du réactif : VIDAS CA 125 II - référence 30426 de la société BIOMERIEUX**
- 17/01/02 **DIV** Retrait de lots **du réactif Tampon pH 7.382 / référence A47855000 ,de la société BAYER DIAGNOSTICS**
- 17/01/02 **MED** MED 02/A04  
Retrait de tous les lots **de TROXERUTINE MERCK 3,5 g des laboratoires MERCK GENERIQUES**
- 17/01/02 **MED** MED 02 / A 05  
Retrait de tous les lots **de LORAZEPAM MERCK 1 mg des laboratoires MERCK GENERIQUES**
- 14/01/02 **MED** Retrait des lots **510 (péremption : 12/04/2002) et 512 (péremption : 10/05/2002 ) de la spécialité CYANOCOBALAMINE AMERSHAM du laboratoire NYCOMED AMERSHAM**
- 11/01/02 **DIV** Retrait de lots **du réactif IMAGEN INFLUENZA A et B de la société J2L ELITECH.**
- 08/01/02 **MED** MED 02 / A 02  
Retrait de 6 lots **de XENETIX 300 flacon 200 ml, du laboratoire GUERBET**

## ANNEXE 3

### AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE Liste de tous les retraits ou suspensions de lots diffusée en 2002

**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

- 05/12/02 **DM** DM 02 / C 08  
Retrait de tous les impacteurs de tête composés des références HL 1300- 011 (embout de l'impacteur) et HLA TI 002 (manche de l'impacteur) de la société Groupe Lepine
- 04/12/02 **DM** Rappel par la société Medtronic de tous les cathéters RF Enhancr et Enhancr NTC
- 25/11/02 **DM** DDM/UMV  
Rappel par Ethicon des anneaux gastriques OBTECH Medical AG : anneau gastrique SAGB et accessoires (bague de connexion Aiguille de Huber 22G, 50mm, Lowate AB) - tous les numéros de série sont concernés
- 22/11/02 **DM** Rappel par la société Cordis de tous les lots d' endoprothèse biliaire transhépatique Nitinol Précise et de système d'insertion d'endoprothèse nitinol Précise
- 22/11/02 **DM** Rappel par Alcon des systèmes microkératomes SKBM (consoles, pièces à main, tête de découpe, anneaux de succion, lames et autres composants), tous les modèles et tous les numéros de série sont concernés.
- 28/10/02 **DM** Retrait de ballonnets latex XRAY référence BAL1XRAY, BAL2XRAY et BAL3XRAY de la société BALT.
- 21/10/02 **DM** Retrait de certaines bouteilles de type B05 de protoxyde d'azote pour cryothérapie de la société Air Products Médical
- 25/09/02 **DM** Retrait du dispositif " pâte de protection cutanée Biotrol Superfiller " référence F 05008 de la société B.Braun Medical
- 05/09/02 **DM** Rappel d'instruments électrochirurgicaux (ciseaux, pinces, et sondes) monopolaires non laparoscopiques de marque Medtronic-Xomed
- 23/07/02 **DM** Rappel des implants cochléaires Clarion avec positionneur fabriqués par la société Advanced Bionics suite à des cas de méningites.
- 16/07/02 **MED** Publication d'une décision du 10 juillet (poudre de pancréas)
- 11/07/02 **MED** Retrait de lots de spécialités contenant des extraits de poudre de pancréas d'origine porcine indiquées dans le traitement d'appoint des troubles dyspeptiques ou des œdèmes post-traumatiques ou post-opératoires
- 11/07/02 **DM** Courrier envoyé par la société Sulzer Cardiovascular SA, informant les établissements utilisateurs du retrait des testeurs de valves mécaniques " Valve Tester " VT-200.
- 10/07/02 **MED** Décision de suspension des préparations magistrales, officinales, hospitalières contenant des extraits de poudre de pancréas d'origine porcine

- 21/06/02 **COS** COS 02 / A 01  
Retrait de tous les lots **Soleil Protection Active tube 75 ml - Peau sensible Visage et Corps - IP 25 Protection Totale - tube 75 ml- des laboratoires LIERAC**
- 20/06/02 **MED** MED 02 / A 20 / B 20  
Retrait de tous les lots **Fluorescéine Sodique FAURE à 20%, solution injectable - Laboratoires NOVARTIS OPHTHALMICS**
- 13/05/02 **DM** Courrier envoyé par la société KARL STORZ Endoscopie informant les établissements utilisateurs du retrait des cordons d'électrochirurgie monopolaires référence 279 fabriqués de septembre à décembre 2001.
- 15/01/02 **MED** MED 02 / A 03 / B 01  
Suspension d'AMM et retrait de **tous les lots des spécialités contenant des SELS DE FLUOR**
- 09/01/02 **MED** MED 02 / A01  
Suspension de délivrance et d'utilisation à des fins thérapeutiques **des produits contenant du KAWA.**
- 07/01/02 **DM** Décision suspendant la mise sur le marché et l'utilisation des prothèses mammaires internes recouvertes d'une mousse de polyuréthane fabriquées par la société Polytech Silimed
- 07/01/02 **DM** Décision suspendant la mise sur le marché et l'utilisation des prothèses mammaires internes dont le produit de remplissage est autre que du sérum physiologique fabriquées par la société Polytech Silimed
- 07/01/02 **DM** Décision suspendant la mise sur le marché et l'utilisation des prothèses mammaires internes préremplies d'hydrogel fabriquées par la société Poly Implants Prothèses
- 07/01/02 **DM** Décision suspendant la mise sur le marché et l'utilisation des prothèses mammaires internes préremplies d'hydrogel fabriquées par les laboratoires Arion

## INDEX

### A

**ABO**,46  
*Absidia corymbifera*,22  
**Accident ABO**,46  
**accidents à type de thrombose après utilisation de plasma viro-atténué**,47  
**Activité réglementaire**,46  
**AINS inhibiteur de la COX2**,66  
**Alerte : hyperphosphatémie après transfusions de plasma viro-atténué (PVA)**,46  
**Alerte : signalement d'accidents à type de thrombose après utilisation de plasma viro-atténué (PVA)**,47  
**Alerte bronchoscopes**,55  
**Alerte sanitaire SINTES**,85  
**alertes aux dispositifs médicaux**,43  
**Alertes sur plusieurs séries de prothèse totale de hanche**,57  
**Alprazolam**,86  
**Aluminium, groupe inter-agences**,104  
**Anis étoilé**,22, 39, 66  
**anomalies du champ visuel, SABRIL®**,83  
**Apparition de nouvelles drogues de synthèse**,86  
*Aspergillus flavus*,22  
**atteintes hépatiques**,78  
**Automate Ortho Clinical Diagnostics**,99  
**Automate TECAN**,99

### B

**Badiane (Anis étoilé)**,22, 66  
**Badiane (Anis étoilé) et risques convulsifs**,39  
**Bars à oxygène**,87  
**Biocambutol**,87  
**BIOTOX**,104  
**Biovigilance**,17  
**Bromure de rocuronium**,66  
**Bromure de rocuronium (ESMERON®) et réactions allergiques graves**,66  
**bronchoscopes**,55  
*Bulletins des vigilances*,14  
**Buprénorphine**,88  
**Bupropion**,67, 88  
**Bupropion (ZYBAN®) : risques de convulsions et potentiel d'abus et de dépendance**,67

### C

**CALCITONINE**,100  
**Campagne vaccinale dans le Puy de Dôme (MENINGITEC®)**,68  
*Candida Albicans*,19  
**Cannabis et dérivés : usage thérapeutique**,88  
*Caractéristiques des vigilances sanitaires : des vigilances indépendantes et distinctes*,8  
**CARYOLYSINE®**,42  
**cas d'atteintes hépatiques**,23  
**Cas de contamination de patients par *Pseudomonas cepacia***,41  
**cas de méningites**,60  
**cas d'érythroblastopénie**,72  
**CELEBREX®**,69  
**Celecoxib**,69  
**CHÉLIDOINE**,70



**Chlormethidine**,42  
**chocs anaphylactiques sévères**,77  
**chondroïtine**,25, 75  
**CHRONO – INDOCID® 75 mg gélule**,42  
**Cisapride**,70  
**Clorzébate dipotassique**,89  
**COLOTIUM**,71  
**COLOTIUM®**,22  
**COLOTIUM® : contamination par *Aspergillus flavus* et par des mucorales de type *Absidia corymbifera***,22  
**Composition du Comité de coordination des vigilances**,10  
**Conférence de presse concernant les statines**,71  
**contamination atypiques**,51  
**contamination importante à *Candida Albicans***,19  
**contamination par *Aspergillus flavus* et par des mucorales de type *Absidia corymbifera***,22  
**Contrôle du marché**,20  
**Cosmétovigilance**,27  
**COX2**,66

## D

**D'échanges entre les différents réseaux de vigilance**,13  
***Datura stramonium***,90  
**De recherches et de réflexions méthodologiques : définir et adopter des outils communs**,15  
**Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances**,89  
**Décision du 17 juin 2002**,29  
**déclaration obligatoire des vols**,94  
**déclaration obligatoire des vols, Kétamine**,94  
**Département accidents**,39  
**Département des alertes**,39  
**Dermalide**,58, 72  
**Dermalide : effet indésirable**,29  
**D'expertises scientifiques : l'évaluation et la gestion des risques communs**,14  
**Diffusion des alertes aux dispositifs médicaux**,43  
**diffusion d'information via Internet**,53  
**Dispositif médical – réchauffeur de sang – et problème de contamination**,59  
**Dispositif médical – réchauffeur de sang – et problèmes de contamination**,49  
**Dispositifs médicaux – dialyseurs Althane – et alerte bio-terroriste**,60  
**DISTILBENE®**,72  
**DRAMES**,89  
**drogues de synthèse**,86

## E

**Effet indésirable grave : primo infection VIH après transfusion sanguine / erreur d'étiquetage**,49  
**Enquête OPPIDUM**,91  
**Enquêtes du Comité technique des stupéfiants et psychotropes**,90  
**Enquêtes spéciales**,20  
**Enquêtes sur l'usage détourné de NÉO-CODION® par les toxicomanes**,90  
**EPREX®**,72  
**erreur d'étiquetage**,48, 49  
**Erythropoïétine**,72  
**Erythropoïétine (EPREX®) et cas d'érythroblastopénie**,72  
**ESB**,29  
**ESMERON®**,66  
**Éthers de glycol**,103  
**Éthers de glycol et produits de santé : risques liés à leur exposition**,37, 103  
**Extension de la décision ESB**,29  
**EXTRANEAL**,73, 105  
**EXTRANEAL et irritation péritoncale**,73

## F

**Fentanyl base**,74  
**Fentanyl base (FENTANYL®) et cas de contamination par le VHC**,74

**FENTANYL**<sup>®</sup>,74  
**Fièvre Q**,50  
**Flunitrazépam**,92  
**Fluor**,103

**G**

**Gélules de chondroïtine / glucosamine**,75  
**Gélules de chondroïtine / glucosamine : effet indésirable**,25  
**GERMANIUM**,23  
**glucosamine**,25, 75  
**Groupe aluminium inter-agences**,104  
**Groupe Pompidou**,93

**H**

**Haemonetics**,51, 62  
**Hémovigilance**,45  
**herbe de Saint-Jean**,77  
**HERCEPTIN**<sup>®</sup>,82  
**Hypericum perforatum**,77  
**hyperphosphatémie après transfusions de plasma viro-atténué**,46

**I**

**Implants Cochléaires : cas de méningites**,60  
**Incidents avec des poches sanguines contenant des produits sanguins labiles**,61  
**Infliximab**,75  
**Infliximab (REMICADE)**<sup>®</sup> : risques d'apparition de tuberculose et risques de cas d'insuffisance cardiaque congestive,75  
**informations et recommandations d'utilisation diffusées en 2002**,107  
**Inspection d'une société de produits thérapeutiques annexes**,18

**K**

**KAWA-KAWA**,43, 76  
**KAWA-KAWA : cas d'atteintes hépatiques**,23  
**Kétamine**,94  
**Kits d'aphérèse Haemonetics**,51, 62

**L**

**Le Comité de coordination des vigilances**,10  
**lecteurs de glycémie**,101  
**L'elixir du suédois**,25  
**Lépirudine**,77  
**Lépirudine (REFLUDAN)**<sup>®</sup> 50 mg, poudre pour solution injectable) et chocs anaphylactiques sévères,77  
**Liste de tous les retraits ou suspensions de lots diffusée en 2002**,121  
**Liste de tous les retraits ou suspensions de lots diffusés en 2002**,112  
**Liste des informations et recommandations d'utilisation diffusées en 2002**,107

**M**

**Matérovigilance**,55  
**MENINGITEC**<sup>®</sup>,68  
**Méthadone**,77, 97  
**micro cathéters**,65  
**Millepertuis (Hypericum perforatum ou herbe de Saint-Jean ou St John's wort)**,77  
**Mise en place de la cosmétovigilance**,27  
**Mise en place d'un système de cosmétovigilance national**,27  
**Modafinil**,94  
**Mode de contamination au VHC par un coupe-ongle**,52

*Mode de contamination au VIH par une pince coupante*,51  
**Modes de contamination atypiques**,51  
**MODIODAL®**,94  
 mucorales de type *Absidia corymbifera*,22

**N**

**NÉO-CODION®**,90  
**NEXEN®**,78  
 Nimésulide,78  
 Nimésulide (**NEXEN®**) et cas d'atteintes hépatiques,78  
*notion de vigilances sanitaires*,5  
 notion et mise en place des vigilances sanitaires,5

**O**

**Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse**,91  
 OPPIDUM, projet d'élargissement,95  
*Organisation des vigilances sanitaires des produits de santé au sein de l'Afssaps en 2002*,7  
 où la réflexion sur la coordination locale et régionale (,16  
 Où l'information est élaborée,14  
 Où l'on participe à la formation,16

**P**

Paludisme,52  
 Perfalgan 10mg / ml,79  
 Pharmacodépendance,83  
 Pharmacovigilance,65  
**PIRATOX**,104  
 Plan BIOTOX-PIRATOX,104  
 plasma viro-atténué,46  
 poches sanguines,61  
**PREPULSID®**,70  
 primo infection VIH après transfusion sanguine / erreur d'étiquetage,49  
**PRODAFALGAN 1 g**,44  
 produits sanguins labiles,61  
 produits thérapeutiques annexes,18  
 Projet de réglementation internationale concernant le transport de médicaments à base de substances placées sous contrôle international par les voyageurs,95  
 Projet d'élargissement de la base OPPIDUM,95  
 Prothèse de hanche en céramique de zirconium,63  
 prothèse totale de hanche,57  
*Pseudomonas cepacia*,41

**R**

**RAPILYSIN® 10 UI**,44  
 Réactif "*Now Legionella*",101  
 réactifs CMV TA Microplate EIA (Bio-Rad) et Captia CMV-TA (Biodis),98  
 Réactovigilance,98  
 réchauffeur de sang – et problème de contamination,59  
 réchauffeur de sang – et problèmes de contamination,49  
 recommandations d'utilisation diffusées en 2002,107  
 Réflexions sur la mise en place d'un système européen de cosmétovigilance,28  
**REFLUDAN® 50 mg**, poudre pour solution injectable,77  
**REMICADE®**,75  
**REMICADE® / Insuffisance cardiaque congestive**,76  
**REMICADE® / tuberculose**,75  
 Rétéplase,44  
 retraits de lots diffusée en 2002,121  
 retraits de lots diffusés en 2002,112  
 retraits ou suspensions de lots diffusée en 2002,121

risques d'apparition de tuberculose,75  
 risques de cas d'insuffisance cardiaque congestive,75  
 ROHYPNOL<sup>®</sup>,92  
 Rôle du Comité de coordination des Vigilances,13  
 ROTADONE<sup>®</sup>,77, 97

S

SABRIL<sup>®</sup>,83  
 SALBUTAMOL,43  
 Sérocytol,26  
 Sibutral<sup>®</sup>,79  
 Sibutramine,79  
 Signalement de contamination importante à *Candida Albicans*,19  
 signalement d'erreur d'étiquetage,48  
 Site Internet de l'Afssaps,15  
 St John's wort,77  
 Statut transfusion autologue péri opératoire – T.A.P.O –,52  
 SUBUTEX<sup>®</sup>,88  
 Suspension micro cathéters de la société MTD,65  
 suspensions de lots diffusée en 2002,121  
 suspensions de lots diffusés en 2002,112

T

T.A.P.O,52  
 thiomersal,83, 106  
 THS,81  
 Tilétamine,85  
 TMA-2 Tri MéthoxyAmphétamine,97  
 Traitement de la douleur, ROTADONE<sup>®</sup>,97  
 Traitement Hormonal Substitutif,81  
 transfusion autologue péri opératoire,52  
 Tranxène<sup>®</sup> comprimé 50 mg,89  
 Trastuzumab,82

U

usage détourné de NÉO-CODION<sup>®</sup>,90  
 Usage partagé de lecteurs de glycémie,101  
 usage thérapeutique du cannabis et de ses dérivés,88

V

Vaccin hépatite B,83, 106  
 Vaccin hépatite B/ thiomersal,106  
 Veille toxicologique,102  
 Ventoline<sup>®</sup> 100 microgrammes,43  
 Vigabatrin,83  
 VIRAFÉRON-PEG<sup>®</sup>,45

X

XANAX<sup>®</sup>,86

Z

ZYBAN<sup>®</sup>,67, 88