

## ☛ Sommaire

### ➤ **Addictovigilance/ Pharmacodépendance**

- Drogues de synthèse : inscription de la 4-fluoramphétamine sur la liste des stupéfiants... **3**

### ➤ **Pharmacovigilance**

- Réactions fibreuses et médicaments agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle ..... **4**
- Réévaluation du rapport bénéfices risques du NIZORAL (kétoconazole)..... **5**
- Troubles du comportement et médicaments dopaminergiques..... **6**

### ➤ **Hémovigilance/Matériovigilance**

- Recommandations d'utilisation des bains-marie utilisés pour la décongélation des poches de plasma frais congelé..... **7**

### ➤ **Erreurs Médicamenteuses**

- Des erreurs fatales avec les médicaments à base de méthotrexate par voie orale..... **8**

### ➤ **Cosmétovigilance**

- Pratique des biopsies cutanées dans le cadre des essais cliniques en cosmétologie..... **9**

## ☛ Édito

### Du nouveau sur internet : une rubrique « vigilances » rénovée, un glossaire des vigilances actualisé

L'Afssaps et plus particulièrement l'équipe de la coordination des vigilances se réjouit de vous annoncer la création d'une nouvelle rubrique « **Déclarer un effet indésirable** », accessible dès la page d'accueil du site Internet, destinée à faciliter la déclaration des effets indésirables et incidents. Cette rubrique précise, vigilance par vigilance, ce qui doit être déclaré et selon quelles modalités en distinguant les professionnels de santé, les industriels et le cas échéant les patients car selon le type de déclarant, les circuits et les fiches de déclaration seront différents.

Comme vous le savez, depuis la parution du décret du 10 juin 2011, les patients ou associations de patients peuvent maintenant déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé. L'objectif est d'élargir la base de recueil et de détecter des signaux complémentaires de ceux rapportés par les professionnels de santé, avec la volonté de faire participer tous les acteurs du dispositif et de lui donner une transparence accrue.

Enfin, la rubrique « assurer les vigilances » (<http://www.afssaps.fr/Activites>) est actuellement revue pour la rendre plus visible et accessible dès la page d'accueil du site Internet. Dans cette rubrique, on peut trouver des informations sur les 8 vigilances sanitaires (addictovigilance, biovigilance, cosmétovigilance, hémovigilance, matériovigilance, pharmacovigilance, réactovigilance, vigilance des produits de tatouages) et la coordination des vigilances.



## Édito suite

Par ailleurs, la deuxième édition du glossaire des vigilances a été mise en ligne en mai 2011 sur le site Internet de l'Afssaps au niveau de la rubrique « coordination des vigilances » ([http://www.afssaps.fr/Activites/Coordination-des-vigilances/Coordination-des-vigilances/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Coordination-des-vigilances/Coordination-des-vigilances/(offset)/0)). Pour rappel, une première édition du glossaire avait été mise en ligne en juillet 2007 avec comme objectif de proposer des définitions consensuelles uniques à des termes communs à diverses vigilances et de constituer ainsi un outil pratique pour les réseaux des vigilances.

Compte tenu de l'évolution du contexte réglementaire tant au niveau national que communautaire mais aussi de l'émergence de nouveaux enjeux concernant les vigilances, une réactualisation du glossaire était nécessaire. À cet effet, de nouvelles définitions ont été intégrées comme celles des « erreurs médicamenteuses », des « événements significatifs dans le domaine de la radioprotection », des « événements indésirables associés aux soins » ou encore de la « vigilance des produits de tatouages ». Ces définitions reflètent la mise en place de nouveaux systèmes de vigilances et les interactions que l'Afssaps peut avoir avec les autres agences sanitaires sur des sujets comme la radiothérapie ou encore la gestion des risques liés aux soins. Par ailleurs, d'autres définitions ont été revues comme celles de l'hémovigilance, dont le champ d'application a été élargi depuis 2007.

La réactualisation du glossaire a été menée dans le cadre de la coordination des vigilances avec les représentants des huit vigilances de l'Agence ainsi que des représentants du département de la veille sanitaire, du guichet erreurs médicamenteuses et de l'unité information des patients et du public.

Le glossaire des vigilances, s'il s'adresse en priorité aux professionnels de santé, est également destiné au grand public pour faciliter sa compréhension des vigilances des produits de santé et lui permettre ainsi de retrouver plus aisément les informations qu'il recherche, notamment sur le site Internet de l'Agence.

Pascale Maisonneuve et Florence Lepagnol  
*Coordination des vigilances*

## ▶ Addictovigilance/Pharmacodépendance



## Drogues de synthèse : inscription de la 4-fluoramphétamine sur la liste des stupéfiants

La 4-fluoroamphétamine (4-FA) est une drogue de synthèse, appartenant à la famille des amphétamines, ayant fait l'objet de plusieurs signalements récents en France et en Europe. La 4-FA est consommée par voie orale, nasale (« sniff »), sublinguale, intraveineuse ou encore rectale, dans des contextes récréatifs et/ou festifs. Elle est proposée à la vente sur plusieurs sites Internet.

Elle figure également sur la liste des substances pour lesquelles l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT) et EUROPOL ont recommandé une attention particulière.

Aussi, l'Afssaps a diligenté une enquête d'addictovigilance qui a été conduite par le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Lille. Il s'agit d'une analyse des données disponibles en France et à l'étranger, y compris celles de la littérature.

Les études expérimentales chez l'Animal montrent que la 4-FA entraîne la libération de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine et noradrénaline) et inhibe leur recapture. Elle possède par ailleurs un potentiel d'abus de type amphétaminique.

Il existe peu de données sur l'abus, la dépendance et la toxicité de la 4-FA chez l'Homme. Des consommateurs décrivent, dans des forums de discussion sur Internet, de nombreux effets positifs ressentis similaires à ceux de l'amphétamine ou de la MDMA (ecstasy). La 4-FA conduit également à des effets négatifs notamment des distorsions visuelles, une anorexie ou une insomnie pouvant durer plusieurs jours. La « descente », qui dure de 12h à quelques jours, peut se traduire par une sensation de fatigue et de faiblesse, des signes dépressifs et/ou de nervosité (voire une crise de panique) et, au niveau somatique, des nausées et vomissements, une tachycardie accompagnée de sueurs, ou des douleurs musculaires. Ces effets sont d'autant plus importants qu'il y a eu plusieurs prises successives.

En 2009 deux décès liés à la consommation de 4-FA ont été notifiés en Grande-Bretagne.

La 4-FA a fait l'objet de nombreuses saisies en Europe depuis 2008. Elle a souvent été retrouvée dans les comprimés vendus comme de l'ecstasy. Des poudres et des liquides ont également été saisis. En France, trois collectes de 4-FA ont été rapportées en 2009 par le dispositif SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et des Substances) de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie (OFDT). Le produit consommé avait à chaque fois été présenté comme de l'amphétamine.

Par ailleurs, la 4-FA est classée comme stupéfiant en Israël (depuis 2007), au Danemark, en Suède, en Lituanie, en Croatie (2009) et en Suisse (2010).

Sur la base des critères établis par l'OMS pour l'examen des substances psychoactives en vue d'un contrôle international et compte tenu des éléments disponibles et des risques sanitaires liés à la consommation de la 4-FA, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) s'est prononcée, lors de sa réunion du 17 décembre 2010, en faveur de l'inscription de cette substance sur la liste des stupéfiants.

La proposition faite par l'Afssaps sur cette base a été retenue par le Ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé qui l'a classée par arrêté publié au Journal officiel.

## ► Pharmacovigilance

 **Réactions fibreuses et médicaments agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle**

Une évaluation européenne des données de sécurité d'emploi des médicaments agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle<sup>(1)</sup> (bromocriptine, cabergoline, dihydroergocryptine, lisuride et pergolide)<sup>(2)</sup>, concernant le risque de fibrose (pulmonaire, abdominale), et de valvulopathie cardiaque a été réalisée. Ces données étaient issues d'essais cliniques, d'études épidémiologiques et de notifications spontanées des professionnels de santé.

Le risque de fibrose est un effet indésirable connu de ces médicaments. Cependant, les résultats de l'évaluation ont montré :

- ▶ une augmentation du risque de réaction fibreuse, notamment de valvulopathie, chez les patients recevant un traitement chronique par pergolide ou cabergoline, particulièrement à doses élevées ;
- ▶ que la fibrose en elle-même peut débuter bien avant la survenue des premiers symptômes ;
- ▶ que ce risque de valvulopathie ne peut pas être exclu chez les patients traités par bromocriptine, dihydroergocryptine ou lisuride ;
- ▶ que les événements fibrotiques rapportés n'étaient pas toujours réversibles.

L'AFSSAPS souhaite ici rappeler les dernières modifications (2009/2010) des RCP et des notices des spécialités concernées issues de cette évaluation :

- ▶ **Les patients atteints de fibrose (pulmonaire ou abdominale) ou de valvulopathie ne doivent pas recevoir de traitement par cabergoline, bromocriptine ou di-hydroergocryptine ;**
- ▶ **L'absence d'atteintes des valves cardiaques doit être vérifiée avant toute instauration de traitement à long terme par cabergoline, bromocriptine ou di-hydroergocryptine ;**
- ▶ **Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance tout au long du traitement afin de déceler des signes éventuels de fibrose ;**
- ▶ **Afin de limiter ce risque, la posologie maximale recommandée a été restreinte à 3 mg/j pour la cabergoline, et à 30 mg/j pour la bromocriptine.**

Pour une information complète, les professionnels de santé sont invités à consulter les RCP de ces médicaments.

Florence.cardona@afssaps.sante.fr  
Département de pharmacovigilance

(1) Ces médicaments, disponibles depuis de nombreuses années sur le marché français, sont principalement utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. Ils sont également prescrits dans le traitement de certains troubles endocriniens ou dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences) et dans le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud.

(2) Cabergoline et Dihydroergocryptine ne sont pas disponibles en France dans le traitement de la maladie de Parkinson. Pergolide n'est plus commercialisé en France depuis le 2 mai 2011.

## ▶ Pharmacovigilance

 **Réévaluation du rapport bénéfices risques du NIZORAL (kétoconazole)**

L'analyse du profil de sécurité d'emploi du Nizoral (kétoconazole), comprimé à 200 mg, révèle un risque d'hépatotoxicité dont la fréquence et la sévérité apparaissent plus élevées que celles des autres antifongiques azolés disponibles.

Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques couvrant l'ensemble des besoins, le rapport bénéfice/risque de NIZORAL (kétoconazole), a été jugé défavorable dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), c'est-à-dire dans la prise en charge des infections fongiques (infections systémiques/viscérales, sous-cutanées et superficielles).

Étant donné que ce médicament est actuellement disponible dans d'autres pays européens, une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque est en cours.

Dans l'attente de ses conclusions, il a été **décidé de suspendre l'AMM de NIZORAL et donc l'utilisation en France du kétoconazole administré par voie orale dans la prise en charge de ces infections fongiques.**

Cette conclusion ne s'applique pas à l'utilisation du kétoconazole par voie locale, étant donné le très faible passage systémique et l'absence de cas rapportés de toxicité hépatique avec cette voie d'administration.

Le kétoconazole est également utilisé hors AMM, et en particulier, recommandé dans le traitement de certains patients atteints du syndrome de Cushing (guide ALD 2008 de la Haute Autorité de Santé), pour lequel un rapport bénéfice/risque favorable pourrait être établi au regard de la sévérité de la maladie et des options thérapeutiques limitées. C'est pourquoi, dans l'attente d'une évaluation approfondie par l'Afssaps de l'utilisation du kétoconazole dans le syndrome de Cushing, et afin que les patients concernés puissent continuer à être traités, **NIZORAL restera disponible dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives<sup>(1)</sup> délivrées par l'Afssaps pour chaque patient, après évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.** Ceci implique **une prescription et une délivrance hospitalières** ainsi qu'une surveillance du bilan hépatique.

Isabelle.robine@afssaps.sante.fr  
Département de pharmacovigilance

NB : Cette information a été adressée aux médecins généralistes, endocrinologues, dermatologues, infectiologues, internistes, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Letres-aux-professionnels-de-sante/NIZORAL-R-ketoconazole-comprime-a-200-mg-information-importante-sur-le-rapport-benefice-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

(1) Les modalités et le formulaire de demande d'ATU nominative sont disponibles sur le site de l'Afssaps : [http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation/ATU-Avis-aux-demandeurs-formulaires/\(offset\)/5](http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation/ATU-Avis-aux-demandeurs-formulaires/(offset)/5)

## ► Pharmacovigilance

## Ⓣ Troubles du comportement et médicaments dopaminergiques

Dans le cadre de sa mission d'information des patients, l'Afssaps diffuse depuis début avril 2011 un dépliant sur les principaux effets indésirables des médicaments dopaminergiques. Ces derniers peuvent notamment entraîner la survenue de troubles du comportement qui peuvent avoir des conséquences graves. Ces effets, « de classe », concernent tous les médicaments dopaminergiques. Ils peuvent se manifester, par exemple, par une tendance à jouer de manière inconsidérée à des jeux, notamment d'argent (casino, courses, « cartes à gratter », jeux sur Internet...), à faire des achats inutiles, coûteux et répétitifs, à manger de manière compulsive (en particulier des sucreries) ou encore à éprouver une augmentation inhabituelle des désirs sexuels conduisant parfois à des conduites inappropriées. Ils sont très majoritairement rapportés chez des patients parkinsoniens traités à des posologies élevées ou avec plusieurs médicaments dopaminergiques. Aussi, le dépliant diffusé par l'Afssaps vise à alerter les patients et leur entourage quant à la survenue de troubles du comportement et les inciter à les signaler à leur médecin car ces effets sont généralement réversibles après diminution des doses ou modification du traitement.

Ce document a été élaboré en collaboration avec des associations de patients qui le relaient auprès de leurs adhérents.

Il a été diffusé lors de la Journée Mondiale de la Maladie de Parkinson, le 11 avril dernier, et lors des Journées de Neurologie de Langue Française (26 -29 Avril 2011).

Il a été également distribué lors du Congrès de la Médecine Générale (23-25 juin 2011). Enfin, les pharmaciens d'officine peuvent le commander gratuitement sur le site [www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr).

Florence.cardona@afssaps.sante.fr  
Département de pharmacovigilance  
Bernard.delorme@afssaps.sante.fr  
Direction de la communication

le bon usage des produits de santé

**Médicaments dopaminergiques : mieux connaître certains effets indésirables pour en parler plus facilement**

Avril 2011



Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

afssaps

Les médicaments dopaminergiques sont, le plus souvent, prescrits dans la maladie de Parkinson. Comme tous les médicaments, ils peuvent provoquer des effets indésirables. Aussi, ce document, élaboré par l'Afssaps avec la collaboration d'associations de patients et de médecins spécialistes, a pour objectif de vous aider à les reconnaître et en parler à votre médecin.

## ▶ Hémovigilance/Matérovigilance



## Recommandations d'utilisation des bains-marie utilisés pour la décongélation des poches de plasma frais congelé

À la suite d'un décès survenu au décours de l'utilisation d'un bain-marie de laboratoire pour décongélation de plasma frais congelé, l'Afssaps a diffusé en mars 2011 au réseau d'hémovigilance et de matérovigilance une information de sécurité rappelant les conditions d'utilisation des bains-marie dans le cadre de la décongélation des plasmas frais congelés.

Une enquête réalisée auprès des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance a mis en évidence l'utilisation de bains-marie de laboratoire dans 60 % des dépôts d'urgence de produits sanguins labiles (PSL), et dans 40 % des dépôts de délivrance ou d'urgence relais.

Ces appareils ne sont pas marqués CE au titre de la Directive 93-42-CEE relative aux dispositifs médicaux, le choix de la température du bain s'échelonne de 0° à 300 °C selon la marque et le type de l'appareil. Leur utilisation doit donc être rigoureusement encadrée afin de respecter les termes de la décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des PSL.

Celle-ci dispose que :

- ▶ la décongélation des plasmas doit être effectuée au bain-marie à 37 °C +/- 2 °C ou par toute autre méthode approuvée par l'Afssaps (aucune méthode alternative approuvée à ce jour). Cette décongélation doit être effectuée :
  - en 30 minutes maximum pour les produits de volume inférieur à 400 ml,
  - en 40 minutes maximum pour les produits de volume compris entre 400 et 600 ml,
  - en 50 minutes maximum pour les produits de volume supérieur ou égal à 600 ml.
- ▶ à l'issue de la phase de conservation et après décongélation, une vérification visuelle est effectuée sur chaque unité de conditionnement au moment de la distribution et de la délivrance, afin d'éliminer les poches présentant des défauts, ou dont l'aspect du contenu serait suspect, du fait notamment :
  - de fuites,
  - d'altération de la couleur,
  - de floculation.

Il a donc été recommandé aux utilisateurs de ce type de matériel de s'assurer :

- de la présence d'un thermostat et d'un contrôle de température de l'eau du bain-marie ;
- de l'étalonnage au minimum annuel du matériel, et de son suivi ;
- de la présence de procédures de décongélation des plasmas au sein des dépôts de produits sanguins, validées en comités ou sous commission consacrés à la sécurité transfusionnelle et l'hémovigilance et visées par l'établissement de transfusion référent.

L'ensemble des mesures prises doit interdire la survenue de surchauffe éventuelle du produit sanguin à la décongélation, avec le risque qui en découle de dénaturation protéique.

 Erreurs Médicamenteuses

## Des erreurs fatales avec les médicaments à base de méthotrexate par voie orale

Le méthotrexate, par voie orale, est notamment indiqué en France dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active et le psoriasis de l'adulte.

Quelle que soit l'indication, la prise de méthotrexate par voie orale s'effectue en une prise unique par semaine, ou en 3 prises réparties à 12h d'intervalle, et la posologie s'exprime en mg/semaine.

Or, depuis 2007, l'Afssaps a été destinataire de signalements d'erreurs par prise quotidienne au lieu d'hebdomadaire de ces médicaments<sup>(1)</sup>. Ces erreurs ont le plus souvent été associées à des effets indésirables graves et certaines ont été d'issue fatale, en raison notamment de la toxicité hématologique du méthotrexate en surdosage.

La survenue de ces erreurs a conduit à la mise en place de mesures correctives consistant en l'ajout de mises en garde dans le RCP et la notice, ainsi qu'un avertissement explicite sur les étiquettes des conditionnements (boîte et flacon de comprimés) stipulant que ces médicaments ne doivent pas être pris tous les jours.

Cependant, malgré la mise en œuvre de ces mesures, l'Afssaps est toujours destinataire d'erreurs de posologie avec ces médicaments.

Aussi, l'Afssaps souhaite rappeler la nécessité d'être vigilant lors de toute prescription, délivrance ou administration de méthotrexate par voie orale, et recommande aux professionnels de santé d'insister auprès des patients sur la prise hebdomadaire de ces médicaments.

Les prescripteurs sont également invités à indiquer sur la prescription le ou les jours (en cas de doses fractionnées) de la semaine où le traitement doit être pris afin d'éviter toute confusion pouvant entraîner un surdosage accidentel.

aline.jean@afssaps.sante.fr  
Département de pharmacovigilance  
Angelique.arnoux@afssaps.sante.fr  
Cellule erreurs médicamenteuses

(1) En France, les spécialités par voie orale contenant du méthotrexate et étant commercialisées sont : Novatrex 2,5 mg, comprimé, Méthotrexate Bellon 2,5 mg, comprimé® et Imeth 10 mg, comprimé

## ▶ Cosmétovigilance

## Pratique des biopsies cutanées dans le cadre des essais cliniques en cosmétologie

En 2006, l'Afssaps a élaboré à l'attention des personnes impliquées dans la réalisation de recherches biomédicales (promoteurs, investigateurs, prestataires de services...), des recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur les produits cosmétiques. Ces recommandations définissent les paramètres à prendre en compte pour déterminer précisément si une recherche entre ou non dans le champ d'application de la loi du 9 août 2004.

Parmi ces paramètres, figure la méthode d'investigation mise en œuvre par le promoteur. Lorsque cette méthode est susceptible de présenter un risque pour les volontaires (quels que soient la sécurité d'emploi du produit cosmétique étudié<sup>(1)</sup> et les caractéristiques des volontaires inclus<sup>(2)</sup>) la recherche est soumise aux dispositions de la loi.

Les risques liés à la réalisation des biopsies cutanées invasives<sup>(3)</sup> en cosmétologie bien que faibles (risque de saignement ou d'infection dans les suites immédiates, risque de pigmentation à long terme), et le risque de séquelle cicatricielle définitive, ont conduit l'Afssaps à élaborer des recommandations complémentaires à celles publiées en 2006 et destinées à toute personne intervenant de l'élaboration du protocole de l'essai à la réalisation des biopsies afin d'assurer la sécurité des personnes se prêtant à ce type d'essais.

Ces recommandations ([http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/b88cbbb2cf23913be140e9680adf4875.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b88cbbb2cf23913be140e9680adf4875.pdf)) ont pour objectif de :

- ▶ décrire la démarche d'évaluation des risques à mettre en œuvre pour le produit cosmétique étudié, préalablement à la réalisation de ce type de recherche ;
- ▶ décrire des conditions rigoureuses de réalisation de biopsies cutanées invasives en cosmétologie ;
- ▶ définir les conditions d'inclusion et de suivi des sujets se prêtant à ce type de recherches.

(1) Sécurité d'emploi du produit suffisamment établie ou non

(2) Volontaires sains ou présentant une pathologie locale ou générale

(3) Prélèvements dont la profondeur dépasse le stratum corneum

Nedjwa.abbadi@afssaps.sante.fr  
Unité des produits cosmétiques

*Directeur de la publication : Dominique Maraninchi - Rédacteur en chef : Florence Lepagnol - Secrétariat de rédaction : Isabelle Vernhes - Comité de relecture : Nedjwa Hanène Abbadi, Irène Bidault, Pascale Maisonneuve, Nathalie Richard, Anne-Charlotte Saily*

*Ont collaboré à ce bulletin : Nedjwa Hanène Abbadi, Angélique Arnoux, Florence Cardona, Monique Carlier, Bernard Delorme, Aline Jean, Florence Lepagnol, Pascale Maisonneuve, Isabelle Robine, Anne-Charlotte Saily, Jeanne Stirnweiss.*

**Afssaps :**

143-147 boulevard Anatole France – 93285 Saint-Denis cedex

[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

ISSN 1629-3533