

Depuis sa mise en place en décembre 1998, le site internet de l'Afssaps enregistre une augmentation régulière des consultations avec 1 500 visiteurs par jour, soit 10 300 pages consultées. Ainsi, le numéro du précédent bulletin a été téléchargé plus de 700 fois, le bulletin n° 4, quant à lui l'a été plus de 1 200 fois depuis sa publication. Néanmoins, pour mieux répondre aux missions confiées à l'Agence, ce site sera profondément rénové. Une première action concerne les vigilances, avec la création d'une rubrique "sécurité sanitaire et vigilance" qui, à terme, permettra de présenter les objectifs, les enjeux et l'organisation de l'ensemble des vigilances. Des informations plus spécifiques seront également à disposition des réseaux de vigilants. Cette nouvelle rubrique regroupe déjà les alertes sur les produits de santé en trois catégories : "Retraits/suspensions de lots" ; "Retraits/suspensions de produits" et "Informations / recommandations". Les dernières alertes sont accessibles à partir de la nouvelle page d'accueil, ainsi que dans une fenêtre d'alerte permettant de visualiser les 15 dernières de chacune des 3 catégories. Enfin, une rubrique "nouvelautés" regroupe par ordre chronologique les titres des derniers documents publiés sur le site. Un Moteur de recherche simplifié également la recherche des informations. Pour assurer la pertinence et la cohérence du site, un comité éditorial a été mis en place. Il se réunira pour la première fois fin mai afin d'établir de nouvelles options pour l'évolution du site.

Laurent Fleury
Responsable de la Cellule Internet

■ Accidents

Département Accidents : retraits effectués

- Il a été procédé le 12 avril 2001 au retrait de l'ensemble des lots de la spécialité pharmaceutique TRIACANA 0,35 mg comprimé en raison de plusieurs non conformités aux spécifications du dossier d'AMM. Dans l'attente de la mise en place de mesures correctrices par le laboratoire, une suspension d'AMM est envisagée.

- 2 cas d'hypermnatrémie chez le nourrisson dus à la mauvaise utilisation de la solution de réhydratation par voie orale (Fanolyte) incluse dans la présentation actuelle du TIORFAN nourrissons ayant été rapportés, tous les lots de cette présentation favorisant un risque de mauvaise utilisation de la solution de réhydratation orale (reconstitution dans un volume insuffisant d'eau) ont été retirés le 20/04/01.

■ Contrôle du Marché

Par décision de police sanitaire publiée le 20 décembre 2000, le DG de l'Afssaps a suspendu sur le territoire national les activités de la société Labo'Life Espana en relation avec la commercialisation des produits intitulés "préparations magistrales homéopathiques Labo'Life". Ces préparations associent plusieurs dilutions de substances telles que interleukines, interférons, et acides nucléiques. Elles sont prescrites selon une dénomination codée correspondant à un sigle utilisé pour identifier un virus (CMV, EBV) ou évoquer une pathologie (HERP, TOXO, ZONA). Compte tenu de la complexité des formules, les indications portées sur les ordonnances ne permettaient pas au pharmacien d'analyser la prescription ni de réaliser la préparation. Un numéro vert était mis à leur disposition par Labo'Life pour passer commande. Outre que ces produits ne sont pas des préparations magistrales mais des médicaments industriels qui doivent faire, avant leur commercialisation, l'objet d'une AMM, l'analyse des éléments recueillis avait mis en évidence leur promotion dans des pathologies lourdes telles que cancer, Sida, maladies auto-immunes.

■ Cosmétovigilance

Dérivés animaux et produits cosmétiques : Les dérivés animaux pouvant entrer dans la composition des produits cosmétiques sont soumis à de strictes dispositions réglementaires dans l'Union Européenne depuis 1996.

Sur le plan national, l'arrêté du 6 février 2001 interdit dans la composition des produits cosmétiques :

- Le crâne y compris la cervelle et les yeux, les amygdales et la moelle épinière de bovins âgés de plus de 12 mois et d'ovins et caprins âgés de plus de 12 mois ou présentant une incisive permanente ayant percé la gencive ; et les ingrédients qui en dérivent.

- La rate d'ovins et caprins et les ingrédients qui en dérivent.

Le 27 mars 2001, le Directeur général de l'Afssaps a pris la décision d'étendre aux produits cosmétiques les interdictions venant d'être prises dans le domaine de l'alimentaire. Il s'agit notamment :

- rate, thymus, amygdales et intestins des bovins quelque soit leur âge ;
- extraits d'origine ovine et caprine comme la tête entière, la moelle épinière, les viscères thoracique et abdominaux d'animaux ayant pu être exposés à un risque de contamination. De plus, sont interdits sur le territoire français, la totalité des extraits bovins issus d'animaux nés, élevés, abattus ou ayant transités ou encore ayant été fabriqués au Royaume-Uni ou au Portugal, ainsi que le crâne, l'encéphale et les yeux des ovins et caprins nés ou élevés au Royaume-Uni. La traçabilité de ces matières premières est sous la responsabilité des fabricants et importateurs.

Ces interdictions rentrent dans le cadre de mesures générales de précautions et ne sont pas consécutives à un accident de transmission de l'EST par un produit cosmétique. Concernant les dérivés animaux utilisés dans la composition de produits cosmétiques, il faut noter que :

- les dérivés du suif sont largement utilisés, et ne sont autorisés que sous certaines conditions de production correspondant à la meilleure maîtrise du risque possible et similaires à celles utilisées pour le médicament.

- la gélatine est à ce jour très peu utilisée pour la fabrication de produits cosmétiques. On en trouverait dans les perles de bain à dissoudre et dans les conditionnements unidoses jetables. Elle est soumise à des procédés particuliers de préparation sécurisée.

Pour les autres dérivés, les fabricants auraient entrepris une substitution progressive, notamment par des dérivés végétaux, dans une approche de sécurité maximale.

■ Hémovigilance

Le groupe de travail qui se réunit à l'Afssaps pour mettre à jour les recommandations de la circulaire DGS/DH/AFS n° 85 du 10 octobre 1995 concernant la conduite à tenir en cas d'incident bactérien lié à la transfusion sanguine a proposé la mise en place d'un **groupe de travail de validation des ITCB des produits sanguins labiles**.

En effet, la base de gestion informatisée des fiches d'incidents transfusionnels (GIFIT) contient des incidents étiquetés comme étant d'origine bactérienne. Le diagnostic de certains incidents ayant été fait à partir d'éléments hétérogènes recueillis lors de la déclaration, de l'analyse ou de l'enquête, un travail de validation semble indispensable (travail effectué au cas par cas par le CNH dans le cadre de l'étude BACTHEM*). Cette validation pourrait être réalisée par ce groupe, sur chaque incident transfusionnel dont l'origine bactérienne est suspectée rétrospectivement, pour les incidents déjà sur la base ou prospectivement pour ceux à venir. Les enquêtes étiologiques nécessitent un savoir faire et la mise en place de procédures d'enquêtes.

Quel sera son rôle ? Ce comité de surveillance composé d'experts externes et internes, cliniciens et/ou biologistes aura un rôle consultatif et décisionnel sur tout incident transfusionnel suspecté être d'origine bactérienne. Il s'agira d'une structure d'alerte et de veille permanente. Dans un premier temps, il analysera et validera les données concernant les ITCB présents dans la base GIFIT afin de tirer les enseignements permettant la mise en place de mesures préventives. Ce groupe proposera des procédures d'investigations types dans le cadre d'enquêtes étiologiques de ces ITCB. Par ailleurs, ce groupe d'experts constituera pour l'Afssaps une structure d'alerte consultable en urgence et en temps réel lorsqu'un ITCB est suspecté pour ne pas perdre d'information et apporter à l'enquête le

maximum d'éléments. L'objectif essentiel est d'assurer une veille sanitaire en transfusion sanguine.

* étude réalisée par le centre national d'hémovigilance (CNH)

■ Matérovigilance

Intéraction entre l'iode et les soudures en silicone : Lors de l'évaluation d'un signalement de matériovigilance, il a été observé une interaction entre l'iode contenue dans de la bétadine et les soudures en silicone élastomère d'un expanseur tissulaire : celles-ci ont perdu leur élasticité et se sont disloquées dès qu'un effort d'arrachement modéré a été appliqué. Cet effet indésirable a été observé dans les conditions suivantes : remplissage de l'expanseur avec de la bétadine alors que le fabricant recommande un remplissage avec du sérum physiologique. Il y a donc contact permanent entre le silicone élastomère et l'iode. Les prothèses mammaires internes pourraient, tel que les expanseurs tissulaires, être concernées par l'interaction précitée puisqu'il s'agit de dispositifs médicaux similaires constitués d'au moins un élément en silicone. Afin de prévenir tout effet indésirable lié à la dégradation de tels dispositifs médicaux par un composant iodé lors de l'utilisation, il est rappelé aux utilisateurs la nécessité de respecter les notices des fabricants (ne pas remplir les expanseurs avec des produits iodés) et d'éviter tout trempage dans ces solutions, de prothèses mammaires internes ou d'expanseurs tissulaires constitués en totalité ou en partie d'éléments en silicone.

■ Pharmacodépendance

Usage récréatif de l'oxygène : Le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Paris a récemment signalé l'existence d'un café-restaurant qui proposait à sa clientèle des "canettes" d'oxygène, naturel ou parfumé, munies d'un embout permettant d'inhaler le gaz. L'utilisation de l'oxygène dans un but récréatif a débuté en 1996 à Toronto par la création du premier bar à oxygène. D'autres ont rapidement suivi : on en trouve actuellement dans des grandes villes polluées comme Mexico, New Delhi, Tokyo et on en dénombre plus de 60 aux Etats-Unis où existe déjà une association nationale des bars à oxygène. Dans ces établissements, l'oxygène qui peut être parfumé ou coloré, est le plus souvent produit par un générateur et inhalé à l'aide de "lunettes". Les consommateurs recherchent un effet relaxant et énergisant, d'autres évoquent un effet bénéfique sur leur santé. Des professionnels de santé canadiens et américains estiment que les effets sont surtout psychologiques et commencent à alerter le public sur les dangers potentiels d'une fréquentation trop assidue de ces établissements. D'une part, les colorants et parfums ajoutés sont irritants pour les asthmatiques et les personnes allergiques ; d'autre part, l'oxygène est mutagène, il possède une toxicité pulmonaire et neurologique pouvant se traduire par une anxiété, des crampes musculaires et des crises convulsives. Sa toxicité dépend de sa pression partielle dans l'air inspiré, de la durée d'exposition et de la sensibilité individuelle. En France, l'oxygène répond à la définition du médicament : il doit bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) où figurent des indications thérapeutiques validées et doit être fabriqué par un établissement pharmaceutique autorisé. L'utilisation de l'oxygène dans un but récréatif et la commercialisation de produits ne possédant pas d'AMM est donc interdite et entraînerait des sanctions pénales.

■ Pharmacovigilance

Suspension des préparations magistrales à base de phénylpropanolamine : La décision de suspension de la préparation, l'importation, l'exportation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de la phénylpropanolamine est parue au Journal Officiel (décision du Directeur Général de l'Afssaps du 15 février 2001). Elle fait suite à la publication de l'étude cas-témoin Hemorrhagic Stroke Project dont les résultats suggèrent que la phénylpropanolamine pourrait augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique chez les femmes, en particulier quand elle est utilisée comme anorexigène. Ces résultats avaient conduit la Food and Drug Administration (FDA) à retirer l'ensemble des spécialités contenant de la phénylpropanolamine. La banalisation de l'utilisation des prépara-

tions magistrales à base de phénylpropanolamine à visée anorexigène semblait liée en France au retrait en 1995 des spécialités pharmaceutiques anorexigènes et à l'interdiction de préparations magistrales contenant un certain nombre de principes actifs. De plus, la réévaluation des spécialités contenant de la phénylpropanolamine à visée décongestionnante est en cours.

■ Réactovigilance

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

En effet, si le taux des D-dimères augmente lors des différents états d'activation de la coagulation, l'intérêt de ce dosage réside essentiellement dans le diagnostic d'exclusion de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTV). Un résultat inférieur au seuil de positivité plaide contre l'existence d'une MTV récente, alors qu'un résultat positif n'est pas spécifique de cette pathologie. Pour être utilisés dans l'indication du diagnostic d'élimination d'une MTV, les réactifs doivent justifier d'une sensibilité proche de 100 %, ce qui n'est pas le cas de la plupart des tests au latex manuels actuellement commercialisés. Ils restent cependant tout à fait indiqués pour le diagnostic positif de CIVD.

Il y a donc nécessité de mettre en œuvre un réactif adapté au motif de la prescription de la recherche ou du dosage des D-dimères et de proposer à l'attention du clinicien une interprétation du résultat qui tienne compte des performances annoncées par le fabricant dans le cadre de la MTV et du seuil de positivité spécifique du test.

■ Veille Toxicologique

Plantes chinoises et néphropathie : L'Afssaps a été conduite récemment à prendre des décisions suite à de nouveaux cas de toxicité rénale apparus lors de consommation de plantes chinoises dans un but amaigrissant. Les faits remontent aux années 90 où une centaine de cas d'insuffisance rénale terminale (IRT) a été rapportée en Belgique chez des patients ayant suivi un régime amaigrissant à base de plantes chinoises, notamment : *Stephania tetandra*. L'enquête avait permis de conclure à la substitution accidentelle de *Stephania tetandra* par une plante toxique pour le rein : *Aristolochia fangchi*, en raison de noms chinois très voisins. En France, ces deux plantes chinoises n'appartiennent pas à la Pharmacopée française et leur emploi en tant que médicament n'a jamais été autorisé ; cependant en avril 1994, la notification de deux cas d'insuffisance rénale similaires a conduit au retrait de *Stephania tetandra* et d'*Aristolochia fangchi* et des produits en contenant. Depuis, une enquête épidémiologique avait permis d'identifier d'autres cas portant à 7 le nombre de cas français, et le risque de développer un cancer des voies urinaires chez ces patients a été évoqué. Des cas similaires ont été rapportés en Allemagne et au Royaume-Uni. *Aristolochia fangchi* est une plante chinoise de la famille des Aristolochiaceae qui comprend environ 400 espèces. La toxicité des Aristoloches est due aux acides aristolochiques. Deux d'entre eux ont été particulièrement étudiés sur le plan expérimental : les acides aristolochiques I et II. Leur toxicité se manifeste sur plusieurs organes et systèmes cibles chez l'animal : estomac, vessie, rein, testicules. Ils induisent en quelques mois chez le rongeur des lésions cancéreuses ; aucune dose sans effet toxique n'a pu être déterminée. Leur puissant potentiel génotoxique a été mis en évidence sur plusieurs tests *in vivo* et *in vitro*. De plus, on a démontré tant chez l'homme que chez l'animal que l'acide aristolochique et/ou les aristolactames formaient des adduits irréversibles avec les purines et notamment la deoxyadénosine. Dans ces conditions, l'Afssaps a pris les mesures suivantes :

- un courrier d'information a été adressé à l'ensemble des néphrologues et des urologues français en août et octobre 2000.

- une décision d'interdiction des plantes appartenant à la même famille qu'*Aristolochia fangchi* ou susceptible d'être substituée par *Aristolochia fangchi* a été signée le 29 janvier 2001 et parue au Journal Officiel du 4 février 2001.

- L'utilisation en homéopathie doit être strictement ≥ 12 CH