



Comité de coordination des vigilances des produits de santé

Bilan 2003 : 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 : LA MISE EN PLACE PROGRESSIVE DE LA NOTION DE VIGILANCES SANITAIRES	5
• <i>La notion de vigilances sanitaires</i>	5
↳ Une idée force actuelle : la déclaration obligatoire d'un événement indésirable, d'un accident médical, d'une infection nosocomiale, article L. 1413-14 code de la santé publique	6
↳ Une base indispensable du dispositif de sécurité sanitaire.....	7
• <i>Organisation des vigilances sanitaires des produits de santé au sein de l'Afssaps en 2003</i>	8
↳ Organisation en 2003.....	8
↳ Organisation en 2004.....	9
• <i>Caractéristiques des vigilances sanitaires : des vigilances indépendantes et distinctes</i>	11
■ LE COMITE DE COORDINATION DES VIGILANCES	13
• <i>Composition du Comité de coordination des vigilances</i>	13
↳ Organisation en 2003.....	14
↳ Organisation en 2004.....	14
• <i>Rôle du Comité de coordination des Vigilances</i>	20
↳ D'échanges entre les différents réseaux de vigilance.....	20
↳ D'expertises scientifiques : l'évaluation et la gestion des risques communs.....	20
↳ Où l'information est élaborée	20
↳ De recherches et de réflexions méthodologiques : définir et adopter des outils communs	22
↳ Où l'on participe à la formation.....	23
↳ Mais aussi où la réflexion sur la coordination locale et régionale se poursuit.....	23
■ BIOVIGILANCE	24
• <i>Défaut de sensibilité de 2 lots du réactif Vironostika HIV-1 Antigen</i>	27
• <i>Milieu de conservation de sperme</i>	28
■ ENQUETES SPECIALES.....	29
• <i>Poppers</i>	30
• <i>Enquête sur la toxine botulique</i>	30
• <i>KAWA-KAWA : cas d'atteintes hépatiques</i>	31
• <i>Plantes : chélide et échinacées</i>	34
• <i>Vente de médicaments par Internet</i>	35
• <i>Retrait de lot d'instrument de chirurgie ophtalmique en raison d'un faux marquage CE</i>	35
• <i>Ephédra</i>	38
■ COSMETOVIGILANCE	40
• <i>Mise en place de la cosmétovigilance</i>	40
↳ Mise en place d'un système de cosmétovigilance national.....	40
↳ Identification des réactions indésirables.....	46
↳ Réflexions sur la mise en place d'un système européen de cosmétovigilance.....	47
• <i>Huiles essentielles : création d'un groupe de travail</i>	48
• <i>Produits utilisés pour le blanchiment des dents</i>	48
• <i>Proseptine</i>	49
• <i>Ethers de glycol et produits de santé : risques liés à leur exposition</i>	51
■ DEPARTEMENT DES ALERTES.....	53
• <i>Retrait de lots de DIPRIVAN® (propofol) 500mg/50ml, seringue pré-remplie</i>	53
• <i>PYLOSURYL® et atteintes rénales graves</i>	54
• <i>Retrait de MEDROL® (méthylprednisolone)</i>	54

• KAWA-KAWA : cas d'atteintes hépatiques.....	55
• Fiche de déclaration de défaut de qualité.....	55
• Proseptine.....	56
• Alerte : 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.....	56
■ HÉMOVIGILANCE.....	57
• Accident ABO.....	57
• Virus West Nile.....	58
• Erreur d'étiquetage.....	59
• Décès suite à l'arrivée tardive de produits sanguins labiles.....	59
• Transfusion autologue péri-opératoire (TAPO).....	59
• Réévaluation des cartes de contrôle ultime au lit du malade (CULM).....	60
• Hémolyse et stockage de produits sanguins labiles.....	60
• Dispositif médical PALL.....	61
■ MATERIOVIGILANCE	62
• Pompes à Insuline PARADIGM modèle 511.....	62
• Stylo à Insuline.....	63
• Lits électriques à hauteur variable : piégeage des patients.....	63
• Dispositif médical PALL.....	64
• Alerte : 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.....	65
• Bronchoscopes Pentax.....	66
■ PHARMACOVIGILANCE	67
• ETHYOL® (amifostine).....	68
• IRESSA.....	69
• PILOSURYL® (piloselle, phyllantus) et atteintes rénales graves.....	70
• NOVONORM® (répaglinide).....	71
• Pergolide : modification de l'information.....	71
• Lindane : produits pédiculicides et acaricides.....	71
• KETEK® (téli-thromycine).....	72
• EPREX® (Erythropoïétine) et cas d'érythroblastopénie.....	72
• DESURIC® (benzbromarone).....	73
• Thé vert.....	74
• Grossesse et AINS.....	75
• KAWA-KAWA : cas d'atteintes hépatiques.....	76
• AETOXISCLEROL® (lauromacrogol).....	76
• SEVOFLURANE.....	76
• Paroxétine.....	77
• Retrait d'antibiotiques administrés par voie nasale.....	78
• Traitement Hormonal Substitutif (THS).....	78
• Médicaments et conduite automobile.....	80
■ LUTTE CONTRE LES INFECTIONS NOSOCOMIALES.....	81
• Enquête nationale iatrogénie.....	81
• Bronchoscopes et infection bactérienne.....	82
• Fentanyl : problèmes des multidoses.....	82
• Information : gaine pour nasofibroscope en ORL.....	83
• Glucomoteur - Hépatite C.....	83
■ PHARMACODEPENDANCE.....	84
• Alerte sanitaire SINTES : première identification de la Tilétamine.....	85
• ACUPAN® (néfopam).....	86
• Trafic de SUBUTEX® (buprénorphine) entre la France et la Finlande.....	86
• Apparition de nouvelles drogues de synthèse.....	87
• Bars à oxygène.....	87
• Fiche de déclaration de pharmacodépendance grave.....	87
• SUBUTEX® (Buprénorphine).....	88

• Enquête nationale sur les plantes et champignons hallucinogènes.....	89
• Soumission chimique/médicamenteuse.....	90
• DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances).....	90
• Enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illégitimes ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse).....	91
• MODIODAL® (modafinil).....	91
■ REACTOVIGILANCE.....	93
• Réactif Platelia Aspergillus.....	94
• Lecteurs de glycémie et Icodextrine.....	95
• Automate TECAN Genesis.....	95
• Problème de phénotypage RH5 avec le dispositif sur microplaque Phénoplac.....	96
• Usage partagé de lecteurs de glycémie.....	96
• Réévaluation des cartes de contrôle ultime au lit du malade (CULM).....	97
• Glucomoteur- Hépatite C.....	97
• Défaut de sensibilité de 2 lots du réactif Vironostika HIV-1 Antigen.....	97
■ VEILLE TOXICOLOGIQUE.....	98
• Contamination de vitamine E.....	99
• Groupe aluminium inter-agences.....	99
• Plan BIOTOX-PIRATOX.....	100
• Plan vigipirate.....	101
• PILOSURYL® (piloselle, phyllanthus).....	101
• Glitazones.....	101
• Ethers de glycol et produits de santé : risques liés à leur exposition.....	102
■ LA DIFFUSION D'INFORMATION VIA INTERNET.....	103



PRÉSENTATION DU COMITÉ DE COORDINATION DES VIGILANCES DES PRODUITS DE SANTÉ

Structure, fonctionnement et rôle

■ Propos introductifs : la mise en place progressive de la notion de vigilances sanitaires

Depuis l'intervention du législateur en 1998¹, 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 aux produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle, article L. 5311-2 du code de la santé publique.

Les réseaux de vigilances regroupent :

- 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 ont² ou auront³ un encadrement réglementaire spécifique.

• La notion de vigilances sanitaires

La notion de vigilance est une idée force actuelle qui constitue la base indispensable du dispositif de sécurité sanitaire.

¹ loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme

² pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance, pharmacodépendance, biovigilance, réactovigilance

³ cosmétovigilance

↪ **Une idée force actuelle : la déclaration obligatoire d'un événement indésirable, d'un accident médical, d'une infection nosocomiale, article L. 1413-14 code de la santé publique**

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 pose un principe général de déclaration par les professionnels et les établissements de santé des différents types d'événements indésirables survenus au cours de la prise en charge médicale ou d'un processus de soins.

Cette disposition donne une base légale commune aux différentes obligations de déclaration existantes (qui 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 suffisamment générale de cet "*article bala*" permet de couvrir les événements indésirables des produits dont la déclaration ne serait pas actuellement prévue.

A noter, cet article vient d'être modifié suite à la publication de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la santé publique (JO 11 août 2004) : article 117

I. - L'article L. 1413-14 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Les mots : "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" sont remplacés par les mots : « une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention » ;

2° Il est complété par un alinéa ainsi rédigé :

"Ces dispositions s'entendent sans préjudice de la déclaration à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des événements indésirables liés à un produit mentionné à l'article L. 5311-1."

II. - Au 2° de l'article L. 1414-3-1 du même code, après les mots : « d'analyser », sont insérés les mots : « , à la demande du ministre chargé de la santé, ».

III. - Les dispositions de l'article L. 1413-14 et du 3° de l'article L. 1413-16 du même code concernant les événements indésirables graves liés à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention autres que des infections nosocomiales sont applicables après une période d'expérimentation menée sous la responsabilité de l'Institut de veille sanitaire d'une durée maximale de trois ans à compter de la publication de la présente loi. Les modalités de cette expérimentation sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

Selon le ministre de la santé "*l'objet de cet amendement⁴ est de proposer de limiter le champ de la déclaration à des événements indésirables graves et avérés - et non simplement suspectés - afin que le dispositif soit opérationnel ; de préciser que l'ANAES interviendra à la demande du ministre chargé de la santé ; de procéder à une expérimentation préalable à la mise en œuvre du dispositif de déclaration, afin que cette dernière puisse être réalisée dans des conditions optimales.*"

Ainsi l'objet de cet amendement est triple :

- en premier lieu, de limiter le champ de déclaration à des événements indésirables graves et avérés (et non simplement suspectés, comme cela est actuellement précisé dans l'article 1413-14 du code de la santé publique) afin que le dispositif soit "opérationnel"
- en deuxième lieu, de préciser que l'ANAES, dont la contribution est prévue au 2° de l'article L. 1414-3-1 du code de la santé publique interviendra à la demande du ministre chargé de la santé
- enfin de procéder à une expérimentation préalable à la mise en œuvre du dispositif de déclaration, afin que celle-ci puisse être réalisée dans des conditions optimales. Cette expérimentation devrait s'écouler pour une durée maximale de trois ans et serait menée sous la responsabilité de l'InVS dans des conditions fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

↳ Une base indispensable du dispositif de sécurité sanitaire

Les vigilances sanitaires permettent de surveiller les risques d'incidents ou 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 ainsi 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 liés à l'utilisation des produits de santé afin d'optimiser leur sécurité d'emploi.

L'identification et le recueil des risques d'incidents ou 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 (infirmières, kinésithérapeutes par exemple). Ces acteurs, directement en contact avec les produits de santé et les patients, 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.

⁴ Le sénat avait effectivement adopté un amendement gouvernemental portant un article additionnel visant à modifier le régime de cette déclaration obligatoire

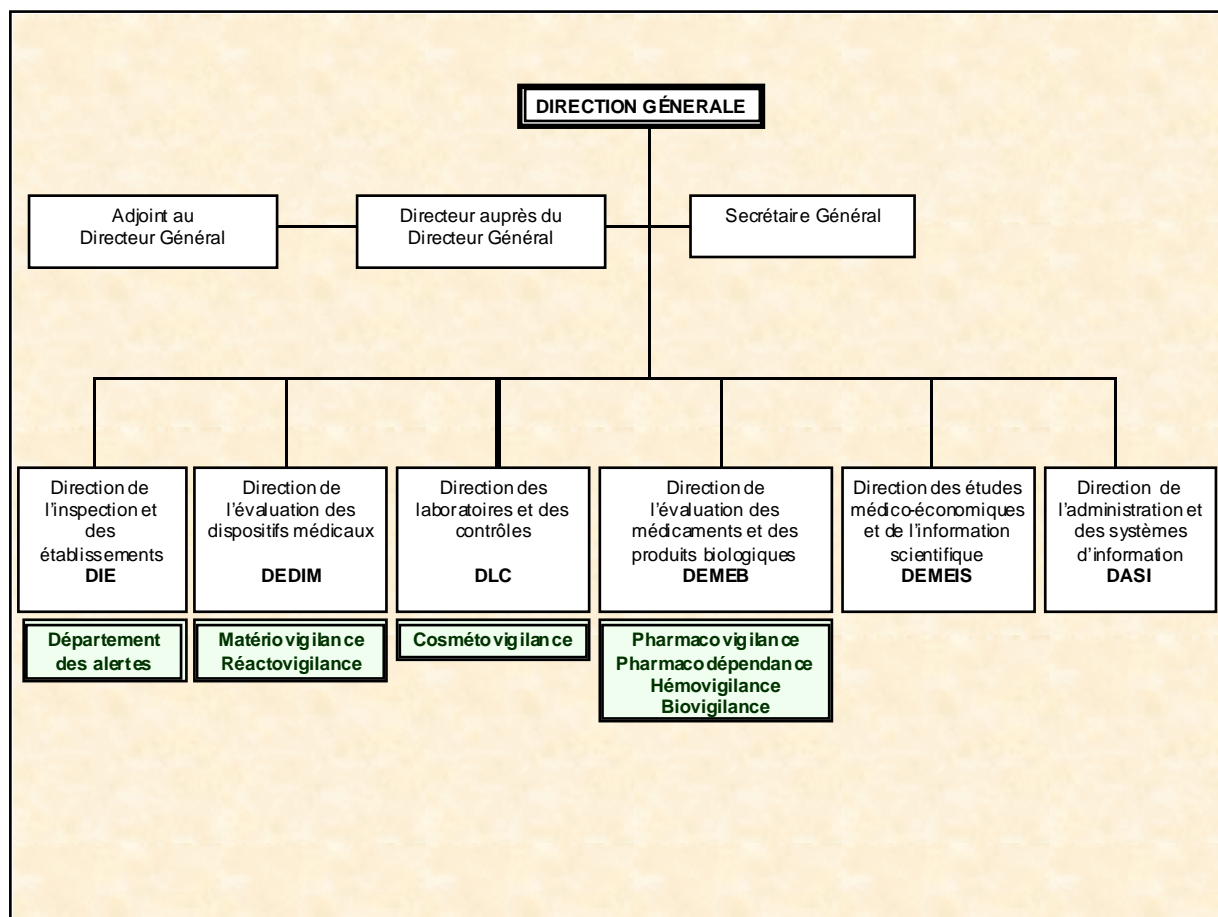
• Organisation des vigilances sanitaires des produits de santé au sein de l'Afssaps en 2003

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 entre la vigilance d'un produit de santé et les structures chargées de son évaluation est fondamentale.

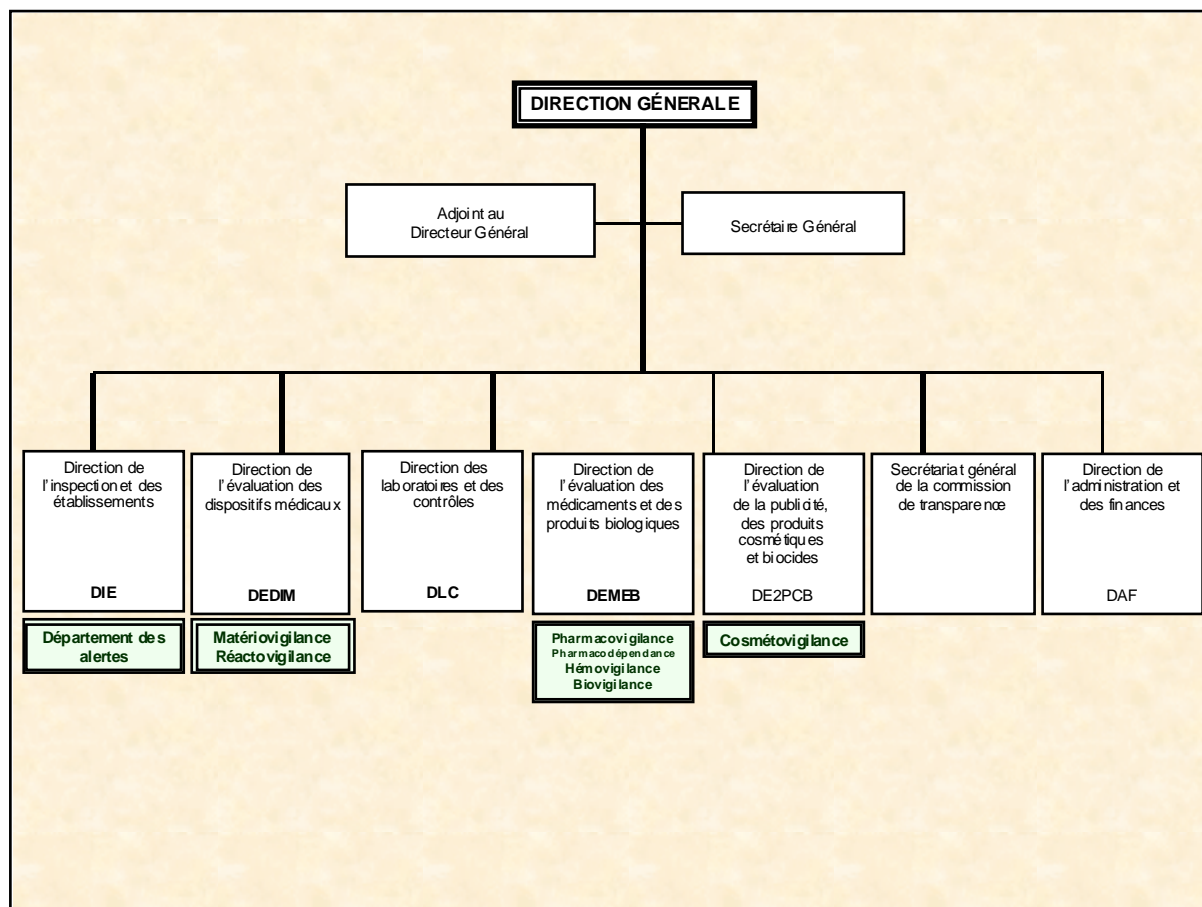
La fonction de vigilance est une fonction transversale, une fonction inter-directions.

A noter, au cours du premier trimestre 2004, l'organigramme de l'Afssaps a subi quelques modifications (Cf. infra).

↳ Organisation en 2003



↳ Organisation en 2004



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

La DEMEB est chargée de l'ensemble de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments et des produits biologiques. Ces compétences s'exercent des essais cliniques aux vigilances en passant par 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**.

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 est chargée d'assurer la sécurité sanitaire des dispositifs médicaux (implants, équipements biomédicaux...) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (réactifs de biologie médicale, automates de laboratoire...)

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**.

*Depuis, le mois d'avril 2004, la cosmétovigilance est prise en charge par **la nouvelle direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides (DE2PCB)**.*

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

Les vigilances sanitaires des produits de santé sont distinctes les unes des autres et se caractérisent par leur indépendance. Effectivement, les produits de santé relevant du champ de compétence de l'Agence étant très différents, ils ont par conséquent conduit à mettre en place des systèmes de vigilances adaptés au produit ainsi qu'à leur réglementation.

Ainsi, leur domaine est plus ou moins vaste : il peut couvrir la vigilance classique du produit 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 et rester autonome. Le bon fonctionnement de chaque vigilance en dépend.

Cependant, malgré leur grande diversité apparaît une convergence des approches et une unité de conception : les vigilances se sont juxtaposées et copiées dans leur mode de fonctionnement.

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, chaque vigilance concourt à assurer une veille sanitaire.

C'est dire que leurs spécificités ne font pas obstacle à une collaboration entre chaque système de vigilance et qu'il est au contraire indispensable de construire des synergies entre elles.

En raison :

- d'une part, **de leurs objectifs communs** ;

Les vigilances partagent les mêmes finalités et les mêmes exigences : signalement et enregistrement des incidents ou des effets indésirables ; évaluation ; réalisation des enquêtes et travaux concernant la sécurité d'emploi des produits de santé ; réalisation et suivi d'actions correctives ; traçabilité ; capacité à 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 entre elles 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 des vigilances, afin d'améliorer la cohérence des différents systèmes et d'obtenir une vision globale des vigilances des produits de santé.

Depuis 2002, le Comité de coordination des vigilances s'est ouvert à des partenaires extérieurs, notamment l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), un membre du réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) et l'Agence française des aliments (Afssa), afin de renforcer la synergie déjà existante.

En raison des dossiers transversaux et problématiques communes, leur présence était fortement souhaitable de part et d'autre.

■ 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 2003, il s'est réuni 9 fois.

• Composition du Comité de coordination des vigilances

L'équipe de la coordination des vigilances est animée par le **Dr Anne CASTOT**, *chef du département de la coordination des vigilances, de la gestion transversale des risques et de l'information scientifique de la DEMEB*⁵, avec **Christel CHEMINAIS**, *juriste* et **Sylvie LEREBOURS**, *pharmacien*. En 2003, l'équipe a bénéficié de l'aide et du soutien d'**Ophélie BROCA**, *diplômée de Sciences-Po et biologiste*.

Et en collaboration avec :

◆ **L'ensemble des responsables de chaque vigilance ou leur représentant**, et notamment :

- **Christiane ANGOT** (*chef du département des vigilances, DEDIM*⁶) et **Marie-Paule FRANCESCHI** (*unité matériovigilance*) ;
- **Dr Bernard DAVID** (*chef de l'unité d'hémovigilance, DEMEB*) et **Dr Jean-Michel AZANOWSKY** (*unité Hémovigilance*) ;
- **Chantal GATIGNOL** (*chef de l'unité stupéfiants et psychotropes, DEMEB*), **Nathalie RICHARD** et **Catherine MESSINA-GOURLLOT** (*unité stupéfiants et psychotropes*) ;
- **Dr Carmen KREFT-JAIS** (*chef de l'unité de pharmacovigilance, DEMEB*) et **Dr Irène BIDAULT** (*unité de pharmacovigilance*) ;
- **Dr Corinne LE DENMAT** (*chef de l'unité de réactovigilance, DEDIM*) ;
- **Florence LEPAGNOL** (*cosmétovigilance, département des produits cosmétiques, DLC*⁷) et **Arla Pochet** (*chef du département des produits cosmétiques*)⁸ ;
- **Karine MARTINIERE** (*biovigilance, DEMEB*) ;

Et avec :

- **Henriette CHABRIANT** (*chef de l'unité communication, Direction générale*) ;
- **Dr Laurent FLEURY** (*chef de l'unité Internet, Direction générale*) ;
- **Stéphane LANGE** (*chef de l'unité enquête spéciale, DIE*⁹) et **Kareen BENMAOR** (*unité enquêtes spéciales*) ;
- **Dominique MASSET** (*chef de l'unité de la veille toxicologique de la DEMEB*) ;
- **Isabelle SALVETAT** (*chef du département des alertes, DIE*).

⁵ Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

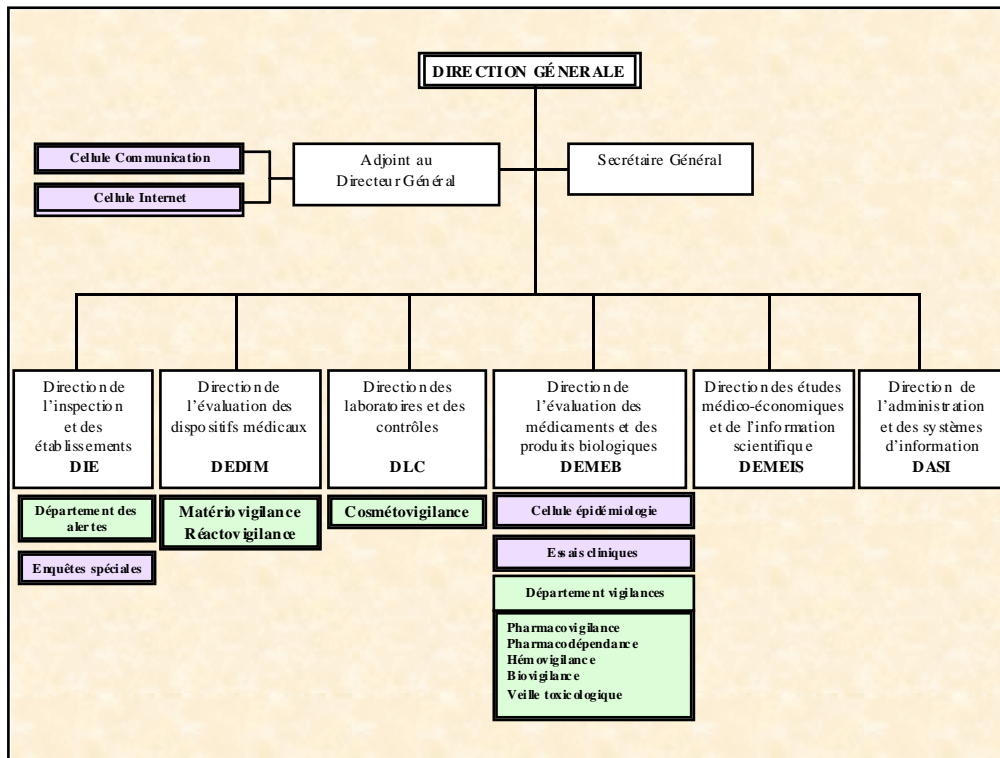
⁶ Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux

⁷ Direction des laboratoires et des contrôles

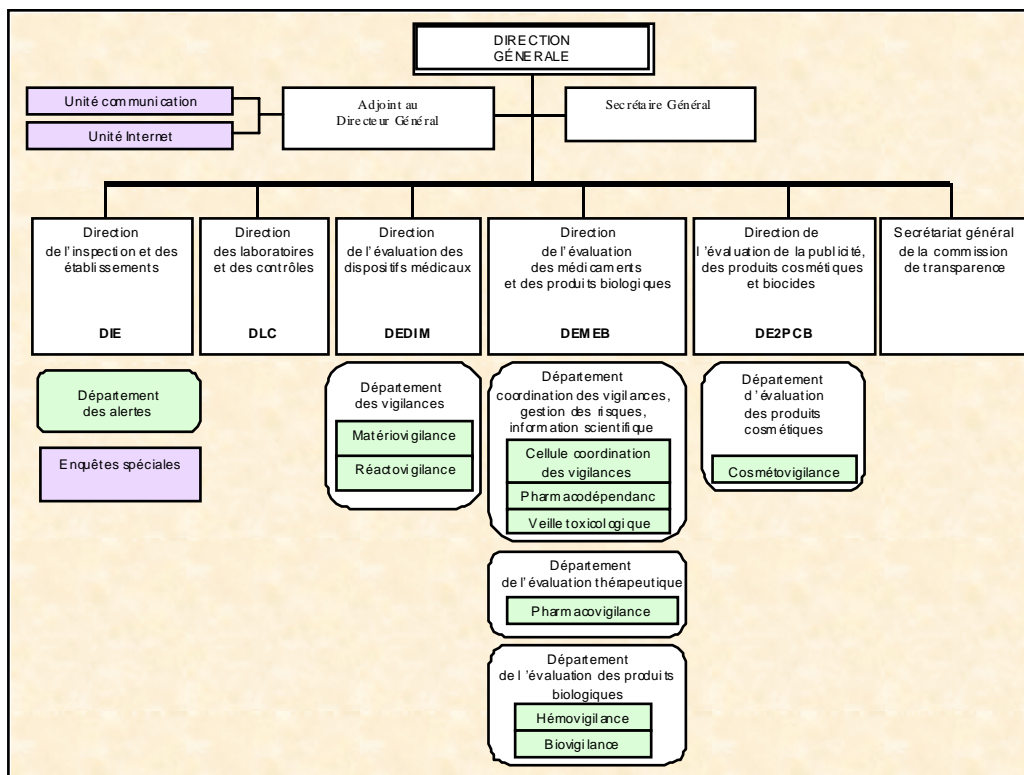
⁸ Depuis avril 2004, le département des produits cosmétiques est devenu le département de l'évaluation des produits cosmétiques et relève désormais de la nouvelle direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides – DE2PCB –

⁹ Direction de l'inspection et des établissements

↳ Organisation en 2003



↳ Organisation en 2004



◆ **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.

◆ **Des partenaires extérieurs à l'Afssaps**

Comme souligné précédemment, depuis fin 2002, le Comité de coordination des vigilances s'est engagé dans une dynamique d'élargissement et a accueilli en son sein trois nouveaux membres.

• **Le directeur du C-CLIN Paris-Nord, Pascal ASTAGNEAU**, également **coordonnateur du RAISIN** est depuis janvier 2003 un invité du Comité de coordination des vigilances de l'Afssaps dans la mesure où :

- les infections nosocomiales et les produits de santé sont souvent liés dans 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*.

Le C.CLIN Paris-Nord est l'un des cinq centres inter-régionaux de coordination de la lutte contre l'infection nosocomiale¹⁰ 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'Île 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).*

¹⁰ Les quatre autres étant : C.CLIN Est ; C.CLIN Sud-Est ; C.CLIN Ouest et C.CLIN Sud-Ouest

- *Des programmes de formation (épidémiologie, informatique) destinées aux membres des CLIN et une aide méthodologique pour mettre en place des programmes de surveillance.*

Sources : www.ccr.jussieu.fr/cclin/

- Depuis le début de l'année 2004, le **Dr Bruno COIGNARD**, médecin épidémiologiste, responsable de l'unité Infections Nosocomiales et Résistances aux Antibiotiques du Département des Maladies Infectieuses de l'**Institut de Veille Sanitaire (InVS)** et le **Dr Sébastien LA VIELLE** de l'**Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)** ont rejoint le Comité de coordination des vigilances.

L'Afssa, l'InVS et l'Afssaps constituent des éléments du dispositif de veille et de sécurité sanitaire mis en place par la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Les nombreux sujets transversaux qui lient en effet les différentes agences de sécurité sanitaire nécessitent effectivement une approche plus globale.

L'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments)

L'organisation et le fonctionnement de cet établissement public, placé sous la triple tutelle des ministres chargés de la santé, de l'agriculture et de la consommation, ont été précisés par le décret n° 99-242 du 26 mars 1999.

Cette agence de veille, d'alerte et d'expertise est chargée d'évaluer les risques sanitaires et nutritionnels que peuvent présenter les aliments destinés à l'homme ou aux animaux. Plus précisément, l'Afssa est chargée :

- *d'évaluer les risques sanitaires et nutritionnels que peuvent présenter les aliments destinés à l'homme ou aux animaux ;*
- *d'assurer auprès du ministère de l'Agriculture et des autres ministères intéressés l'appui scientifique et technique nécessaire à l'élaboration, à l'application et à l'évaluation des mesures prises dans les domaines de la santé animale, du médicament vétérinaire, du bien-être des animaux et de leurs conséquences sur l'hygiène et la sécurité des aliments destinés à l'homme ou à l'animal ;*
- *de délivrer, dans le cadre de l'agence nationale du médicament vétérinaire qui est intégrée en son sein, les autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.*

L'InVS (Institut de veille sanitaire)

L'Institut de veille sanitaire (InVS) est un établissement national de santé publique chargé de surveiller en permanence l'état de santé de la population et son évolution. Cette mission s'inscrit dans une perspective d'aide à la décision des pouvoirs publics et, d'appui à l'élaboration et à l'évaluation des

politiques de protection de la santé et de prévention des risques. Créé par la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, l'InVS est placé sous la tutelle du ministre de la Santé.

L'InVS est en particulier chargé :

- de détecter toute menace pour la santé publique, d'en alerter les pouvoirs publics et de leur recommander toutes les mesures de maîtrise et de prévention de ces menaces ;
- de rassembler, expertiser et valoriser les connaissances sur les risques sanitaires, leurs causes et leur évolution ;
- de réaliser ou d'appuyer toute action (enquête, étude, expertise...) susceptibles de contribuer aux missions de veille sanitaire.

L'action de l'InVS repose sur la mise en œuvre et la coordination d'activités de surveillance et d'investigation épidémiologiques, d'évaluation quantitative de risques et d'expertise. L'InVS contribue à la formation des professionnels de santé aux méthodes de la surveillance épidémiologique et de l'évaluation des risques et facilite l'interface entre la recherche et l'intervention en matière de santé publique. Il développe et veille à la cohérence des systèmes d'information épidémiologique intégrant des fonctions d'alerte et à la diffusion large des données de veille sanitaire. Il élabore des recommandations, des guides méthodologiques, et chaque année un rapport qui comporte d'une part, la synthèse des données de veille sanitaire, d'autre part, l'ensemble des propositions de recommandations faites aux pouvoirs publics dans le cadre de sa mission. Toutes les publications de l'InVS sont disponibles sur Internet (www.invs.sante.fr). Il organise également des auditions publiques sur des thèmes de santé publique.

La mission de l'InVS se décline dans tous les champs d'action de la santé publique :

- **les maladies infectieuses** (infection par le VIH, le virus de l'hépatite C, infections sexuellement transmissibles, risques infectieux d'origine alimentaire (listériose, salmonellose...) et zoonoses (maladies infectieuses transmissibles des animaux vertébrés à l'homme), maladies évitables par la vaccination (méningite, hépatite B...), infections nosocomiales et résistance aux antibiotiques, infections respiratoires d'importation (tuberculose, légionellose...))
- **les effets de l'environnement sur la santé** (risques liés à la pollution de l'air, aux expositions aux polluants chimiques, aux rayonnements ionisants ; risques hydriques ; nuisances physiques...);
- **les risques d'origine professionnelle** (cancers d'origine professionnelle ; effets de l'amiante et des fibres de substitution ; troubles musculo-squelettiques...);
- **les maladies chroniques et les traumatismes** (cancer, nutrition, accidents et traumatismes...)

D'autres thématiques seront progressivement développées par l'InVS.

Le réseau de partenaires

Tous les professionnels de santé participent à la mission de veille sanitaire. Elle ne peut en effet s'exercer autour d'un seul et unique acteur mais autour d'un ensemble de partenaires organisés dans une même démarche visant, selon les thématiques, à recueillir, valider, analyser les données de morbidité et de mortalité, mais aussi assurer, si besoin, une évaluation quantitative des risques.

L'InVS doit mobiliser, coordonner et appuyer les différentes équipes de santé publique qui œuvrent à l'établissement d'un réseau national de santé publique

Les réseaux locaux opérationnels et l'InVS

La mission de l'InVS est relayée grâce aux 16 Cellules interrégionales d'épidémiologie (Cire). Placées sous la responsabilité scientifique de l'InVS et installées au sein des Directions régionales des affaires sanitaires et sociales (Drass), les Cire constituent les premiers éléments d'une organisation régionale de la veille sanitaire assurant un relais local à l'action de l'InVS. Elles ont pour mission l'épidémiologie d'intervention et l'évaluation quantifiée des risques. Elles interviennent en cas de menace ou d'urgence pour la santé et mènent des investigations d'épidémies et des évaluations des risques sanitaires lors de pollutions industrielles chroniques ou de phénomènes naturels. Elles coordonnent leur action avec les acteurs locaux de la veille sanitaire. Il existe une interaction forte et une complémentarité d'action entre les Cire (expertise des risques) et les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass), chargées de la gestion des risques. Dans le cas de la surveillance des risques professionnels, l'InVS s'appuie sur le système de médecine du travail couvrant l'ensemble des secteurs d'activité et du territoire.

Les agences de sécurité sanitaire et l'InVS

La France s'est dotée d'un dispositif complet de veille et de sécurité sanitaire. Ont ainsi été créés par la loi du 1er juillet 1998, outre l'InVS : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et des aliments (Afssa), l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), l'Établissement français du sang (EFS) et des greffes (EFG). Plus récemment, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement (Afsse) est venue compléter le dispositif. Un Comité national de sécurité sanitaire (CNSS), présidé par le ministre de la Santé, est chargé d'analyser les événements susceptibles d'affecter la santé de la population, de confronter les informations disponibles, d'analyser les retours d'expérience de la gestion des crises sanitaires et de s'assurer de la coordination de la politique scientifique des agences.

Au sein de ce dispositif, l'InVS occupe une position originale en assurant une fonction transversale. Il intervient en effet sur tous les domaines de la sécurité sanitaire au travers de la surveillance des populations. Il est le destinataire privilégié d'informations en provenance de différents partenaires et coordonne également son action avec les agences de sécurité sanitaire, notamment l'Afssaps, l'Afssa et l'Afsse dans le domaine de la vigilance sanitaire.

Les réseaux européens de surveillance des maladies infectieuses et l'InVS

Le réseau européen de surveillance, d'alerte et de contrôle des maladies infectieuses financé par la Direction générale santé et Consommation (DG SANCO) de la Commission européenne met en relation les ministères chargés de la Santé et les instituts de surveillance des 15 états membres. Le système d'alerte, basé sur un réseau de télétransmission sécurisé entre les états membres, permet l'échange rapide d'informations épidémiologiques sur les risques infectieux pouvant toucher plusieurs

états membres. Il doit permettre d'identifier précocement les menaces infectieuses émergentes en Europe et coordonner la réponse.

L'InVS contribue notamment au développement de la surveillance et du contrôle des maladies transmissibles et environnementales en Europe et dans le monde. Il coordonne des programmes de surveillance européens (surveillance du VIH/sida (EuroHIV), de la tuberculose (EuroTB), de la listériose, des effets sur la santé de la pollution de l'air (Aphis)), des activités européennes de formation (Epiet) et d'information (Eurosurveillance). Il participe aux programmes coordonnés par un autre état membre.

Les réseaux internationaux et l'InVS

L'InVS collabore avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et participe ainsi aux réseaux internationaux. Il peut aussi assurer, en lien avec le ministère des Affaires étrangères (MAE), un appui technique auprès de pays tiers. Le positionnement de l'InVS au sein des réseaux de surveillance sanitaire mondiaux s'effectue à trois niveaux : la participation au bureau de l'Organisation mondiale de la santé à Lyon, et au réseau global d'alerte et de réponse aux épidémies (GOARN), la collaboration avec le bureau régional de l'OMS pour l'Europe.

Organisation

L'InVS est dirigé par un Directeur Général, le Pr. Gilles Brückner, assisté d'un Directeur Adjoint, et comprend : - une direction générale comprenant une mission stratégique chargé du développement de l'établissement et notamment du développement régional, de la coordination des actions européennes et de la constitution du réseau national de santé publique ;

- quatre départements scientifiques thématiques (le département des maladies infectieuses, le département santé environnement, le département santé travail, le département des maladies chroniques et des traumatismes) ;
- deux départements scientifiques transversaux (le département international et tropical, le département formation-documentation) ;
- quatre services transversaux (le service communication, le service des systèmes d'information, le service financier, logistique et économique, le service des ressources humaines).

L'action de l'InVS en région est relayée par l'intermédiaire de 16 Cellules interrégionales d'épidémiologie qui sont placées sous la responsabilité scientifique de l'InVS et installées au sein des Directions régionales des affaires sanitaires et sociales : Bordeaux, Clermont-Ferrand, Dijon, Fort-de-France, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Orléans, Paris, Rennes, Rouen, Saint-Denis de la Réunion, Toulouse.

L'InVS est doté d'un Conseil d'administration de 23 membres (dont 11 représentants de l'Etat) chargé de se prononcer sur les grandes orientations stratégiques de l'institution, le programme d'activité et les moyens humains et financiers nécessaires à l'exercice de ces missions. Il est également doté d'un Conseil scientifique de 17 membres chargé de veiller à la cohérence de la politique scientifique de l'Institut.

<http://www.invs.sante.fr/presentations/default.htm>

- 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 19, les principales alertes en vigilance et autres faits marquants au cours de l'année 2003*).

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).

↳ 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 toxicologique. Cette évaluation scientifique commune des risques transversaux permet de **mener des actions conjointes efficaces.**

↳ Où l'information est élaborée

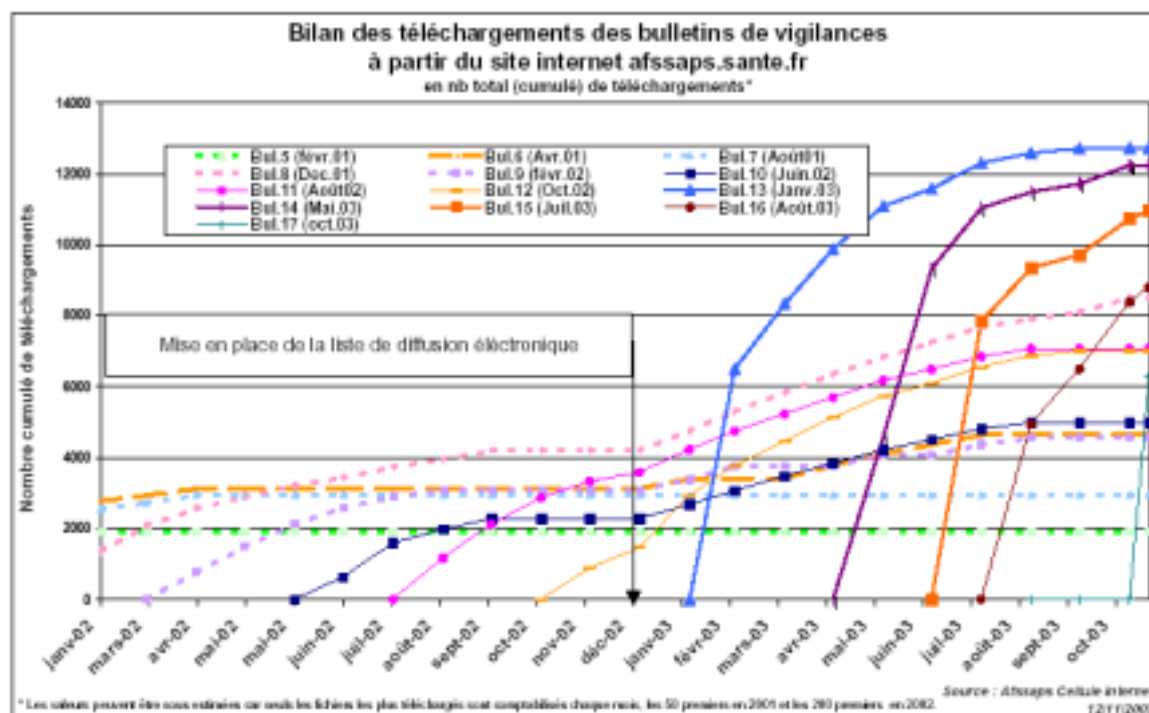
L'information et le retour de l'information constituent des étapes essentielles et indispensables en vigilance.

Au cours de l'année 2003, le Comité de coordination des vigilances a intensifié la mise en œuvre de son action d'information qu'il a engagée depuis sa création.

- **Bulletins des vigilances**

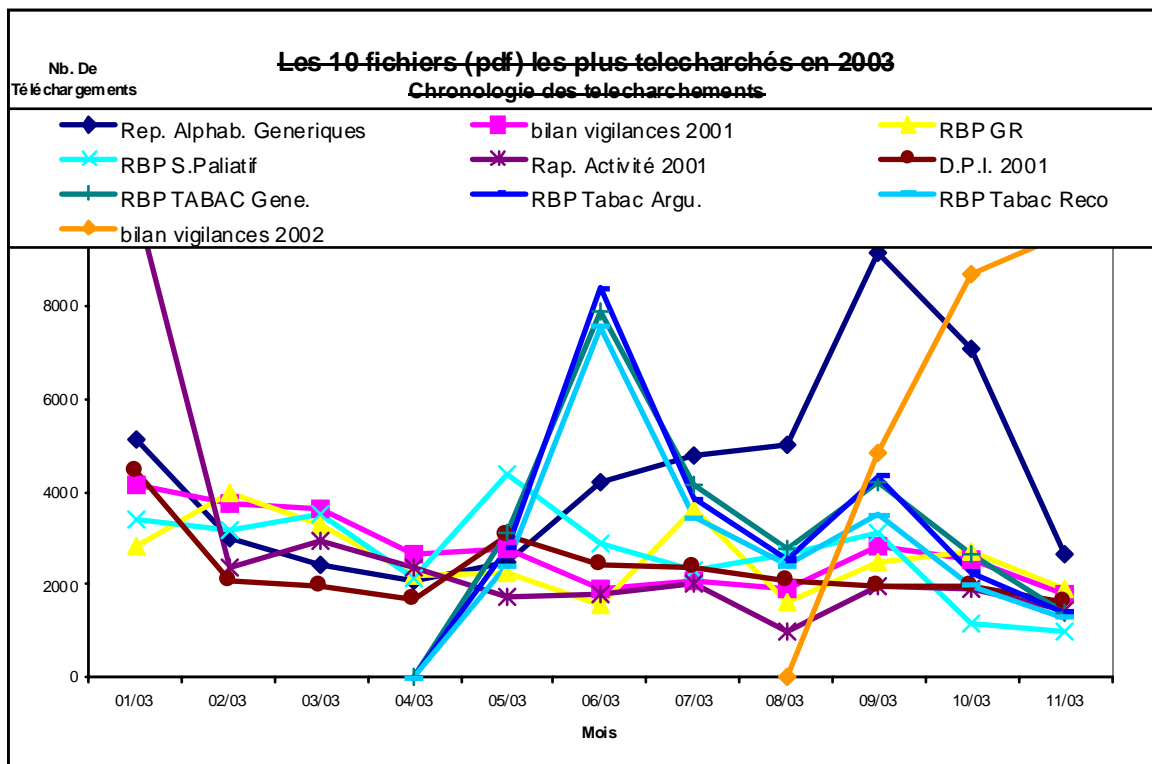
En 2003, 6 bulletins ont été diffusés. Ces bulletins, consultables sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr) constituent un vecteur efficace pour faire circuler l'information. Les partenaires des différents réseaux de vigilances et toute personne le souhaitant peuvent être ainsi informés des principaux faits marquants ayant trait aux vigilances.

En outre, des bulletins propres à l'hémovigilance et la pharmacovigilance, permettent également d'assurer un retour d'informations 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.



- **Site Internet de l'Afssaps**

Le site Internet de l'Afssaps (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, le destinataire 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**. 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.

↳ 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^{ème} cycle en faculté de droit et faculté de pharmacie) et à la **formation continue** des professionnels de santé.

↳ Mais aussi où la réflexion sur la coordination locale et régionale 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.

En 2003, un Comité de coordination des vigilances a été consacré à la réflexion sur la mise en place d'une coordination régionale des vigilances. Cette réunion, en présence de DRASS ayant mis en place une coordination des vigilances ou envisageant d'en mettre une, de la DGS et de la DHOS a permis de mettre en exergue la nécessité d'encourager la coordination des systèmes de veille sanitaire des produits de santé tant au niveau local, régional, que national. Les différents échanges ont permis d'identifier un certain nombre de difficultés, difficultés auxquelles se trouvent confrontées les DRASS souhaitant mettre en place une coordination des vigilances. Cette réflexion se poursuivra en 2004. Lors des dernières journées de l'Afssaps, qui se sont déroulées les 15 et 16 juin 2004, une session a été dédiée à la coordination des vigilances.



PRINCIPALES ALERTES EN VIGILANCES ET AUTRES FAITS MARQUANTS

AVERTISSEMENT

Ce bilan des principaux faits marquants en vigilance ne tend pas à l'exhaustivité. Son objectif est d'offrir au lecteur une vue d'ensemble des principaux dossiers d'alerte sanitaire, gérés par l'Afssaps au cours de l'année 2003, 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, de leur récurrence ou de leur intérêt didactique.

■ Biovigilance

Divers éléments du corps humain (organes, tissus, cellules) ainsi que des produits qui en dérivent et les dispositifs médicaux qui les incorporent sont utilisés à des fins thérapeutiques. La biovigilance a pour objectif de prévenir les risques liés à leur utilisation et ainsi optimiser leur sécurité d'emploi.

Les produits thérapeutiques annexes, tels que définis à l'article L.1263-1 du code de la santé publique, relèvent également du champ de compétence de la biovigilance.

L'année 2003 a été très riche pour la biovigilance puisque le décret tant attendu portant organisation de la biovigilance et modifiant le code de la santé publique a été publié au Journal officiel en décembre (décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003, JO n°293 du 19 décembre 2003).

La biovigilance consiste à surveiller et à prévenir les risques d'incidents, les incidents et les effets indésirables liés aux éléments et aux produits issus du corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques. Cette activité de veille sanitaire repose principalement sur la déclaration des incidents et des effets indésirables. Cette discipline complexe nécessite une veille sanitaire sur l'ensemble des étapes de la chaîne allant des sélections clinique et biologique du donneur au suivi médical des patients, donneurs vivants ou receveurs.

Les principaux acteurs du système national de biovigilance sont :

- les **professionnels de santé** (médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, biologiste, sage-femme, infirmier) quel que soit leur mode d'exercice, libéral ou non. Tous les professionnels exerçant en libéral devront systématiquement déclarer tous les incidents ou effets indésirables dont ils ont connaissance directement à la cellule de biovigilance de l'Afssaps.
- les **correspondants locaux de biovigilance** exerçant à l'EfG, dans les établissements et structures qui prélèvent ou collectent les produits relevant de la biovigilance (hôpitaux, établissements de transfusion sanguine – ETS – ...), dans les établissements et structures qui greffent ou administrent ces mêmes produits ou dans les établissements et structures qui participent au conditionnement final de ces mêmes produits (laboratoire de thérapie cellulaire, banque de tissus...)
- et **l'Afssaps**. La cellule de biovigilance, qui assure au quotidien la gestion de toutes les informations relatives aux incidents et effets indésirables qui lui sont transmises sera l'interlocuteur direct des différents acteurs du système.
- La **commission nationale de biovigilance**, composée d'experts, aura pour mission principale d'émettre des recommandations aux différents acteurs du système en vue d'optimiser la sécurité d'emploi des organes, tissus, produits de thérapie cellulaire et produits thérapeutiques annexes.

Pour plus d'information sur la mise en place de la biovigilance, voir le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr / sécurité sanitaire et vigilances / biovigilance.

En pratique, l'Afssaps a poursuivi la mise de la biovigilance au cours de cette année.

Jusqu'en novembre 2003, cette vigilance était prise en charge au sein du département des vigilances (devenu le département de la coordination des vigilances, de la gestion transversale des risques et de l'information scientifique – CORGRIS –), par le Docteur Anne CASTOT. Elle a été ensuite transférée au département des produits biologiques où une cellule biovigilance a été créée. Aujourd'hui encore, le département CORGRIS et la cellule biovigilance continuent de travailler en très étroite collaboration.

Les liens, qui avaient commencé à être tissés dès 1999 avec l'Etablissement français des Greffes (EfG), ont également été renforcés et précisés en vue de la parution du décret. Des procédures de déclaration des incidents et des effets indésirables ont été élaborées dans le cadre de la mise en place de modalités d'échanges d'informations entre ces deux établissements publics.

Au cours de l'année 2003, l'Afssaps a reçu plus d'une cinquantaine de signalements.

Comme les années précédentes, **l'EFG reste le principal notificateur** d'incidents et d'effets indésirables en matière de biovigilance. Toutefois, les professionnels de santé et les banques de tissus deviennent de plus en plus sensibles à cette nouvelle vigilance.

Aussi, il n'est pas surprenant de constater que plus de 77% des signalements sont en rapport avec des organes et environ 17% avec des tissus.

La **grande hétérogénéité des signalements** de biovigilance rend leur classification difficile. En 2003, il a été retrouvé les mêmes catégories d'incidents et d'effets indésirables que ceux signalés en 2002, notamment :

- contamination PTA ;
- sérologies donneurs incomplètes ou douteuses ;
- tumeur chez le donneur ou chez le receveur ;
- qualité biologique du greffon ;
- réactifs de laboratoire défectueux ;
- incompatibilité donneur / receveur ;
- séroconversion chez le receveur.

Ainsi, concernant les organes :

- 4 détransplantations ont eu lieu : 1 liée à une incompatibilité donneur / receveur, 2 liées à l'apparition d'une tumeur chez le receveur et la dernière liée à une contamination du liquide de transport des 2 reins par *Candida albicans*.
- 1 patient, dont le milieu de conservation du rein était contaminé par *Candida albicans* a été victime d'une rupture d'anévrisme.
- 2 séroconversions à VHC ont été mises en évidence chez 2 receveurs différents

Concernant les tissus :

- des cornées ont été jetées à 4 reprises en raison de tests de laboratoire discordants ou défectueux ;
- un donneur de tête fémorale est suspecté d'encéphalopathie spongiforme. L'ensemble des greffons obtenus à partir du lot de traitement *suspect* a été rappelé par la banque de tissus sur décision du directeur général de l'Afssaps.

Compte-tenu du fait que :

- la tête fémorale incriminée n'a pas été implantée ;
- l'os est considéré comme appartenant à la classe IV de l'OMS et, dans cette catégorie, aucune infectiosité n'a jamais été décelée tant dans les maladies naturelles que dans les maladies expérimentales ;

- le traitement des têtes fémorales à l'hypochlorite de sodium comprend des étapes de nature à inactiver/éliminer les prions qui pourraient être potentiellement présents ;
les experts du groupe de travail sécurité virale de l'Afssaps considèrent que le risque de transmission au regard des ESST pour les greffons qui ont été en contact avec la tête fémorale incriminée est négligeable.

Deux dossiers ont particulièrement retenu l'attention du Comité de coordination des vigilances :

• **Défaut de sensibilité de 2 lots du réactif Vironostika HIV-1 Antigen**

Dossier traité en collaboration avec l'unité de réactovigilance

Suite à un défaut de sensibilité, deux lots du réactif Vironostika HIV-1 Antigen (V93HA et V93HB), Laboratoires Biomérieux, ont été retirés du marché (voir sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr retraits de lots du DM-DIV VIRONOSTIKA HIV-1 Ag / réf.284033 de la société Biomérieux 09/01/03).

Ce réactif est notamment utilisé dans le cadre de la qualification biologique de dons d'organes, de tissus et de cellules.

Suite à ce retrait de lots, la DEDIM a demandé aux utilisateurs référencés de ce réactif, de tester à nouveau tous les échantillons qui avaient été rendus négatifs avec les deux lots retirés.

Une déclaration d'incident de biovigilance a été effectuée en mars 2003 par un EFS qui, dans le cadre de la re-qualification de ses échantillons rendus négatifs avec les deux lots de réactif retirés, n'a pu obtenir de résultats interprétables pour six de ses échantillons.

En effet, 87 cornées avaient été qualifiées (donc rendues négatives pour l'Antigène p24) avec un lot du réactif retiré, dont 5 n'avaient pas été distribuées et étaient encore en quarantaine en banque. La requalification de ces 5 cornées par Vidas HIV p24 et Vironostika lot V93EB (non retiré) a permis de lever la quarantaine.

Concernant les 82 autres cornées déjà greffées, elles ont été requalifiées par Vidas HIV p24 et Innotest neutralisé : 69 ont été contrôlées négatives mais 13 sont rendues limites ou ininterprétables.

Les 13 échantillons ininterprétables précédents, ainsi que 7 contrôles négatifs ont été envoyés à l'INTS pour être testés par PCR : 6 échantillons restent toujours ininterprétables.

Pour les 6 échantillons ininterprétables, l'ensemble des tests qui pouvait être fait a été réalisé.

De plus, les résultats de la requalification sont soit négatifs (81/87), soit limites ou ininterprétables, mais en aucun cas positifs.

Enfin, les donneurs des 87 cornées avaient tous été préalablement testés Anticorps anti-VIH négatifs avec des trousses très sensibles.

- Milieu de conservation de sperme

Un incident a été signalé avec un milieu de conservation de sperme.

Cet incident a été pris en charge par la cellule biovigilance de l'Afssaps et envoyé pour information à la DGS (« Qualité des pratiques »)

L'incident consiste en une perte anormale de mobilité des spermatozoïdes à la décongélation des spermes. L'anomalie a été signalée par le C.E.C.O.S d'un CHRU en mai 2003.

Une analyse bactériologique réalisée en interne a montré que ce milieu de conservation, qui répond à la définition de produit thérapeutique annexe (article L.1263-1 du code de la santé publique) était stérile. Ce C.E.C.O.S, après enquête, confirme que l'anomalie est lot dépendant et évoque plutôt un problème d'osmolarité du milieu.

Les flacons non utilisés du lot incriminé sont conservés au C.E.C.O.S.

Cet incident est l'opportunité de vérifier que si la procréation médicale assistée (PMA) n'a pas actuellement de structure d'évaluation adaptée pour la prise en charge de ce type d'incident de vigilance, les PTA sont du ressort de l'Afssaps, aussi bien pour l'évaluation que pour la vigilance. La vigilance des PTA fait partie du champ de la biovigilance.

■ Enquêtes spéciales

L'unité d'inspection des enquêtes spéciales, créée fin 2002, est rattachée au directeur de l'inspection et des établissements de l'Afssaps et 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 à 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 par des prises également en infraction avec la réglementation en vigueur.

En 2003, 149 nouveaux dossiers ont été enregistrés auxquels il convient d'ajouter la poursuite de l'instruction des dossiers enregistrés sur les exercices précédents (60 en 2002).

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

Vingt inspections ont été réalisées *in situ*. Elles ont concerné des établissements, des fabricants ou des distributeurs de produits à base de plantes, des fabricants de dispositifs médicaux 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.

L'unité a été à l'origine de 15 demandes de mise en conformité avant décision de police sanitaire à des entreprises responsables de la mise sur le marché de produits en infraction avec la réglementation en vigueur. Six arrêts de commercialisation sont intervenus à la suite de ces demandes de mise en conformité. Une décision de police sanitaire a été prise. Le suivi des autres dossiers se poursuit début 2004.

L'unité a également préparé quatre mises en demeure d'arrêter des activités exercées sans autorisation à des établissements pharmaceutiques et une mise en demeure à une entreprise commercialisant sans autorisations des matières premières classées comme stupéfiants et psychotropes.

Des notes de synthèse (ex : vente de médicaments sur Internet) ont été établies. Vingt dossiers ont été transmis à des procureurs de la République. De très nombreux échanges ont eu lieu en aval de ces dossiers.

L'unité a piloté l'élaboration de la procédure DGS/AFSSAPS/DRASS concernant l'instruction d'une demande d'autorisation d'ouverture et le suivi du fonctionnement d'établissement pharmaceutique de distribution en gros.

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

- Poppers

La DGCCRF a saisi l'AFSSAPS d'une affaire relative à la commercialisation de "poppers"¹¹ contenant du nitrite d'isopropyl.

Le décret n°90-274 du 26 mars 1990 relatif aux produits dits "poppers" contenant des nitrites de butyle et de pentyle (JO n°74 du 28 mars 1990) a interdit la vente ou la distribution gratuite au public des produits dits "poppers" contenant des nitrites de butyle et de pentyle ou de leurs isomères. Les autres dérivés nitrés pouvant avoir les mêmes usages ne sont à ce jour pas réglementés.

Les poppers sont vendus sous forme de parfums d'ambiance en flacons ou de nettoyeurs de têtes de lecture pour certains appareils. Leur inhalation induisant des effets vasodilatateurs, ces produits peuvent être qualifiés de médicaments par fonction.

En conséquence, l'AFSSAPS a mis en demeure un fabricant et un distributeur en gros de cesser les activités relatives aux poppers à base de nitrite d'isopropyl. Les opérateurs contestent la qualification de médicament de leur produit, arguant notamment que son étiquette précise qu'il ne doit pas être inhalé et refusent pour l'instant de le retirer du marché.

- Enquête sur la toxine botulique

Le BOTOX[®] et VISTABEL[®] sont deux spécialités à base de toxine botulique. La toxine botulique est sécrétée par la bactérie responsable d'une intoxication souvent mortelle : le botulisme (paralysie respiratoire). La première indication médicale de la toxine botulique concerne les pathologies neuromusculaires.

¹¹ **Les poppers sont des vasodilatateurs utilisés en médecine pour soigner certaines maladies cardiaques.** Sniffés à des fins non médicales, leurs effets sont quasiment immédiats : brève bouffée vertigineuse et stimulante. L'utilisateur ressent une sensation de vive chaleur interne et sa sensualité est exacerbée. Cet effet dure à peu près deux minutes. (www.milt.fr)

Le BOTOX® 100 Unités Allergan (toxine botulique type A), commercialisé par les laboratoires ALLERGAN, est réservé à l'usage hospitalier. Cependant, un reportage diffusé sur une chaîne nationale au printemps 2003 dénonçait un trafic permettant à des médecins de ville de s'approvisionner auprès de certaines cliniques. Une enquête menée chez le fabricant a permis d'identifier les cliniques dont la consommation est la plus importante.

Des enquêtes auprès de ces établissements ont été demandées aux services déconcentrés.

Deux cliniques ont été inspectées :

- l'une a pu justifier de l'utilisation du Botox acquis ;
- l'autre non, et le dossier a été transmis à la justice.

• 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 kava 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.

Les seuls médicaments 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.

Suite à la notification en Allemagne et en Suisse d'une trentaine de cas d'atteintes hépatiques chez des patients traités par des produits à base de kawa, l'usage thérapeutique du kawa avait été suspendu en France en janvier 2002 pour une durée d'un an.

L'évaluation des données en 2003 montre que soixante-huit cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés au plan international chez des personnes ayant consommé des produits à base de kawa.

Ces atteintes hépatiques sont imprévisibles et peuvent survenir après plusieurs mois de traitement, même si le kawa est utilisé de manière discontinue. De plus, ces atteintes sont parfois graves, deux cas ayant été d'évolution fatale et six ayant nécessité une transplantation hépatique.

Cette évaluation a conduit à des retraits du marché des produits à base de kawa en Europe (Espagne, France, Portugal, Royaume-Uni) puis au Canada et en Australie.

Ainsi, 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 kawa et de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5^e dilution centésimale hahnemannienne est interdite à compter du 26 mars 2003.

Pouren savoir plus...

Voir sur le site Internet de l'Afssaps, 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^{ème} dilution centésimale hahnemannienne*
- *Communiqué 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^e dilution centésimale hahnemannienne (J.O n° 72 du 26 mars 2003)*

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^e dilution centésimale hahnemannienne

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^e dilution centésimale hahnemannienne ; NOR: SANM0320940S ; J.O n° 72 du 26 mars 2003 page 5367

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,
Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-1, L. 5311-1 et L. 5312-1 ;

Vu la décision du 8 janvier 2002, 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 de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5e dilution centésimale hahnemannienne ;

Vu les 68 cas d'atteinte hépatique rapportés au plan international chez des personnes ayant consommé des produits à base de kava, dont certains sont survenus depuis janvier 2002 ;

Vu la gravité de ces atteintes hépatiques, deux cas ayant été d'évolution fatale et six ayant nécessité une transplantation hépatique ;

Vu la consultation des organisations professionnelles en date du 10 février 2003 ;

Considérant le rapport bénéfice-risque négatif du kava mis en évidence par le groupe européen de pharmacovigilance (PhVWP) en novembre 2001, compte tenu du manque de preuve d'efficacité au regard de la gravité des atteintes hépatiques occasionnées ;

Considérant que l'évaluation du rapport bénéfice-risque du kava a conduit à des décisions de retrait du marché en premier lieu en Europe (Espagne, France, Portugal, Irlande, Royaume-Uni) puis au Canada et en Australie ;

Considérant que l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a confirmé l'avis défavorable du Conseil supérieur d'hygiène publique (CSHPPF) de septembre 1999 à toute utilisation du kava en alimentation humaine par un communiqué de janvier 2002 ;

Considérant qu'en raison de la gravité des cas notifiés et de la suspicion de danger grave pour la santé humaine il convient d'interdire la mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, la délivrance et 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 hahnemannienne,

Décide :

Article 1

La mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, la délivrance et 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 hahnemannienne, sont interdites à compter de la date de publication de la présente décision.

Article 2

Le directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques 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 13 mars 2003.

P. Duneton

• Plantes : chélidoine et échinacées

L'unité enquêtes spéciales a beaucoup travaillé durant l'année 2003 sur les produits à base de plantes mis sur le marché sans autorisation de mise sur le marché (AMM) comme compléments alimentaires. Deux plantes posent notamment des problèmes car elles sont susceptibles d'avoir des effets indésirables : la chélidoine et les échinacées.

- **La chélidoine**

La chélidoine est une plante fréquemment utilisée pour faire disparaître les verrues et les cors aux pieds d'où son surnom « d'herbe aux verrues ». Elle contient un acide, l'acide chélidonique, un colorant et un calmant puissant voisin de la morphine. La chélidoine ferait également dominer, combattait les allergies, stimulerait la vésicule biliaire, apaiserait les brûlures d'estomac et chasserait les palpitations.

La chélidoine a été employée comme antispasmodique, analgésique, diurétique et cholérétique.

Son usage en phytothérapie par voie orale n'est pas reconnu en France. On la trouve en vente comme complément alimentaire. Elle serait responsable d'atteintes hépatiques.

- **Les échinacées (famille des astéracées ou composées)**

Il s'agit d'une plante originaire d'Amérique du Nord. Historiquement, les racines et les fleurs de l'échinacée étaient utilisées par les Amérindiens pour soigner de nombreux problèmes de santé, comme les infections des voies respiratoires, maux de dent, de gorge, morsures de serpent, état infectieux, rage.

Dans la première moitié du XX^{ème} siècle, l'échinacée était inscrite comme ingrédient pharmaceutique dans le formulaire national des Etats-Unis. Puis, cette plante est tombée en désuétude suite à l'arrivée des antibiotiques de synthèse qui furent utilisés pour traiter les infections autrefois soignées à l'aide d'échinacée.

Toutefois, depuis ces dernières années, cette plante connaît un regain d'intérêt en Amérique du Nord, et en Europe.

Effectivement, l'échinacée posséderait des propriétés antibiotiques, antibactériennes, antivirales et stimulerait les défenses immunitaires. Elle soulagerait aussi les allergies et combattait les infections cutanées.

Actuellement, l'échinacée est utilisée contre le rhume, la grippe, les dermatoses, les affections respiratoires et les allergies. Elle est responsable de réactions allergiques et de toxicodermie grave à type de syndrome de Stevens-Johnson.

En pratique, il est difficile de qualifier les produits contenant ces plantes de médicaments par fonction car leurs propriétés pharmacologiques ne sont pas très documentées et leur utilisation traditionnelle en phytothérapie n'est pas reconnue par les autorités françaises. Lorsque les produits ne répondent pas à la définition du médicament par fonction et/ou par présentation, mais sont vendus comme complément alimentaire sans indication thérapeutique, l'Agence n'est pas compétente pour intervenir directement.

En conséquence, les notes de synthèse relatives aux échinacées et à la chélidoine, rédigées par l'Afssaps (unité de pharmacovigilance), ont été transmises à la DGCCRF afin d'attirer son attention sur les dangers potentiels des gélules d'échinacées et de chélidoine actuellement commercialisées comme compléments alimentaires.

• Vente de médicaments par Internet

Beaucoup de médicaments tels que la DHEA ou le VIAGRA[®] sont vendus par le biais de nombreux sites Internet. L'unité des enquêtes spéciales a commencé à répertorier ces sites ainsi que les médicaments qu'ils proposent à la vente. Ces médicaments sont d'une part des médicaments ayant des AMM, vendus sous des noms de marques, tels que VIAGRA[®], ZYBAN[®], XENICAL[®]... et d'autre part des produits non autorisés vendus sous leur nom commun tels que DHEA, pregnenolone ou produits à base d'éphédra.

En pratique, il est malheureusement très difficile pour l'Afssaps de prendre des mesures à l'encontre de ces sites, notamment parce que les hébergeurs ne sont pas toujours connus ou sont implantés hors de la France.

• Retrait de lot d'instrument de chirurgie ophtalmique en raison d'un faux marquage CE

Des lots d'instruments de chirurgie ophtalmique ont été retirés du marché suite à la découverte d'un faux marquage CE concernant des produits.

Au cours de l'enquête réalisée chez le fabricant, les lots d'instruments ont été consignés dans l'attente de la présentation du certificat de conformité. Le fabricant a ensuite procédé au rappel des lots déjà distribués dont la stérilité n'était pas garantie en l'absence de certificat de conformité et de validation initiale du procédé de stérilisation. Le fabricant n'a pas été en mesure d'apporter ces éléments.

Compte-tenu de la non-conformité des produits au plan réglementaire et du risque de santé publique en cas de non-stérilité des instruments, le directeur général de l'Afssaps a pris une mesure de police sanitaire « suspendant la fabrication, l'exploitation, l'exportation, la distribution en gros, la mise sur le marché, la détention des dispositifs médicaux stériles dénommés « blepharostats de Kratz » et « canule d'infusion » utilisés en chirurgie ophtalmique, fabriqués et mis sur le marché par la société Micro Chir Provence » en date du 14 août 2003. Cette décision a été publiée au Journal Officiel le 12 septembre 2003 (J.O n° 211 du 12 septembre 2003 page 15653 texte n° 34).

Décision du 14 août 2003

suspendant la fabrication, 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 la distribution à titre gratuit des dispositifs médicaux stériles dénommés « blépharostats de Kratz » et « canules d'infusion » utilisés en chirurgie ophtalmique, fabriqués et mis sur le marché par la société Micro Chir Provence

NOR: SANM0323215S

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

Vu notamment les articles L. 5311-1, L. 5312-2, L. 5313-1 du code de la santé publique et le livre V bis du code précité ;

Vu l'inspection réalisée les 24 et 25 juin 2003 dans les locaux de la société Micro Chir Provence, situés 1 ter, avenue des Lonnes, à Châteaurenard par les inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

Vu les déclarations du gérant de la société Micro Chir Provence recueillies lors de l'inspection le 25 juin 2003 ;

Vu le retrait effectué par la société Micro Chir Provence en date du 27 juin 2003, en accord avec les services de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, du lot B30108 du dispositif médical dénommé « blépharostat de Kratz » de la référence B31050, des lots B30201 et B30105 du dispositif médical dénommé « canule d'infusion » de la référence B41060, du lot B30106 du dispositif médical dénommé « canule d'infusion » de la référence B41061, du lot B30107 du dispositif médical dénommé « canule d'infusion » de la référence B41064, suite aux déclarations du gérant de la société Micro Chir Provence relatives à l'absence d'intervention d'un organisme notifié pour évaluer l'obtention et le maintien de l'état stérile de ces dispositifs ;

Vu la lettre de demande de mise en conformité de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, suite à l'inspection des 24 et 25 juin 2003, adressée en date du 3 juillet 2003 au gérant de la société Micro Chir Provence, lui demandant notamment de présenter les documents relatifs aux procédures de certification de conformité prévues par les dispositions du livre V bis du code de la santé publique ;

Vu la documentation technique présentée par le gérant de la société Micro Chir Provence, au cours de la réunion qui s'est tenue à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le 21 juillet 2003 ;

Vu les déclarations du gérant de la société Micro Chir Provence et ses engagements pris, au cours de la réunion qui s'est tenue à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé le 21 juillet 2003, en réponse à la demande de mise en conformité ;

Considérant que le gérant de la société Micro Chir Provence a déclaré qu'aucune déclaration CE de conformité établie sur la base de documentations techniques n'existait, contrairement aux dispositions prévues par l'article R. 665-23 du code de la santé publique, pour les dispositifs médicaux dénommés « blépharostats de Kratz » et « canules d'infusion » mis sur le marché à l'état stérile par la société Micro Chir Provence ;

Considérant que la documentation technique présentée ne comporte pas, notamment, de liste des normes visées à l'article R. 665-13 du code de la santé publique appliquées entièrement ou partiellement et de description des solutions adoptées pour satisfaire aux exigences essentielles du livre V bis du code de la santé publique lorsque les normes n'ont pas été appliquées entièrement, et que, de ce fait, cette documentation technique est insuffisante au regard des exigences du point 3 de l'annexe VII, prévues par les dispositions de l'article R. 665-23 du code de la santé publique ;

Considérant, en conséquence, que la garantie de conformité de ces produits aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers mentionnées à l'article R. 665-12 du code de la santé publique ne peut être apportée ;

Considérant que le gérant de la société Micro Chir Provence a déclaré ne pas être en mesure de présenter de certificat CE de conformité limité à l'obtention et au maintien de l'état stérile justifiant l'accomplissement de la procédure visée à l'annexe V du livre V bis du code de la santé publique, délivré par un organisme notifié pour les dispositifs médicaux dénommés « blépharostats de Kratz » et « canules d'infusion » mis sur le marché à l'état stérile, contrairement aux dispositions prévues par l'article R. 665-23 renvoyant à l'annexe VII du livre V bis du code de la santé publique ;

Considérant qu'il a été déclaré qu'aucune validation initiale du cycle de stérilisation utilisé pour la stérilisation des dispositifs médicaux dénommés « blépharostats de Kratz » et « canules d'infusion » mis sur le marché à l'état stérile n'a été réalisée, la conformité au point 8.4 de l'annexe I du livre V bis du code de la santé publique relative aux exigences essentielles de santé et de sécurité applicables aux dispositifs médicaux précités ne peut être garantie ;

Considérant au vu de ce qui précède que la stérilité des dispositifs médicaux dénommés « blépharostats de Kratz » et « canules d'infusion » mis sur le marché à l'état stérile utilisés en chirurgie ophtalmique ne peut être garantie et que leur utilisation est susceptible de présenter un risque de contamination microbienne pour le patient ;

Considérant que les réponses fournies par le gérant de la société Micro Chir Provence, au cours de la réunion du 21 juillet 2003, n'ont apporté aucun élément permettant de garantir la conformité des dispositifs précités mis sur le marché à l'état stérile aux exigences essentielles de santé et de sécurité applicables aux dispositifs médicaux, contrairement aux dispositions prévues par l'article R. 665-7 renvoyant à l'annexe I du livre V bis du code de la santé publique ;

Considérant que le non-respect de la réglementation précitée en matière de fabrication et de stérilisation de ces dispositifs médicaux mis sur le marché à l'état stérile est susceptible de représenter un danger pour la santé publique, compte tenu du risque de contamination microbienne pour le patient en cas d'utilisation d'un de ces dispositifs médicaux,

Décide :

Article 1

La fabrication, 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 des dispositifs médicaux stériles dénommés « blépharostats de Kratz » et « canules d'infusion » utilisés dans la chirurgie

ophtalmique fabriqués par la société Micro Chir Provence sont suspendues jusqu'à leur mise en conformité au regard de la législation et de la réglementation susvisée.

Article 2

Le directeur de l'inspection et des établissements et le directeur de l'évaluation des dispositifs médicaux 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 14 août 2003.

P. Duneton

• Ephédra

Dossier traité en collaboration avec l'unité de pharmacovigilance et l'unité stupéfiants et psychotropes

L'éphédra ou Ma Huang est un arbuste de bord de mer qui contient de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine. La première est utilisée dans les médicaments pour traiter les asthmatiques et la deuxième dans les décongestionnants. L'éphédra est utilisée contre l'asthme, les allergies, les rhumes et la fièvre. Mais la plupart du temps, c'est comme énergisant qu'est utilisé l'éphédra, pour perdre du poids ou pour gagner de la masse musculaire.

Les produits à base de Ma Huang, proposés le plus souvent à des fins anorexigènes ou stimulantes, ne disposent pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Afssaps.

La consommation excessive d'éphédra peut entraîner une tachycardie augmentation ou une irrégularité des battements cardiaques. Les complications liées à ces effets peuvent causer des hémorragies cérébrales, des arythmies cardiaques voir des arrêts cardiaques.

Suite à la réalisation d'un document technique sur le danger de cette consommation réalisé par un CEIP (centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, d'une enquête officielle de pharmacovigilance ayant permis de colliger sept observations d'effets indésirables cardio-vasculaires et neurologiques liés à la prise de préparations contenant de l'éphédrine et à la survenue de deux cas français d'effets indésirables graves dont un décès, l'Afssaps a procédé à une mesure de police sanitaire.

Le directeur général de l'Afssaps a pris une mesure de police sanitaire « *portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières... contenant de l'éphédrine et de l'éphédra ou Ma Huang* » en date du 8 octobre 2003.

Cependant, cette décision ne vise pas explicitement les compléments alimentaires qui contiendraient de l'éphédra et le problème de l'accès possible à ces produits par correspondance, sur Internet ou dans les clubs sportifs reste d'actualité.

Toutefois, la décision précise que, compte-tenu de ses propriétés pharmacologiques, l'éphédra est un médicament par fonction. Ainsi, si l'Afssaps a connaissance de la mise sur le marché d'un produit contenant de l'éphédra, celui-ci serait qualifié de médicament et devrait être retiré du marché.

■ Cosmétovigilance

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

Elle comporte notamment :

- le signalement et l'enregistrement de tout effet indésirable,
- 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 complémentaires 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 depuis le printemps 2004 par le département de l'évaluation des produits cosmétiques de la Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et des biocides (DE2PCB). Auparavant, cette surveillance incombait à la direction des laboratoires et des contrôles (DLC)

• Mise en place de la cosmétovigilance

↳ Mise en place d'un système de cosmétovigilance national

Depuis sa création par la loi du 1^{er} juillet 1998, l'Afssaps a notamment pour mission d'assurer la mise en œuvre de la cosmétovigilance. Jusqu'à ce jour, il n'existait aucun système officiel de cosmétovigilance (absence de base réglementaire). La très récente loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (Journal Officiel du 11 août 2004) en prévoit le principe et les grandes lignes.

Extrait de la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et publiée au Journal Officiel du 11 août 2004

Article 139

I. - L'article L. 5131-9 du code de la santé publique devient l'article L. 5131-11.

II. - Après l'article L. 5131-8 du même code, il est rétabli un article L. 5131-9 ainsi rédigé :

"*Art. L. 5131-9. - I. – Pour l'application de présent article, on entend par effet indésirable grave, une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi d'un produit cosmétique chez l'homme ou résultant d'un mésusage qui, soit justifierait une*

hospitalisation, soit entraînerait une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale.

"Pour la mise en œuvre du système de cosmétovigilance, tout professionnel de santé, ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être dû à un produit cosmétique mentionné à l'article L. 5131-1 doit en faire la déclaration sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

" Ce professionnel déclare en outre les effets indésirables qui, bien que ne répondant pas à la définition mentionnée ci-dessus, lui paraissent revêtir un caractère de gravité justifiant une telle déclaration.

"Dans sa déclaration, le professionnel de santé précise notamment si l'effet indésirable résulte d'un mésusage.

"II. – Les fabricants, ou leurs représentants, ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués, ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un État non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ou les distributeurs, sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance.

"Cette obligation est réputée remplie par la mise en œuvre des dispositions de l'article L. 221-1-3 du code de la consommation. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est tenue informée par les autorités administratives compétentes mentionnées à l'article L. 221-1-3 du code de la consommation."

III. – Après le 5° de l'article L. 5131-11 du même code tel qu'il résulte du I, il est inséré un 6° et un 7° ainsi rédigés :

"6° Les modalités d'applications du I de l'article L. 5131-9 ;

"7° Les modalités d'application de l'article L. 5131-10 en ce qui concerne le contenu des informations demandées, les règles assurant le respect de leur confidentialité et le délai maximum de réponse."

IV. – Dans le deuxième alinéa de l'article L. 5131-6 du même code, la référence : "L. 5131-9" est remplacée par la référence : "L. 5131-11".

V. – Après l'article L. 5131-9 du même code, il est inséré un article L. 5131-10 ainsi rédigé :

"Art. L. 5131-10. – Les fabricants, ou leurs représentants, ou les personnes pour le compte desquels les produits cosmétiques sont fabriqués, ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un État non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen sont tenus, en cas de doute sérieux sur l'innocuité d'une ou plusieurs substances, de fournir au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé lorsqu'il leur en fait la demande motivée, la liste de leurs produits cosmétiques dans la composition desquels entrent une ou plusieurs substances désignées par lui ainsi que la quantité de ladite substance présente dans le produit. .

"L'agence prend toutes mesures pour protéger la confidentialité des informations qui lui sont transmises au titre de l'alinéa précédent."

Conformément aux nouvelles dispositions de la loi relative à la politique de santé publique, les professionnels de santé sont tenus de déclarer sans délai à l'Afssaps les effets indésirables graves définis à l'article L.5131-9-I, à savoir toute réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi chez l'homme ou lors d'un mésusage qui, soit justifierait une hospitalisation, soit entraînerait une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale.

En outre, ils déclarent à l'Afssaps les effets indésirables, qui bien que ne répondant pas à la définition mentionnée ci-dessus, leur paraissent revêtir un caractère de gravité justifiant une telle déclaration.

Les industriels sont responsables de la bonne innocuité de leurs produits et de ce fait de la gestion de leurs effets indésirables. S'ils ne sont pas soumis à une obligation de leurs effets indésirables à l'Afssaps, ils se doivent pourtant de participer au système national de cosmétovigilance au regard des nouvelles dispositions de la loi relative à la politique de santé publique. Cette obligation est réputée remplie dans le cadre de la mise en œuvre des dispositions de l'article L 221-1-3 du code de la consommation.

En pratique, aux termes de l'article L. 5131-6 du code de la santé publique (CSP), l'industriel tient à disposition de l'Afssaps, un dossier rassemblant les effets indésirables de ce produit cosmétique. L'article R. 5263-1 du CSP précise que ce dossier de sécurité doit comporter « *les données existantes en matière d'effets indésirables pour la santé humaine résultant de l'utilisation du produit cosmétique* ».

Les industriels doivent donc tenir à jour un registre des effets indésirables survenus avec leurs produits cosmétiques.

En outre, conformément aux nouvelles dispositions de la loi, ils auront obligation de déclarer à la DGCCRF, dans le cadre de l'article L 221-1-3 du code de la consommation, tout signalement contraire à l'obligation de sécurité du produit. Ces signalements seront ensuite transmis à l'Afssaps.

De plus, en cas de doute sérieux sur une ou plusieurs substances, les industriels sont tenus de transmettre à l'Afssaps sur sa demande, la liste des produits cosmétiques qui contiennent ces substances et leur concentration (article L. 5131-10).

Un décret précisera les modalités d'application des dispositions prévues.

Au cours de l'année 2003, le département de l'évaluation des produits cosmétiques a continué sa réflexion concernant la mise en place d'un système national de cosmétovigilance par le biais du groupe de travail "*sécurité d'emploi des produits cosmétiques*" en mettant en place une phase expérimentale de cosmétovigilance.

Cette phase expérimentale, constituée de plusieurs études pilotes, avait pour objectifs principaux de :

- Tester la fiche de notification élaborée par le groupe de travail auprès des professionnels de santé qui auront à l'utiliser (médecins et pharmaciens) ;
- Vérifier si les définitions élaborées par le groupe de travail sont adaptées aux effets indésirables observés et si elles permettent de les imputer ;
- Estimer le nombre d'effets indésirables avec des produits cosmétiques (études auprès des dermatologues, dentistes, pharmaciens, grand public) ;
- Évaluer le rôle d'acteurs autres que des médecins dans le système de recueil des effets indésirables (dentistes, pharmaciens et grand public)

Les résumés des protocoles des cinq premières études pilotes actuellement terminées et leurs résultats sont consultables dans le tableau ci-dessous :

ETUDE 1 :

Son objectif est double :

- Tester et valider la pertinence du contenu de la fiche de notification,
- Mettre en place une méthode d'imputabilité en se basant sur les effets indésirables déclarés.

Ont été sollicités les 90 dermatologues allergologues du REVIDAL, réseau informel de vigilance en dermato-allergologie et dépendant d'une association franco-belge suisse à but non lucratif.

Cette étude a été réalisée avec la fiche de notification élaborée en groupe de travail « sécurité d'emploi », avec transmission directe de ces fiches une fois complétées par les dermatologues du REVIDAL à l'Afssaps. Cette étude a été réalisée sur une période de trois mois : du 1^{er} septembre au 1^{er} décembre 2003.

Résultats : Les praticiens participants ont demandé à ce que la fiche de notification soit simplifiée afin d'être plus rapide à compléter.

Le département de l'évaluation des produits cosmétiques a reçu 50 fiches de notifications correspondant à 45 cas d'effets indésirables. Parmi ces 45 cas, 9 ont été considérés comme pouvant être graves (hospitalisation, intervention médicale urgente, invalidité professionnelle), ce qui justifie la mise en place d'un système d'alerte rapide pour ce type d'effets indésirables à l'Afssaps.

ETUDE 2 :

L'objectif de cette étude est d'estimer l'incidence des effets indésirables susceptibles d'être liés aux produits cosmétiques avec l'aide de réseaux de dermatologues, dermato-allergologues et allergologues dans deux départements, les Bouches-du-Rhône et la Loire.

Sont intervenus dans cette étude :

- CRPV de Saint-Etienne (environ 35 dermatologues et 10 allergologues).
- CRPV-CAP de Marseille (192 dermatologues et 48 allergologues).

Cette étude est réalisée avec une fiche de recueil très simplifiée. Ces fiches complétées sont transmises par les dermatologues participants aux CRPV de Marseille ou Saint-Etienne qui se sont ensuite chargés de les transmettre à l'Afssaps.

L'étude a porté sur la période du 1^{er} septembre au 1^{er} décembre 2003.

Résultats : un total de 34 effets indésirables exploitables a été notifié pour des praticiens participants non formés à la cosmétovigilance dont 5 pouvant être considérés comme graves et justifiant la mise en place d'un système d'alerte rapide.

ETUDE 3 :

Cette étude a deux objectifs :

- d'une part, préciser la place éventuelle du pharmacien d'officine dans le futur dispositif de cosmétovigilance ;
- d'autre part, recueillir l'avis des pharmaciens sur la fiche de notification établie par le groupe de travail « sécurité d'emploi des produits cosmétiques » (fiche testée dans l'étude 1).

50 pharmaciens ont été choisis aléatoirement parmi les 883 pharmaciens d'officine de la région Lorraine. Après envoi par l'Afssaps de la fiche de notification, une enquête téléphonique a été réalisée auprès de 50 pharmaciens par la coordination de toxicovigilance du NORDEST (CAP de Nancy), sur la base d'un questionnaire validé par le groupe de travail « sécurité d'emploi des produits cosmétiques ».

Cette étude a été réalisée du 1^{er} novembre au 31 décembre 2003.

Résultats : Les fiches de notifications reçues (4 au total) ont été correctement complétées. Cependant, il y a une demande pour simplifier au maximum la notification. Plus de 80 % des pharmaciens consultés se sentent concernés par la démarche de cosmétovigilance et souhaitent la pérenniser. Seul un signalement « au fil de l'eau », aussi simplifié que possible, est envisageable. Le nombre potentiel de notifications annuelles est élevé, sachant qu'un pharmacien se souvient avoir observé entre 1 et 3 effets indésirables dus à des produits cosmétiques par an.

ETUDE 4 :

Cette étude tend à évaluer la prévalence des effets indésirables dus aux produits cosmétiques au sein du grand public (type d'effets indésirables constatés, avec quels cosmétiques, conduite tenue...). 50 consommateurs ont été choisis aléatoirement parmi la population de la région Champagne Ardennes. Après envoi par l'Afssaps d'un courrier présentant les objectifs de l'étude aux 50 consommateurs, une enquête téléphonique sera réalisée auprès de ces consommateurs par la coordination de toxicovigilance du NORDEST (CAP de Nancy), sur la base d'un questionnaire validé par le groupe de travail « sécurité d'emploi des produits cosmétiques ». Cette étude prévue sur une période d'environ deux mois devrait se dérouler début juin à fin juillet 2004.

ETUDE 5 :

L'objectif de cette étude est d'évaluer le nombre d'effets indésirables spontanément notifiés à l'industrie par les dermatologues et allergologues dans deux départements, la Loire et les Bouches-du-Rhône. 11 industries cosmétiques adhérentes à la Fédération des Industries de la Parfumerie ont accepté de participer à cette étude. Cette étude s'est déroulée du 1^{er} septembre au 1er décembre 2003 en parallèle à l'étude 2 (cf. supra) avec une fiche de recueil similaire. Ces fiches complétées ont été transmises par les dermatologues participants aux industriels, qui se sont ensuite chargés de les transmettre à l'Afssaps.

Résultats : Deux fiches de notifications ont été reçues provenant de la même société, alors que 37 fiches de notifications ont été reçues dans le cadre de l'étude 2. Ceci montre tout l'intérêt des signalements des professionnels de santé directement à l'Afssaps.

Les études impliquant le grand public ainsi que les chirurgiens-dentistes sont actuellement en cours de réalisation.

Les résultats de ces premières études ont eu les conséquences suivantes :

- Démontrer l'intérêt de mettre en place un système officiel de cosmétovigilance basé sur la déclaration d'effets indésirables par les professionnels de santé à l'Afssaps ainsi que l'intérêt d'impliquer les industriels dans ce système en tant que responsable de l'innocuité des produits cosmétiques qu'ils mettent sur le marché.

Les nouvelles dispositions de la loi relative à la politique de santé publique parue au Journal Officiel du 11 août 2004 officialisent l'instauration de ce système national de cosmétovigilance.

- Valider la fiche de notification d'effets indésirables.

Cette nouvelle fiche de notification a été approuvée en commission de cosmétologie du 15 juin 2004.

Elle est actuellement consultable sur le site Internet de l'Afssaps dans le cadre de la publication du bulletin des vigilances n°22 de l'Afssaps.

Elle se compose de deux parties:

- une première partie qui offre la possibilité à toute personne le souhaitant (professionnels de santé ou particuliers) de faire une déclaration. Elle regroupe les informations essentielles à une première évaluation (identité du consommateur, description de l'effet indésirable, constat médical, nom complet du produit, nom du médecin ou du pharmacien) ;
- une seconde partie *au verso* de la fiche, réservée aux professionnels de santé ayant constaté l'effet indésirable. Cette partie permet d'obtenir des informations précises sur l'effet indésirable, le patient (antécédents médicaux, allergiques...) et l'enquête allergologie s'il y a lieu.

Par ailleurs, les notifications reçues ont permis, en concertation avec l'industrie cosmétique, de mettre en place une méthode d'imputabilité. Celle-ci est actuellement testée avec les effets indésirables reçus au département de l'évaluation des produits cosmétiques depuis janvier 2004.

[🔗 Identification des réactions indésirables](#)

Dans le cadre de la mise en place de la cosmétovigilance à l'Afssaps, le groupe de travail sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques s'est attaché à définir les effets indésirables aux produits cosmétiques pouvant provoquer des risques chez le consommateur et nécessitant d'être déclarées à l'Afssaps.

Les risques diffèrent surtout par leur fréquence de survenue.

Trois types de réactions indésirables peuvent être distingués :

- *les réactions locales immunologiques* (eczéma allergique de contact, urticaire de contact, photosensibilisation...) ou *non immunologiques* (dermite d'irritation, phototoxicité, comédogénèse, trouble de la pigmentation...);
- *les réactions à distance* : asthme, rhino-conjonctivite, urticaire ;
- *les réactions générales* : effets systémiques.

Les réactions non-immunologiques locales d'irritation et de phototoxicité sont les plus fréquentes. Ce sont aussi celles qui se gèrent le plus facilement au quotidien. Ces réactions dépendent le plus souvent des conditions d'utilisation du produit cosmétique. Les notifications d'effets indésirables liés à ces produits peuvent donc permettre d'adapter les conditions d'utilisation (mises en garde par exemple) pour réduire de manière significative le risque d'effet indésirable.

Les réactions immunologiques locales sont moins fréquentes que les réactions précédentes mais sont en général moins faciles à gérer au quotidien : elles entraînent une sensibilisation irréversible. Les tests allergologiques permettent de déterminer les ingrédients susceptibles d'être à l'origine de la réaction de sensibilisation et de prendre les mesures correctives nécessaires en cas de besoins (vigilance activée sur les produits contenant ces ingrédients, ajout de précautions d'emploi supplémentaires, demande de réglementation pour l'utilisation de ces ingrédients...).

Enfin, les réactions à distance ou générales entraînent des risques importants mais rares pour le consommateur.

↳ 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 lors des réunions plénières en 2002 et 2003, il a été discuté de 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 ;
- d'établir un système d'échange d'informations sur les effets indésirables entre les différents Etats membres ;
- d'établir des recommandations 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...).

Les délégations autrichienne, néerlandaise, espagnole, danoise, norvégienne et française se sont portées volontaires pour aider à la rédaction de ces recommandations. Elles se sont réunies à deux reprises (mars et octobre 2003) lors de réunions *ad hoc* afin de préparer un premier document de synthèse, et de réfléchir à la mise en place d'études pilotes de cosmétovigilance en Autriche, Danemark et Norvège. Les résultats de ces études pourront être disponibles début 2005.

• Huiles essentielles : création d'un groupe de travail

La directive 76/768/CE relative aux produits cosmétiques ne prévoit pas de réglementation spécifique pour les huiles essentielles. Cependant, certaines de ces huiles sont inscrites en annexe II de la directive¹², comme l'huile essentielle de *Juniperus Sabina*. En outre, le 7^{ème} amendement de cette directive publié en mars 2003, en cours de transposition en droit interne, introduit en annexe III de cette directive cosmétique¹³ 26 substances chimiques parfumantes considérées comme allergisantes qui devront faire l'objet, au delà d'un certain seuil¹⁴ d'une inscription de la dénomination en clair sur l'étiquetage en lieu et place du mot générique « parfum » prévu par la réglementation normalement pour les substances parfumantes.

Certaines huiles essentielles peuvent contenir naturellement certaines de ces 26 substances (comme par exemple : eugénol...). Il est cependant à noter que cette disposition fait l'objet de contestations, notamment au regard de ces huiles essentielles qui d'après certains industriels ne seraient pas des allergisants compte tenu de leur état naturel. Ainsi, l'Afssaps a été sollicité par la direction générale de la santé sur le sujet afin de vérifier la pertinence des arguments invoqués.

Compte tenu d'une présence de plus en plus fréquente de ces huiles dans les produits cosmétiques, de l'absence de réglementation spécifique et de la problématique soulevée par la disposition du 7^{ème} amendement, la commission de cosmétologie s'est montrée favorable à la mise en place d'un groupe de travail *ad hoc* sur l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles en cosmétologie.

Les objectifs de ce groupe, constitué d'experts et d'industriels, seraient, de mettre en place des recommandations pour le bon usage des huiles essentielles dans les produits cosmétiques en procédant notamment, le cas échéant, à l'établissement d'une liste de composants présentant des risques toxiques potentiels ou encore une activité pharmacologique incompatible avec l'usage cosmétique ainsi que les huiles essentielles qui peuvent les contenir.

• Produits utilisés pour le blanchiment des dents

Actuellement, la réglementation cosmétique prévoit une teneur limitée en eau oxygénée (H₂O₂) dans les produits d'hygiène buccale de 0.1% (présent ou dégagé), ce qui correspond à 0.28% de peroxyde de carbamide. Or, cette concentration n'est pas suffisante pour permettre le blanchiment des dents.

Suite à une volonté de réglementation par la Commission européenne de ces produits, et après évaluation de l'ensemble des données scientifiques de la littérature, la commission de cosmétologie

¹² Liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques

¹³ liste des substances qui ne peuvent être utilisées en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste.

¹⁴ 100 ppm pour les produits rincés et 10 ppm pour les produits non rincés

s'est prononcée favorablement pour une utilisation de peroxyde de carbamide dans les produits cosmétiques jusqu'à une concentration de 10% (soit 3.6% d'H₂O₂) sans restriction à l'usage professionnel. Les produits de blanchiment des dents qui en contiennent devront être accompagnés obligatoirement de recommandations préconisant d'une part la nécessité d'une visite chez un professionnel de santé avant toute utilisation et d'autre part les conditions et précautions d'utilisation vis-à-vis des usagers du tabac et d'alcools.

En revanche, la commission de cosmétologie a émis un avis défavorable concernant l'utilisation du peroxyde d'hydrogène à une concentration de 6% dans des strips compte tenu du risque de mésusage (risque d'ingestion de la forme strip) et des concentrations d'H₂O₂ supérieures à la limite des 3.6% préconisée. Il est nécessaire que de tels produits soient réservés à l'usage professionnel.

Ces avis ont été transmis au niveau européen où ils sont actuellement en cours de d'évaluation par le SCCNFP (comité scientifique européen des produits cosmétiques) afin d'aboutir à une proposition en annexe III de la directive cosmétique (liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions prévues).

- Proseptine

Dossier traité avec le département des alertes

La Proseptine est un solvant qui permet de dégraisser la peau avant la pose d'une électrode ou qui favorise le retrait d'un pansement.

Les autorités belges ont signalé, en février 2003, au département de l'évaluation des produits cosmétiques trois incidents (brûlures) chez trois nouveau-nés hospitalisés dans le même service de pédiatrie suite à l'application d'un produit dénommé « *Proseptine anti-adhésif* » destiné à nettoyer les traces d'adhésif sur la peau. Ces trois incidents ont eu lieu le même jour.

Le département de l'évaluation des produits cosmétiques a mené une enquête sur la sécurité d'emploi de ce produit auprès du responsable de la mise sur le marché. Celui-ci a confirmé la qualification de son produit comme produit cosmétique du fait de son utilisation comme produit d'hygiène, sans finalité thérapeutique, car destiné à décoller les sparadraps. En outre, suite à ces signalements, de nouvelles précautions d'emploi ont été ajoutées en mars 2003 sur l'emballage de ce produit comme « *ne pas utiliser chez le nourrisson de moins de 30 mois* », « *ne pas utiliser en même temps qu'un autre produit à application locale* », « *ne pas utiliser lors de la pose d'électrodes ou de bistouri électrique* », « *éviter le contact prolongé avec la peau* », « *ne pas utiliser sous pansement occlusif* ». En outre, il est bien indiqué qu'il faut respecter ces précautions d'emploi afin d'éviter des effets indésirables du type irritations et brûlures.

Suite à ces modifications sur l'emballage, et en accord avec les autorités belges, ce dossier a été classé.

En janvier 2004, l'unité des enquêtes spéciales signale lors du comité de coordination un autre cas de brûlures et d'érythème après l'application de Proseptine. Cette réaction a entraîné une prolongation d'hospitalisation.

Au total, quatre cas similaires ont été trouvés dans la base de données de pharmacovigilance auxquels s'ajoutent les trois cas identifiés en Belgique chez ces nourrissons.

Ces quatre cas ont été transmis au département de l'évaluation des produits cosmétiques pour évaluation et éventuellement suite à donner. Concernant sa qualification en tant que produit cosmétique, celle-ci a été confirmée lors par le groupe de travail « Qualification des produits de santé » de l'Afssaps.

Suite à l'évaluation des cas transmis par la pharmacovigilance, il ressort que :

- 3 cas relèveraient actuellement du mésusage si on se réfère aux nouvelles précautions d'emploi figurant sur l'emballage, à savoir, « *ne pas utiliser lors de la pose d'électrodes ou de bistouri électrique* », « *ne pas utiliser sous pansement occlusif* », « *ne pas utiliser en même temps qu'un autre produit à application locale* » et « *éviter le contact prolongé avec la peau* » ;
- 1 cas concerne la pharmacovigilance vétérinaire.

• Rétinoïdes et produits cosmétiques

La vitamine A (rétinol) et ses dérivés (rétinal et esters) sont largement présents dans les produits cosmétiques, excepté l'acide rétinoïque qui, quelle que soit sa concentration, est interdit dans les produits cosmétiques.

La vitamine A et ses dérivés sont utilisés dans des produits cosmétiques pour leurs propriétés « antirides » (accélération du métabolisme cellulaire), « régénératrices » (stimulation de la couche basale et de régularisation de la kératinisation) et « régulatrice pour les peaux à tendance acnéique » (inhibe la formation de comédons en limitant l'hyperkératinisation).

Cependant, compte tenu de la structure chimique de ces molécules et des risques connus liés à l'administration des rétinoïdes par voie orale, la commission de cosmétologie a été saisie en vue d'évaluer le risque éventuel lié à l'utilisation de la vitamine A et de ses dérivés dans ce type de produits.

Après examen des données de sécurité présentées par l'industrie, le risque tératogène des rétinoïdes par voie topique dans les conditions normales d'utilisation pourrait être écarté.

Mais, afin de garantir une bonne tolérance locale des produits contenant de la vitamine A et/ou ses dérivés ainsi que de confirmer l'absence de modification significative des taux endogènes en rétinoïdes, le groupe de travail sur les ingrédients cosmétiques serait favorable à la fixation de concentrations maximales d'utilisation.

Ces concentrations pourraient être fixées à 0.3% pour la vitamine A et à 1% pour ses dérivés. Les résultats d'une étude clinique mise en place par l'industrie seront disponibles fin 2004 et devraient permettre de confirmer ces concentrations.

Une inscription de la vitamine A et de ses dérivés à la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors de certaines conditions et restrictions prévues par la loi pourrait être proposée au niveau européen.

• Ethers 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 (CSHPF), 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.

Ces trois éthers de glycol ont été interdits à l'utilisation des produits cosmétiques (JO du 5 mai 2003) en raison de leur classement en catégorie 2 des substances cancérigènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction (CMR) listées par la directive 76/769/CEE.

➔ 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 DEGBE).

Enfin, des éthers de glycol (Butyl-glycols) se trouvent également dans les produits de nettoyage et de désinfection des dispositifs médicaux.

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.

La réflexion sur les éthers de glycol de la série E utilisés dans les produits cosmétiques a permis à la commission de cosmétologie de confirmer les limitations pour les concentrations autorisées en phénoxyéthanol et pour le butoxyéthanol de fixer des concentrations limites à ne pas dépasser dans les produits cosmétiques afin d'obtenir des marges de sécurité supérieures à 100.

En effet, les résultats des études de passage transcutané du butoxyéthanol (EGBE) et du phénoxyéthanol (EGPhE), ont été évalués une première fois en novembre 2002 par la commission de cosmétologie et plus récemment en mai 2003.

En conséquence, la concentration maximale autorisée dans les produits cosmétiques pour le phénoxyéthanol (EGPhE) est maintenue à 1%. Pour le butoxyéthanol (ou EGBE) la concentration maximale dans les teintures capillaires est de 1.3% pour les teintures avant application (coloration non oxydante) et 2.6% pour les teintures diluées au 1/2 avant application (coloration d'oxydation).

Ces valeurs sont compatibles avec une marge de sécurité supérieure à 100.

Le DEGEE (Ethoxydiglycol) et le DEGBE (Butoxydiglycol) sont utilisés respectivement comme solvant dans des crèmes pour le corps et le visage ou dans des colorations capillaires.

Des études complémentaires de pénétration cutanée et de toxicité chronique sont en cours d'évaluation par la Commission de cosmétovigilance afin de fixer les concentrations maximales pouvant être autorisées dans les produits cosmétiques.

■ Département des alertes

Une fonction de veille sanitaire est exercée sur la qualité des produits de santé. Le département des alertes 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 indésirables, défaut de conception, etc...).

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 2003, le département des alertes a pu présenter au Comité quelques exemples de retraits ou suspensions de lots et de produits qui sont intervenus, notamment :

- **Retrait de lots de DIPRIVAN® (propofol) 500mg/50ml, seringue pré-remplie**

Plusieurs cas de désolidarisation des ailettes en plastique du corps de la seringue lors de l'utilisation de DIPRIVAN® 500mg/50ml (1%) ont été signalés au laboratoire fabricant. Les ailettes servent à positionner la seringue dans le pousse seringue. Lorsque cette anomalie survient, les patients sont susceptibles de ne pas recevoir de DIPRIVAN® ou de ne recevoir qu'une dose réduite pouvant entraîner une anesthésie et/ou sédation insuffisante.

16 lots ont été concernés par le risque limité de survenue de cette anomalie : DIPRIVAN® 500mg/50mg (1%) seringues pré-remplies : BG337 – BG 338 – BH 739 – BH741 – BH860 – BH861 – BH862 – BJ038 – BJ040 – BJ208 – BJ210 – BJ 211 – BJ712 – BJ700 – BJ 701 – BJ702.

Dans un premier temps, le laboratoire a recommandé dans la mesure du possible d'utiliser les autres formes de propofol disponible (notamment les seringues pré-remplies de DIPRIVAN® 2%, 50 ml ou les flacons de propofol 1%, 50 ml).

De plus, en raison du risque de rupture de stock et comme cette anomalie peut être détectée très rapidement, les lots concernés par cette anomalie ont pu continuer à être utilisés à condition toutefois d'être particulièrement vigilant : l'utilisateur devait porter une attention toute particulière lors de l'utilisation de la seringue pré-remplie DIPRIVAN® 500mg/50ml (1%) et veiller à ce que le seringue et le pousse seringue restent assemblés à tout moment, tout en assurant une surveillance clinique accrue.

Dans un second temps, le laboratoire a procédé au rappel des lots : BG337, BG338, BH739, BH741 : péremption 06/2004, BH860, BH861, BH862, BJ038, BJ040, BJ208, BJ210, BJ211, BJ212, BJ700, BJ701 et BJ702 : péremption 07/2004, des seringues pré-remplies de DIPRIVAN® 500 mg/50ml (1%). Conjointement à cette mesure, le laboratoire a approvisionné le marché avec des lots conformes de seringues pré-remplies de DIPRIVAN® 500 mg/50ml (1%).

Voir notamment sur le site Internet de l'Afssaps, www.afssaps.sante.fr : 28 janvier 2003, Retrait de 16 lots de DIPRIVAN 500mg/50ml, émulsion injectable en seringue pré-remplie du laboratoire ASTRA ZENECA

- **PYLOSURYL® et atteintes rénales graves**

Dossier traité en collaboration avec les unités de pharmacovigilance et de veille toxicologique

Voir pages 70 et 101

- **Retrait de MEDROL® (méthylprednisolone)**

Des contrôles après libération du produit ont permis de détecter des moisissures sur certains lots de MEDROL® 16mg comprimés sécables.

L'enquête initiale n'a pas permis de révéler si l'infection provenait de la matière première ou de l'usine italienne d'où sont issus les lots retirés. Sur les 100 lots sur le marché, 14 lots seulement ont été retirés, selon une décision des autorités de santé italiennes.

Les lots concernés sont :

1MA29 - 1MA57 - 1MA59 - 1MA68 - 1MA71 - 1MA89 - 1MA93 - 1MA95 - 1MA98 - 1MB09 - 1MB13 - 1MB18 - 1MB19 - 1MB30

Une inspection a été menée et les suites des investigations ont permis aux laboratoires PHARMACIA de conclure que le développement des moisissures était dû à une activité de l'eau trop importante au sein des comprimés au vu de certains produits le composant (sucrose, amidon).

Les laboratoires PHARMACIA ont mis en œuvre une modification du procédé de fabrication consistant en une diminution de la limite de la perte à la dessiccation qui ne permettrait pas le développement des moisissures.

Ils ont également validé les conditions de stockage et d'expédition des comprimés en vrac de façon à s'assurer de l'absence de prise en eau à ce stade, les comprimés destinés au marché français étant fabriqués en Italie pour être conditionnés en France.

Voir sur le site Internet de l'Afssaps, www.afssaps.sante.fr : 22 juin 2003, retrait de 14 lots de Medrol 16mg comprimés sécables

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

Dossier traité en collaboration avec les unités pharmacovigilance et enquêtes spéciales

Voir page 31

• **Fiche de déclaration de défaut de qualité**

Le département des alertes a mis en place une fiche de signalement des défauts de qualité relatif aux médicaments. Cette fiche permet à toute personne constatant un défaut de qualité sur un médicament, susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique comme par exemple une contamination microbologique, une contamination par un corps étranger, une erreur d'étiquetage... de le déclarer en donnant toutes les informations nécessaires à la conduite d'une investigation.

A noter qu'il est impératif de garder les échantillons incriminés.

Voir sur le site Internet de l'Afssaps, www.afssaps.sante.fr : rubrique « informations et pratiques » sur lequel la fiche que doivent fournir les industriels suite à un signalement est également disponible.

Fiche de signalement à remplir par les professionnels de la santé

SIGNALLEMENT D'UN DÉFAUT QUALITÉ SUR UN MÉDICAMENT

Direction de l'inspection et des établissements Département des Alpes 147141, 30 Avenue France 13020 Saint-Denis-Croix
A télécopier au 01.86.87.39.22 (urgence Tél. : 01.86.87.39.43)

I. ÉMETTEUR DU SIGNALLEMENT Nom, prénom : _____ Fonction : _____ Service : _____ CHU : _____ Fax : _____ Adresse : _____	II. PERSONNE AYANT CONSTATÉ LE DÉFAUT Nom, prénom : _____ Fonction : _____ Service : _____ CHU : _____ Fax : _____ Adresse : _____
--	--

III. MÉDICAMENT CONCERNÉ (MÉDICAMENT)
 Nom commercial : _____
 Dosage, forme pharmaceutique : _____
 N° de lot(s) : _____ Date de péremption : _____
 Nom du laboratoire : _____
 Est-il périmé : oui non
 L'échantillon incriminé a-t-il consommé : oui non
 Si oui, coordonnées téléphoniques et nom du distributeur : _____

IV. DESCRIPTION PRÉCISE DE L'ACCIDENT DÉFAUT DE QUALITÉ
 Date de survenue : / /
 Détection du défaut : Avant Pendant Après administration du médicament au patient
 Description du défaut : nature, circonstances, fréquence, prise...
 Consequences cliniques sur le patient et/ou utilisateur : oui non
 Si oui, lesquelles : _____

Date : / / Signature : _____

Fiche produit à remplir par les industriels suite à un signalement de défaut de qualité sur un médicament

FICHE PRODUIT Département des Alpes - DE - AFSSAPS
Fax : 01.86.87.39.27

Dénomination commerciale, DCI	
Dosage, Forme, Présentation	

Egalité (litres) : oui non
 ATU : oui non
 AMM : oui non * si oui : N° AMM : _____
 Générique : oui non Traité : _____
 Type : chimique biologique innov. mutuelle

Excluant : Nom adresse : _____
 Pharmacie responsable (PR) : _____ Tél : _____
 Rue/line d'adresse : _____ Fax : _____

Lieu(s) de production : _____
 Lieu(s) de conditionnement : _____
 Lieu(s) de contrôle : _____
 Lieu de fabrication (1) : _____
 Nom et Tél. de respSM de la fabrication : _____
 Lieu de l'échantillon(s) : _____

Lit SM		
Date de péremption		
Dates de distribution : début-fin		
Date de fabrication		
Taille du lot		
Motifs de réclamation (s) mentionnés et commentaires et/ou autres		
Possibilité de récupérer le lot (2)		
Exportation (pays)		
Distributeur (3)		
Echantillons multiples		
Essais cliniques		

Risques de rupture : oui non Substitution possible : oui non
 *SM Responsable (nom et fonction, adresse de risque, numéro prioritaire) : **sur un contact assuré**
 Visa du PR : _____

1 lieu de fabrication des médicaments destinés à l'usage humain
 2 lieu de fabrication et distribution
 3 Officier responsable (OR) Département France - Nom, adresse et autres détails voir : formulaire de DCI - 06

- Proseptine

Dossier traité avec le département de l'évaluation des produits cosmétiques

Voir page 49

- Alerte : 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

Dossier traité en collaboration avec l'unité de matériovigilance

Voir page 65

■ Hémovigilance

Depuis la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de la santé publique, l'hémovigilance est désormais définie comme "L'hémovigilance est définie comme un **"ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles en vue d'en prévenir l'apparition, ainsi que les informations sur les incidents graves ou inattendus survenus chez les donneurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs."** (nouvel article L. 1221-13 du code de la santé publique issu de l'article 116 de la loi de santé publique).

La récente loi du 9 août 2004 a élargi le champ de compétence de l'hémovigilance en intégrant désormais les donneurs.

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 susmentionnés ; 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.

Au niveau national, l'Afssaps 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 peut s'appuyer efficacement en premier lieu sur l'EFS qui constitue un partenaire privilégié.

Elle s'appuie également sur un échelon régional composé de 27 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, dont :

- Accident ABO

Un accident survenu au début de l'année 2003 ayant entraîné le décès du patient est venu malheureusement rappeler que ce risque est toujours bien réel.

L'analyse de cet incident a montré que les défaillances sont multiples, impliquant plusieurs étapes du processus et plusieurs personnes, allant du groupage du malade jusqu'à la pose de la transfusion, en

passant par l'attribution du produit, le transport, la réception dans le service de soins et la vérification des identifications. Le réseau d'hémovigilance a par ailleurs été sensibilisé à la détection et l'analyse des erreurs d'attribution y compris en l'absence de conséquences pour le patient.

Ces incidents sont analysés régulièrement et une actualisation de la réglementation sur la réalisation du contrôle ultime au lit du patient a été publiée en décembre 2003. L'analyse des erreurs d'attribution sera poursuivie par un groupe de travail multidisciplinaire permettant l'amélioration des moyens de prévention.

A noter, qu'au cours de l'année, plusieurs autres accidents par incompatibilité ABO ont été signalés : il convient donc d'être particulièrement vigilant.

• Virus West Nile

Le virus du West Nile (WNV) est un virus de la famille de la dengue et de la fièvre jaune. Il s'agit d'un virus enveloppé qui est détruit par les procédés de fabrication mis en œuvre par les différents fabricants de médicaments dérivés du sang. Il est véhiculé par le moustique et une souche virulente de ce virus est responsable aux Etats-Unis et au Canada d'épidémies saisonnières (été).

Aux Etats-Unis, en 2003, plus de 9000 cas humains d'infections dues au Virus West Nile ont été reportés, dont 264 décès. Aux Etats-Unis, de rares cas de transmission par les produits sanguins transfusionnels et les greffons ont été signalés.

A la suite de la survenue, en France dans la région du Var, en octobre 2003 de cas humains d'encéphalites dus à une contamination par le Virus West Nile, des mesures préventives d'exclusion du don de sang ont été mises en place le 13 octobre 2003. Ont été concernés les départements du Var, des Bouches-du-Rhône, du Gard et de l'Hérault avec exclusion temporaire des donneurs présentant ou ayant présenté des signes cliniques, pour une durée de soit 28 jours après le début des signes évocateurs, soit 14 jours après la fin des signes cliniques. Ces mesures ont été ultérieurement limitées au seul département du Var à la suite d'informations complémentaires recueillies par l'InVS et l'EFS.

Un groupe d'experts et de représentants de l'Afssa, de l'InVs, de l'EFS, de l'EFG a été mis en place par l'Afssaps pour gérer le risque de transmission du Virus West Nile par la transfusion et la greffe. Une stratégie d'action au regard du risque de transmission du Virus West Nile pour 2004 a été proposée. Les mesures de prévention proposées pour l'été 2004 ne diffèrent pas de celles mises en place en 2003. Elles portent essentiellement sur des mesures d'exclusion des donneurs, tout en assurant une veille sanitaire spécifique autour de l'apparition de cas cliniques évocateur d'une infection

par le virus West Nile. Le groupe d'experts a également pris en considération la technique de dépistage génomique viral et sa possible utilisation en cas de crise. En cas d'alerte par l'InVS, une cellule de crise impliquant les acteurs concernés sera activée par la DGS et la DGAL pour décider des mesures à prendre.

Il n'existe actuellement ni traitement efficace, ni vaccin contre le Virus West Nile.

- Erreur d'étiquetage

Un incident transfusionnel de grade 0 (dysfonctionnement isolé, sans manifestation clinique ou biologique) a été signalé à l'Afssaps. Un produit issu d'un don positif au marqueur HTLV a été étiqueté et transfusé sous la forme d'un concentré de globules rouges distribué à J+19 après prélèvement et déleucocyté. Le receveur n'a cependant pas présenté de signe. En effet, l'HTLV a une durée de vie inférieure à 15 jours et est normalement présent dans les leucocytes.

Après enquête, l'erreur de marquage provient d'un mauvais paramétrage du logiciel informatique assurant l'étiquetage des poches de sang. Cette erreur a été décelée lors d'une deuxième procédure de contrôle sur le lot. Le logiciel a été reparamétré.

- Décès suite à l'arrivée tardive de produits sanguins labiles

Une patiente est décédée après l'accouchement suite à une hémorragie. Les produits sanguins labiles sont arrivés à la clinique 5 minutes après le décès. Ce dysfonctionnement ayant entraîné la mort d'une patiente met l'accent sur le problème de l'accès aux produits sanguins d'une maternité : le délai maximum ne doit pas excéder 30 minutes. Si l'établissement de santé se trouve trop loin du dépôt de sang, il doit pouvoir disposer sur place d'un stock de produits.

- Transfusion autologue péri-opératoire (TAPO)

La transfusion autologue péri opératoire TAPO, est une technique de transfusion autologue qui consiste à récupérer les pertes sanguines du champ opératoire afin de les réinjecter au patient dans un délai ne dépassant pas les 6 heures après l'intervention.

Le décès d'un patient par embolie gazeuse lors d'une TAPO a été signalé courant 2003. L'accident serait imputable à une erreur humaine : l'oubli du filtre de dégazage au cours du montage du dispositif. Ce type d'accident est décrit, trois cas ont été recensés à New York.

Des échanges sont en cours avec le Ministère de la santé sur le statut des TAPO afin de savoir si cette technique relève du champ de compétence de l'Afssaps. En effet, la nature et le régime juridique

de la transfusion autologue péri opératoire (TAPO) est difficile à définir. La TAPO ne semble ni être un produit de santé, ni une pratique médicale.

Les résultats de l'enquête réalisée auprès des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) montrent qu'elle est perçue d'avantage comme une pratique médicale.

Toutefois, lors de ces divers entretiens, il a pu être constaté que la TAPO est proche d'un produit sanguin. Il s'agit donc de reconnaître officiellement cette pratique pour faciliter et uniformiser la transmission des événements indésirables actuellement déclarés à l'hémovigilance ou à la matériovigilance, mais aussi de préciser des règles de bonnes pratiques des mesures d'analyse avec certains aspects de la problématique de la sécurité transfusionnelle en transfusion homologuée.

La demande des anesthésistes auprès de l'Afssaps au sujet de cette technique est très forte, la TAPO représente environ un tiers des actes transfusionnels.

La DGS a demandé, fin 2003, à l'Afssaps et à l'ANAES de se rapprocher afin d'établir des recommandations à ce sujet.

- Réévaluation des cartes de contrôle ultime au lit du malade (CULM)

Dossier traité en collaboration avec l'unité de réactovigilance

L'Afssaps a procédé à la réévaluation de la qualité technique et de la présentation des cartes de contrôle ultime au lit du malade (CULM) en raison de leur utilisation par des médecins ou des infirmières lors de la réalisation du contrôle pré-transfusionnel. Celui-ci, indispensable avant toute transfusion, participe à la sécurité transfusionnelle. Effectivement, ce CULM a pour objectif de vérifier l'identité du receveur et de vérifier la compatibilité entre les données immuno-hématologiques du receveur et celles de la poche sanguine à transfuser.

Suite à cette réévaluation, certains fabricants ont décidé de ne plus commercialiser leurs dispositifs. Dans une lettre d'information destinée aux utilisateurs, l'Afssaps a précisé les dispositifs actuellement disponibles.

Document consultable sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr / sécurité sanitaire et alerte.

- Hémolyse et stockage des produits sanguins labiles

Un incident transfusionnel avec hémolyse a été rapporté à l'unité d'hémovigilance à la suite de la transfusion d'un concentré de globules rouges à un nouveau-né. L'enquête réalisée par les correspondants d'hémovigilance a permis de constater que le produit sanguin avait été distribué par

l'établissement de transfusion sanguine pour un autre enfant 40 jours auparavant et conservé dans le réfrigérateur du service pédiatrie. Ce concentré de globules rouges a de plus été utilisé trois jours après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. Le réfrigérateur du service utilisé pour conserver le produit n'était équipé ni de système d'enregistrement de la température, ni de système d'alarme alors qu'il existe dans l'établissement de soins un dépôt de sang organisé et autorisé. Cette transfusion a été réalisée sans vérification de l'étiquette du produit lors de l'utilisation et sans respecter les règles d'attribution : le concentré de globules rouges a été transfusé à un autre patient que celui initialement prévu. Cet incident a été à l'origine d'une hémolyse chez un nouveau-né dont l'évolution a été fort heureusement favorable et sans séquelle.

Cet incident caricatural, mais malheureusement non exceptionnel, souligne que le stockage « sauvage » des produits sanguins labiles dans les services de soins expose au risque de mauvaise conservation et d'altération des PSL (risque infectieux et hémolyse) et favorise également les erreurs d'attribution.

L'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles distribués doit être immédiate ou réalisée au plus tard dans les six heures qui suivent la distribution (arrêté du 10 septembre 2003, Bonnes pratiques de distribution).

Cette utilisation est désormais précisée dans la circulaire DGS/DHOS/Afssaps N°03/582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel.

- Dispositif médical PALL

Dossier traité en collaboration avec l'unité de matériovigilance

Voir page 64

■ Matériovigilance

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 médicaux¹⁵, après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non.

Le système national de matériovigilance français comprend un échelon national et un échelon local :

→ A l'échelon national :

- l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- la Commission nationale de matériovigilance et ses neuf sous-commissions techniques.

→ A l'échelon local :

- les correspondants locaux de matériovigilance et les personnes ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident.

Au cours de l'année 2003, un département des vigilances a été créé au sein de la DEDIM. Il regroupe l'unité de matériovigilance équipements (UMVEC), l'unité de matériovigilance implants-consommables (UMVIC), l'unité de réactovigilance (UR) et une unité transversale en charge de l'enregistrement des signalements et du développement d'un retour d'information en vigilance (UGSV).

Le département des vigilances de la DEDIM a présenté lors des comités de coordination des vigilances certains cas particulièrement marquants parmi les incidents ou risques d'incidents signalés au cours de l'année 2003.

• Pompes à Insuline PARADIGM modèle 511

La société Medtronic a informé l'Agence d'une modification des recommandations d'utilisation dans l'eau des pompes à insuline Paradigm. Il a été observé au cours de l'été 2003 une augmentation de la fréquence de survenue d'arrêts de pompes Paradigm, sans alarme dus à une infiltration d'eau dans la pompe. L'infiltration d'eau peut provoquer l'interruption de l'administration d'insuline chez le patient ; celle-ci est visible car l'écran de la pompe devient vide.

Tous les patients équipés d'une pompe à insuline Paradigm modèle 511 ont été informés par un courrier de la société Medtronic le 17 septembre qu'ils ne devaient pas immerger leur pompe dans

l'eau pour nager ou pour toute autre activité aquatique contrairement à ce qu'il était indiqué dans le manuel technique. Cette information a également été diffusée auprès des médecins prescripteurs.

• Stylo à Insuline

Une étude rétrospective (octobre 1999 – septembre 2000) a été conduite dans les hôpitaux du réseau Gères (Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux) sur la comparaison du risque d'exposition au sang lié aux stylos injecteurs et aux seringues. Elle montre que la fréquence des piqûres, rapportée au nombre de dispositifs délivrés, apparaît plus de 5 fois supérieure pour les stylos injecteurs, comparée à celle des seringues standard.

Bien qu'il n'y ait pas eu d'incident rapporté, les auteurs de cette étude signalent également, un risque de contamination entre patients en cas de partage accidentelle d'un stylo pour plusieurs patients ou par l'intermédiaire d'un instrument de désadaptation d'aiguille non décontaminé.

Actuellement, deux types de stylos injecteurs sont disponibles : des stylos rechargeables qui sont des dispositifs médicaux marqués CE et des stylos multidoses jetables préremplis ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) et étant agréés aux collectivités. Les incidents répertoriés se sont produits avec ces deux types de stylos injecteurs.

Ces stylos injecteurs sont conçus pour une utilisation individuelle par le patient dans le cadre de l'auto-administration sous-cutanée d'un médicament. Cependant, ils ont été introduits dans les services de soins des établissements de santé remplaçant ainsi progressivement l'usage des seringues, mais engendrant les deux risques précédemment identifiés.

Un projet de recommandations d'utilisation de ces dispositifs médicaux a été transmis à l'InVS qui y a ajouté les résultats de la surveillance des AES effectuée par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) et a approuvé ce projet. Ces recommandations devraient donc être diffusées très prochainement.

• Lits électriques à hauteur variable : piégeage des patients

Les lits médicaux électriques à hauteur variable ont fait l'objet, le 25 février 2003, d'une information concernant des piégeages de personnes sous le lit suite au dédénement involontaire d'un mouvement de descente du lit par action sur la pédale de commande de hauteur variable.

Depuis, et malgré cette information, 12 nouveaux signalements d'incidents rapportant un dédénement involontaire d'un mouvement du lit électrique par action sur la pédale de commande

¹⁵ définis à l'article L.5211-1 du code de la santé publique

de hauteur variable ont été signalés à l'Afssaps. Plusieurs de ces nouveaux incidents ont eu des conséquences graves, notamment trois qui ont entraîné le décès du patient.

Après avis de la Commission nationale de matériovigilance, l'Afssaps a demandé au premier trimestre 2004, afin de faire cesser le risque, que la fonction commande au pied de hauteur variable soit inactivée sur tous les lits électriques du parc installé. Compte tenu de l'étendue du parc, la mise en œuvre de cette mesure nécessite que les établissements utilisateurs et les fournisseurs mettent en place une collaboration efficace.

En effet, la pédale de hauteur variable est une option qui s'est répandue rapidement en France alors que son existence génère un risque grave qui n'est pas acceptable au regard de son utilité discutable, la fonction hauteur variable du lit étant par ailleurs accessible par l'intermédiaire de la télécommande. Enfin, il est possible d'inactiver la fonction de commande au pied de hauteur variable et certains établissements de santé ont déjà engagé cette action en collaboration avec les fabricants.

Chaque fabricant a donc adressé aux établissements concernés les protocoles d'inactivation des pédales de hauteur variable qui seront également disponibles sur le site Internet de l'Afssaps. Chaque établissement va procéder ou faire procéder à l'inactivation de ces pédales suivant le protocole établi par le fabricant et mettre en place une traçabilité de cette opération.

Voir sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr Rubrique sécurité sanitaire et vigilances / informations Recommandations d'utilisation / les alertes sanitaires / 26 / 02 / 2003 informations sur les lits médicaux à hauteur variable dispositif médical-RECO 03/01.

• Dispositif médical PALL

Dossier traité en collaboration avec l'unité d'hémovigilance

L'unité de matériovigilance a été informée d'un rappel par la société Pall de 5 lots de 2 références de dispositifs de déleucocytation connectable (filtration plaquettaire) à la suite de la détection d'une fuite lors d'un contrôle qualité après stérilisation en usine. Ce rappel concernait 6 EFS, leur principal problème étant la recherche de solutions alternatives en attendant la livraison de lots Pall conformes.

En parallèle, l'ensemble du réseau d'hémovigilance a été prévenu, au cas où des patients auraient déjà été transfusés avec des plaquettes fabriquées à partir de dispositifs défectueux.

Tous les EFS ayant finalement réussi à s'approvisionner soit chez Pall avec des dispositifs conformes, soit chez un autre fabricant, aucun dispositif visé par le rappel n'a été utilisé après la date du rappel. Par ailleurs, aucun signalement n'est remonté.

Pall a dûruré le rappel et a mis en place des actions correctives afin d'éviter que ce type d'incident ne se reproduise.

- **Alerte** : 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

Dossier traité en collaboration avec le département des alertes

Une déclaration émanant de la TGA (Therapeutic Goods Administration, Regulating Australia's medicines, medical devices, blood, tissues and chemicals), 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. Un 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, l'Afssaps a demandé au fabricant de démonter toutes les pièces qui lui seront retournées afin de déceler une éventuelle présence de sang.

[Voir sur le site Internet : retraits/suspensions de lots 05/12/02 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](#)

- Bronchoscopes Pentax

Six cas de contamination de bronchoscopes Pentax par des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et/ou *Maltophilia* ont été signalés à l'Afssaps, entre le 18 juin et le 06 août 2003.

L'expertise bactériologique réalisée sur ces bronchoscopes par un laboratoire indépendant et l'analyse conduite par les experts de l'Afssaps ont permis d'identifier d'une part des non-conformités aux recommandations sur les procédures de nettoyage décontamination, et d'autre part un défaut de conception du dispositif au niveau de l'entrée du canal opérateur.

Le 17 septembre 2003, la société Pentax a informé les centres utilisateurs de la mise en œuvre d'une modification technique au niveau de la pièce d'entrée du canal opérateur des dispositifs concernés.

Parallèlement, l'Agence a rappelé aux utilisateurs l'importance du respect des bonnes pratiques de désinfection, notamment dans les services utilisant occasionnellement des dispositifs d'endoscopie, et leur a demandé de procéder à des contrôles bactériologiques des endoscopes avant la mise en œuvre de cette modification.

En janvier 2004, 17 prélèvements positifs ont été signalés à l'Afssaps par 10 établissements de santé. Les bronchoscopes concernés sont en cours d'expertise par un laboratoire indépendant.

159 des 472 établissements de santé concernés ont contacté Pentax afin de procéder à la modification des endoscopes dont les prélèvements se sont avérés négatifs (408 dispositifs). 240 de ces endoscopes ont déjà été modifiés par la société Pentax.

Ces données ont été communiquées à tous les établissements de santé le 6 janvier 2004 par l'Afssaps qui leur a également rappelé la nécessité de prendre contact rapidement avec Pentax afin que la modification des endoscopes puisse se poursuivre dans les meilleurs délais.

■ 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 CRPV, répartis sur l'ensemble du territoire national situés dans des structures hospitalières. Les différents CRPV transmettent les effets indésirables à l'Afssaps qui coordonne l'ensemble du système. Les industriels quant à eux 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.

Le début de l'année 2004 a vu la parution du nouveau décret de pharmacovigilance (29 janvier 2004) qui modifie celui du 13 mars 1995. Ce décret s'inscrit dans la transposition en droit français des dispositions concernant la pharmacovigilance de la directive 2001/83 CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatifs aux médicaments à usage humain et a été publié au Journal officiel (J.O n° 26 du 31 janvier 2004 page 2239).

Sans être exhaustif, ce nouveau décret :

- précise la définition de la pharmacovigilance (article R. 5144-2 du code de la santé publique) ;
- complète les notions d'effet indésirable, effet indésirable grave et effet indésirable inattendu ;
- introduit deux nouvelles définitions : celles d'abus de médicaments et études sur la sécurité d'emploi menées après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ;
- élargit la composition de la commission nationale de pharmacovigilance en induant deux nouveaux membres de droit et un nouveau membre nommé ;
- harmonise pour les exploitants les modalités de déclaration des données de pharmacovigilance aux autorités compétentes quelles que soient les modalités d'enregistrement des médicaments (nationales ou européennes – reconnaissance mutuelle ou procédure centralisée –) ;
- oblige l'entreprise exploitant un médicament ou produit d'informer le directeur général de l'Afssaps d'une part de toute action de suspension et de commercialisation d'un médicament ou retrait de lot qu'il a engagé ainsi que de la teneur et modalités de diffusion des messages de communication et d'autre part de toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout

pays dans lequel le produit ou médicament est mis sur le marché ainsi que toute autre information nouvelle pouvant influencer l'évaluation des bénéfices et des risques.

Et surtout, ce décret prévoit désormais que le directeur général de l'Afssaps pourra par décision motivée, en indiquant les voies et délais de recours, modifier d'office une autorisation de mise sur le marché. Sauf cas d'urgence, cette décision ne pourra intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été invité à fournir ses explications. Cette décision pourra intervenir notamment quand il apparaît, en particulier à la suite de l'évaluation des données mentionnées à l'article R. 5144-2, que la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi.

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

- ETHYOL® (amifostine)

Cette spécialité pharmaceutique est utilisée en cancérologie :

- *d'une part en chimiothérapie :*

→ Prévention du risque de neutropénie et de ses conséquences (en particulier les infections) dues à l'utilisation en combinée de cyclophosphamide et de cisplatine chez des patientes atteintes de carcinome ovarien avancé (FIGO stade III ou IV),

→ Prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine et des traitements contenant du cisplatine, lorsque les doses unitaires de celui-ci sont comprises entre 60 et 120 mg/m², en association à des mesures d'hydratation adéquates chez les patients présentant des tumeurs solides avancées non germinales ;

- *d'autre part en radiothérapie :*

→ Prévention des xérostomies aiguës et tardives dans les cancers ORL, en association avec une radiothérapie fractionnée standard.

Depuis 1994, date de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché en Europe, environ 128 000 patients ont reçu ETHYOL® en Europe et à travers le monde, dont environ 32 000 patients dans le cadre de la radioprotection.

Au cours des deux dernières années, une augmentation du nombre de réactions cutanées rapportées avec ETHYOL® a été observée parallèlement à l'augmentation de son utilisation, notamment en radiothérapie.

Un total de 35 cas (dont 24 cas en radiothérapie) de réactions cutanées sévères a été rapporté à travers le monde depuis la commercialisation ETHYOL®, induisant des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de toxidermie et de rash bulleux.

Quatre de ces cas ont été d'évolution fatale.

En raison de ces nombreux effets indésirables cutanés graves, le dossier ETHYOL[®] a été examiné par un Comité d'experts réunissant des oncologues, des radiothérapeutes et des dermatologues qui a considéré que la balance bénéfique/risque demeurerait favorable.

Ce Comité d'experts recommande une évaluation du patient sur le plan cutané avant que chaque administration d'ETHYOL[®] ne soit réalisée en portant une attention particulière à la survenue de :

- tout rash apparaissant au niveau des lèvres ou d'une muqueuse et ne pouvant être attribué à une autre étiologie (par exemple mucites radio-induites, herpès simples etc.),
- lésions érythémateuses, œdémateuses ou bulleuses de la paume des mains ou de la plante des pieds et/ou autres réactions cutanées du tronc (face antérieure, face postérieure, abdomen),
- réactions cutanées associées à une fièvre ou tout autre signe général.

En cas de réactions cutanées apparaissant à distance du site d'injection ou en dehors du territoire irradié, et sans étiologie connue, l'administration d'ETHYOL[®] doit être suspendue, et une consultation dermatologique ainsi qu'une biopsie doivent être envisagées.

ETHYOL[®] doit être arrêté définitivement devant toute réaction cutanée considérée comme étant un érythème polymorphe, une nécrolyse épidermique toxique, un syndrome de Stevens-Johnson, ou une dermatite exfoliative, et devant toute réaction cutanée associée à une fièvre ou tout autre signe général ne pouvant être attribuée à une autre étiologie.

• IRESSA

L'Iressa est un anticancéreux, inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur de l'EGF (epidermal growth factor) disponible en France dans le cadre d'essais cliniques et d'ATU nominatives. Le dossier d'autorisation de mise sur le marché a été déposé au niveau européen pour le traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules inopérables ou en rechute.

Une lettre a été adressée en décembre 2002 aux investigateurs les informant de la notification de pneumopathies interstitielles sous Iressa avec une évolution fatale dans 40% des cas, la majorité notifiée au Japon (seul pays où le produit est actuellement commercialisé).

L'estimation actuelle de l'incidence est de 2% au Japon, 0,3% dans le reste du monde et de 1% au total.

Une systématisation de la surveillance pulmonaire des patients en vue, d'une part d'un diagnostic étiologique et d'autre part d'un diagnostic de pneumopathie interstitielle a été recommandée par l'Afssaps.

• PILOSURYL® (piloselle, *phyllanthus*) et atteintes rénales graves

Dossier traité en collaboration avec le département des alertes et l'unité de veille toxicologique

PILOSURYL® solution buvable (extrait hydroalcoolique de piloselle, extrait aqueux de *Phyllanthus niruri*) est un médicament de phytothérapie « *traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau* ». Il est commercialisé depuis 1962.

En mars 2003, le signalement d'un deuxième cas d'atteinte rénale grave associé à des troubles neurologiques a conduit le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, à prendre les mesures suivantes :

- éliminer le TRANSCUTOL® (éther monoéthylique de diéthylène glycol) de la formulation du PILOSURYL®, cet excipient étant mis en cause dans la survenue des cas graves d'atteintes rénale et neurologique, observés dans un contexte de surdosage de ce médicament ;
- l'introduction, dans l'attente de cette formulation, d'un feuillet d'information dans les boîtes de PILOSURYL® incitant les patients à ne pas dépasser les doses recommandées ;
- l'envoi d'une lettre aux pharmaciens afin de les informer de l'introduction de ce feuillet (envoi effectif le 8 avril 2003).

Entre mai 2002 et juin 2003, trois cas d'atteinte rénale grave et de coma après la prise de PILOSURYL® ont été déclarés à l'Afssaps. Dans ces 3 cas, la notion d'une prise excessive de PILOSURYL® a été retrouvée.

Devant la notification d'un troisième cas d'atteinte rénale grave en juin 2003, malgré l'information délivrée aux patients et aux pharmaciens, l'Afssaps a décidé de suspendre l'Autorisation de Mise sur le Marché de la spécialité PILOSURYL®, dans l'attente d'un changement de formulation, et de rappeler l'ensemble des lots disponibles sur le marché.

Cette mesure est effective depuis le 26 juin 2003.

Toutefois, malgré le retrait du marché du PILOSURYL® en juin 2003, un nouveau cas d'insuffisance rénale grave accompagné de perte de conscience a été signalé à l'Afssaps en août 2003 chez un patient ayant pris du PILOSURYL® en automédication pour améliorer sa diurèse, ce médicament lui ayant été prescrit avant la suspension. Un nouveau communiqué a été diffusé le 3 septembre 2003 pour rappeler les problèmes de pharmacovigilance observés avec le PILOSURYL®, sa suspension d'AMM et la nécessité pour les patients encore éventuellement traités d'arrêter la prise de ce médicament. Une lettre d'information a également été adressée aux professionnels de santé concernés (médecins généralistes, pharmaciens).

Une enquête de pharmacovigilance chargée de faire le point sur les autres spécialités destinées à la voie orale et contenant du TRANSCUTOL® a été mise en place à la fin de l'année 2003. Les résultats de cette enquête ont été examinés lors de la Commission nationale de pharmacovigilance de janvier 2004. Ils ont conduit à la suspension d'AMM d'un autre médicament, l'UROSIPHON®, renfermant des

doses de TRANSCUTOL® comparables à celles contenues dans le PILOSURYL®, bien qu'aucun cas d'atteinte rénale et/ou neurologique n'ait été rapporté avec cette spécialité. Cette mesure a fait l'objet d'une information diffusée sur le site de l'Afssaps le 26 janvier 2004.

- NOVONORM® (répaglinide)

Le répaglinide est un hypoglycémiant oral indiqué dans le traitement du diabète de type 2 ou diabète sucré non insulino-dépendant (DNID). Une étude de pharmacocinétique a établi un risque d'interaction entre le répaglinide et le gemfibrozil (agent hypolipémiant) et de ce fait un risque de potentialisation et de prolongation significative de l'effet pharmacodynamique hypoglycémiant du répaglinide. Une mesure de restriction urgente a été prise afin de contre-indiquer l'association répaglinide et gemfibrozil.

- Pergolide : modification de l'information

Suite à l'alerte d'une publication américaine, mettant en lumière chez des patients traités par cet antiparkinsonien le risque de valvulopathie cardiaque, une mise en garde a été rédigée afin d'informer sur cet effet indésirable grave potentiel même si au vu de cette publication les cas ne sont pas toujours documentés et que cet effet indésirable reste exceptionnel.

Cet effet s'inscrit probablement dans le cadre des fibroses (péritonéale, pleuropulmonaire, voire cardiaque) décrites pour les autres dérivés de l'ergot de seigle.

Deux nouveaux cas ont été rapportés ; cet effet reste sous surveillance.

- Lindane : produits pédiculicides et acaricides

La commission d'autorisation de mise sur le marché a proposé d'inscrire le lindane sur liste I suite à une réévaluation des produits en contenant (cette démarche avait fait suite à un mésusage d'une poudre dans une école maternelle donnant lieu à une suspicion d'intoxication collective). La procédure est bien en cours mais la DGS a demandé que l'Afssa soit consultée car le lindane est contenu dans certains médicaments vétérinaires.

L'évaluation par l'Afssa est en cours.

- KETEK® (télithromycine)

KETEK® appartient à la famille des kétolides, une classe d'antibiotiques apparentée à la famille des macrolides.

Cette spécialité est indiquée dans le traitement des pneumonies communautaires, des exacerbations aiguës des bronchites chroniques, des sinusites aiguës et des angines/pharyngites, dues au streptocoque bêta hémolytique du groupe A (en alternative au traitement par une bêta lactamine lorsque celui-ci ne peut être utilisé).

Le laboratoire a été informé de la survenue de 8 cas de poussées de myasthénie. Il s'agit de manifestations respiratoires survenues dans les deux heures suivant la prise chez des patients ayant une myasthénie connue. Un décès a été signalé.

La plupart des cas sont européens. Le mécanisme d'action reste actuellement inconnu.

Le 1^{er} avril 2003 une modification du résumé des caractéristiques du produit a été faite en urgence (ajout d'une précaution d'emploi). Une lettre a également été adressée aux prescripteurs.

- EPREX® (Erythropoïétine) et cas d'érythroblastopénie

EPREX®, 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, 141 cas mondiaux ont été répertoriés chez des insuffisants rénaux chroniques sous EPREX®, 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.

Dans l'attente d'une nouvelle évaluation par l'Agence européenne, l'Afssaps a informé dans un premier temps les prescripteurs d'EPREX[®] 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[®] en prenant en compte les risques d'une administration sous-cutanée.

En décembre 2002, le nombre de cas d'érythroblastopénie est passé de 141 à 179. 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).

En août 2003, parmi les 253 cas signalés dans le monde, très peu de nouveaux cas sont survenus après le 1^{er} janvier 2003. Cette nouvelle contre-indication apparaît donc efficace. Néanmoins, la voie sous-cutanée reste autorisée dans les autres indications et la surveillance doit être poursuivie.

Voir le communiqué de presse du 4 juillet 2002 "EPREX[®], cas d'érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine" disponible sur le Site Internet de l'Afssaps, www.afssaps.sante.fr.

- **DESURIC[®] (benzbromarone)**

Cette spécialité pharmaceutique est indiquée dans le traitement de la goutte tophacée ou non, en l'absence d'hyperuraturie et des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires, sans insuffisance rénale modérée ou sévère.

En 1996, une enquête de pharmacovigilance avait été menée suite à la survenue d'atteintes hépatiques graves. La réévaluation du rapport bénéfices/risques par la Commission d'autorisation de mise sur le marché avait été considérée comme favorable notamment chez les patients intolérants à l'allopurinol.

Récemment en Suisse, le laboratoire commercialisant cette spécialité pharmaceutique a diffusé une information sur le risque d'atteinte hépatique et souhaite restreindre son utilisation en deuxième intention.

En France, ce produit est en cours de réévaluation. La firme a fait savoir à l'Agence qu'elle souhaitait arrêter la commercialisation de ce produit. Le dernier PSUR de la période 1995-2000 fait état de 11

cas d'hépatites fulminantes dont 9 cas ont été fatales. Plus de la moitié de ces hépatites est survenue sur le territoire japonais.

Même si ce laboratoire souhaite arrêter la commercialisation de ce produit, il est nécessaire de continuer l'évaluation du bénéfice/risque de ce produit en raison de l'existence de génériques sur le marché dans certains pays.

Cette spécialité est peu utilisée en France (environ 40.000 traitements/année), ainsi qu'aux Pays-Bas (16.000 traitements/année). D'autres pays européens tels que l'Espagne ou la Belgique l'ont aussi sur leur marché.

L'arrêt de commercialisation a été effective le 28 avril 2003 (annoncé par un communiqué de presse de l'Afssaps le 22 avril).

• Thé vert

Au mois de mars 2003, la Commission nationale de pharmacovigilance a examiné 13 spécialités pharmaceutiques contenant du thé vert sous forme d'extraits hydroalcooliques, de feuilles, d'extrait aqueux ou destinées à la réalisation de tisanes.

En France, dix-sept cas d'atteintes hépatiques cytolytiques parfois graves ont été notifiées, dont neuf chez des patients ayant pris un médicament en phytothérapie composée d'extrait hydroalcoolique fort de thé vert : EXOLISE[®] (médicament de phytothérapie commercialisé depuis 1999 et utilisé comme adjuvants des régimes amaigrissants). L'évolution a été favorable et dans 3 cas la réintroduction a été positive.

Après avis de la Commission nationale de pharmacovigilance, le Directeur général de l'Afssaps a décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la spécialité pharmaceutique EXOLISE[®]. Un retrait de tous les lots disponibles sur le marché, accompagné d'une information aux pharmaciens d'officine, a été effectuée le 3 avril 2003.

Les autorités de santé espagnoles ont également suspendu l'AMM d'EXOLISE[®] en raison de la survenue en Espagne de 4 cas d'atteinte hépatique chez des patients traités avec ce médicament et ont effectué le retrait des lots de cette spécialité le 7 avril 2003. Par ailleurs, le laboratoire a informé l'Afssaps de leur décision de suspendre la commercialisation de leur spécialité dans le pays où ce médicament est commercialisé.

Dans son communiqué de presse, l'Afssaps a attiré l'attention des professionnels de santé et du grand public sur le fait que cette décision concernait une spécialité dont le mode de préparation était

particulier (extrait hydro-alcoolique fort de feuille de thé vert), qu'elle ne s'appliquait pas aux autres médicaments composés de thé vert (extrait hydro-alcoolique faible, extrait aqueux et poudre de feuille) autorisés en France, et ne remettait pas en question l'utilisation traditionnelle du thé vert en phytothérapie ou dans l'alimentation.

REMARQUE : Le laboratoire a présenté au printemps 2004 des résultats d'études menées chez l'animal avec EXOLISE[®] au groupe préclinique.

Les études présentées ont été effectuées sur une seule espèce, le rat. Seules l'étude *in vitro* sur hépatocyte et deux études *in vivo* sont postérieures à la suspension d'AMM.

L'étude *in vitro* sur hépatocyte ne tire pas profit d'une utilisation de matériel humain qui aurait permis la prise en compte des résultats.

L'étude *in vivo* GLP déjà connue permet de déterminer une dose sans effet. Cependant, en l'absence de données de toxicocinétique et de pharmacocinétique clinique, il n'est pas possible d'estimer une marge de sécurité basée sur l'exposition systémique.

Les études postérieures à la suspension d'AMM, non GLP, n'apportent pas de nouvel élément.

Aucune des études présentées ne reproduit les atteintes hépatiques observées en clinique, aucun mécanisme ne peut donc en être déduit.

Les résultats précliniques disponibles ne permettent pas de justifier une levée de la suspension de l'AMM d'EXOLISE[®].

• Grossesse et AINS

Une nouvelle observation de mort *in utero* suite à la prise d'Anti-inflammatoire non-Stéroïdien (AINS) par la mère pour des coxalgies à 5 jours du terme a été signalé à l'Afssaps. Une contre-indication existe chez les femmes enceintes à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse, pour tous les AINS y compris les inhibiteurs de COX-2 et l'aspirine à dose supérieure à 500 mg/jour, quel que soit le mode d'administration. La prise d'AINS peut entraîner des complications fœtales et néonatales sévères pouvant aller jusqu'au décès *in utero*.

L'automédication et la méconnaissance de certains praticiens (ORL, dentistes...) du risque des AINS au cours de la grossesse pourraient expliquer la survenue de nouveaux accidents.

L'Afssaps a souhaité attirer l'attention des professionnels de santé et des patients par une campagne d'information à grande échelle.

Il s'agit tout d'abord de l'envoi d'une lettre rappelant les contre-indications ainsi que les accidents survenus pendant la grossesse suite à la prise d'AINS, adressée à environ 150 000 praticiens : gynécologues/obstétriciens, généralistes, sages-femmes, ORL, chirurgiens-dentistes, rhumatologues, neurologues, stomatologues, gastro-entérologues, pharmaciens... Des mesures d'impact seront

réalisées secondairement pour évaluer les changements de pratique dans les différents milieux professionnels.

Une sensibilisation par une large diffusion dans la presse spécialisée et dans la presse féminine pourrait être envisagée.

- **KAWA-KAWA : cas d'atteintes hépatiques**

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

Voir page 30

- **AETOXISCLEROL® (Iauromacrogol)**

L'AETOXISCLEROL® est un médicament indiqué dans la sclérose des varices. Mis sur le marché en 1974, l'AETOXISCLEROL® est largement utilisé en France et en Allemagne. Il a été soumis à plusieurs enquêtes, en 1994 et en 2003, relatives à la survenue de chocs anaphylactiques lors des scléroses veineuses.

L'Afssaps a été informée de la survenue d'un décès juste après l'injection de 2 fois 0.5 mL d'AETOXISCLEROL® chez une jeune femme de 35 ans avec des antécédents de thrombose veineuse sous contraception orale et d'embolisation des artères utérines à l'occasion d'une hémorragie de la délivrance. La patiente a perdu connaissance en se relevant de la table d'examen dans les minutes suivant l'injection, a fait un arrêt cardiaque et n'a pu être réanimée. A part le risque d'allergie, le RCP ne contient aucune indication spécifique quant à la gravité potentielle.

Le risque de choc anaphylactique a été rajouté dans le RCP et il est recommandé de commencer chaque séance d'injection par l'administration d'une dose test minimale.

Une information équivalente figure pour les autres sclérosants veineux (KINUREA H® et SCLEREMO®).

- **SEVOFLURANE**

L'Afssaps a été informée par la Food and Drug Administration (FDA) du risque de réaction exothermique sur le circuit expiratoire des respirateurs utilisant un absorbant de CO₂ à base de baryte sodée desséchée et de Sevoflurane comme gaz anesthésique.

En France, l'absorbant utilisé est la chaux sodée, ce qui ne semble pas poser de problème. La nécessité d'informer les anesthésistes est en cours d'évaluation, en coopération avec l'unité de matériovigilance.

Le courrier adressé le 10 mars 2004 aux établissements de santé (pharmaciens, anesthésistes, matériovigilants) est disponible sur le site de l'Afssaps.

- Paroxétine

L'EMA a annoncé une réévaluation du rapport bénéfices-risques de l'antidépresseur paroxétine (DEROXAT[®] / SEROXAT[®] / PAXIL[®]).

Les autorités britanniques ont en effet sollicité l'Agence européenne en vue d'une harmonisation, après que de nouvelles données sur le produit ont montré que des comportements suicidaires ou des actes d'automutilation étaient plus élevés chez les utilisateurs mineurs par rapport à ceux sous placebo. Le Royaume-Uni, puis les Etats-Unis, ont recommandé de ne plus prescrire la paroxétine aux mineurs de moins de 18 ans, population pour laquelle la molécule n'est au demeurant pas officiellement indiquée dans ces deux pays.

Un arbitrage au niveau européen a démarré à l'initiative du Royaume-Uni en juin 2003.

En France, la paroxétine est contre indiquée chez les enfants de moins de 15 ans en raison de l'absence de données. En Autriche, la paroxétine est également contre-indiquée ; en Allemagne et dans d'autres pays européens, il existe des mises en garde.

Cette discussion permet de souligner l'absence de traitement pharmacologique pour la frange de la population des 15-18 ans, la plupart des antidépresseurs n'ayant pas d'indication chez l'enfant. La dépression chez l'enfant et le risque suicidaire chez l'adolescent sont des problèmes de santé publique majeurs accentués par la difficulté de poser un diagnostic de trouble bipolaire chez l'enfant.

En avril 2004, le CSP (comité des spécialités pharmaceutiques) a émis des recommandations suite à cette procédure d'arbitrage. Le CSP a conclu que la balance bénéfice/risque de la paroxétine restait positive chez l'adulte et a recommandé :

- l'ajout d'une mise en garde soulignant que la paroxétine ne devait pas être prescrite chez des enfants et des adolescents de moins de 18 ans, en raison, dans cette population, du manque d'efficacité de la paroxétine et de la mise en évidence lors d'effets cliniques d'effets indésirables à type de comportement suicidaire ;
- l'ajout d'une mise en garde recommandant une surveillance étroite des patients susceptibles de développer un comportement suicidaire ;

- que les prescripteurs et les patients soient informés du risque de survenue de syndrome de sevrage.

- **Retrait d'antibiotiques administrés par voie nasale**

L'Afssaps a annoncé le retrait à partir du moins de juin 2003 de quinze spécialités antibiotiques administrés par voie nasale en raison d'une efficacité incertaine et dans le cadre du programme d'action national et européen sur le bon usage des antibiotiques.

L'Afssaps a réévalué le rapport bénéfice-risque des médicaments à visée ORL et contenant des antibactériens appartenant à des familles d'antibiotiques utilisées également par voie générale.

Ces données concernent quinze médicaments appartenant à deux familles d'antibiotiques, aminosides et sulfamides, soit trois principes actifs :

- framycétine
- néomydine
- sulfasuccinamide

L'Afssaps rappelle cependant que ces mesures ne sont pas prises vis-à-vis d'un risque individuel mais pour maîtriser, dans le respect du bon usage du médicament, le risque de résistance bactérienne au niveau collectif.

Concernant ces quinze produits, l'Afssaps pourrait permettre aux laboratoires concernés leur maintien ou leur retour sur le marché, sous le même nom de marque, à condition qu'ils ne contiennent plus d'antibiotique. Le sérum physiologique pourrait se substituer aux antibiotiques par voie nasale retirés du marché.

- **Traitement Hormonal Substitutif (THS)**

Les résultats de différentes études menées aux Etats-Unis et en Angleterre auprès de femmes ménopausées montrent une augmentation du risque de survenue de cancers du sein et d'accidents cardio-vasculaires chez les femmes recevant un traitement hormonal substitutif (THS)

Ce traitement est indiqué dans le traitement des troubles dimatériques associés à la ménopause, mais aussi dans la prévention de l'ostéoporose et du risque fracturaire.

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.

Ainsi, une première réunion a eu lieu à l'Agence en octobre 2002.

Ce groupe de travail s'est réuni début octobre 2003 pour actualiser les recommandations dans le traitement de la ménopause et pour prendre en compte les nouvelles données publiées janvier 2003. Parallèlement, le groupe de travail de Pharmacovigilance du Comité des Spécialités Pharmaceutiques a également réévalué l'information des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des THS et modifié le Core RCP européen des THS adopté en décembre 2002.

De récentes données scientifiques sur le THS ont conduit l'Agence à réévaluer les bénéfices mais aussi les risques liés à son utilisation. Aussi, l'Afssaps a adressé une lettre aux professionnels de santé (gynécologues-obstétriciens, généralistes, rhumatologues) en décembre 2003 qui a actualisé les recommandations sur le THS :

- chez la femme en bonne santé qui ne présentent pas de syndrome dimatérique, ni de facteur de risque d'ostéoporose, l'administration d'un THS n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable
- chez la femme souffrant de troubles du dimatère avec un retentissement sur leur qualité de vie, un THS peut être instauré si la femme le souhaite, à dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible, avec une information claire sur les risques et une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome dimatérique et sa sévérité.
- Dans la prévention de l'ostéoporose, le THS ne doit pas être inscrit en première intention. C'est seulement, chez la femme ayant un risque fracturaire élevé que l'administration d'un THS pourra être envisagée, si celles-ci présentent une intolérance à un autre traitement indiqué dans cette situation, et ce, après une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

L'Afssaps rappelle également que la prescription et la poursuite d'un THS doivent être raisonnées en fonction du bien fondé de l'indication et des risques encourus. Dans tous les cas, il est rappelé que toutes les femmes traitées par THS doivent bénéficier d'une réévaluation régulière, au moins une fois par an.

Point sur : Mise au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/th/sommaire.htm>

Dossier de presse <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/ddpths.pdf>

Rapport d'orientation <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/roths.pdf>

Pour en savoir plus, consulter le site de l'Agence : Rubrique Sécurité sanitaire & vigilances

Mise au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) (Audit public du 12 mai 2004)

• **Médicaments et conduite automobile**

Dossier suivi par le département coordination des vigilances, gestion transversale des risques et information scientifique – CORGRIS –

Une révision des médicaments ayant des effets sur les capacités nécessaires à la conduite automobile est actuellement réalisée par l'Afssaps, avec pour objectif principal d'effectuer une gradation de ces médicaments en fonction de leur dangerosité.

Un groupe d'experts, dont les missions et la composition ont été définies par le Directeur général de l'Afssaps (décisions N° 2004-148 et 2004-149, en date du 30 juillet 2004), a proposé une gradation allant du niveau 0, pour les médicaments qui ne présentent aucun effet identifié, au niveau 3, pour les médicaments qui présentent un danger majeur pour la conduite automobile.

Cette gradation devrait se traduire par un pictogramme, décliné en trois niveaux de risque (1 à 3), qui sera apposé dans l'espace du conditionnement primaire, réservé à cet effet, des médicaments concernés ; ceci afin de fournir aux usagers et aux professionnels de santé, une information à la fois simple et compréhensible de tous, mais qui soit également moins banalisée et plus complète que celle de l'unique pictogramme actuel. Chaque pictogramme sera accompagné d'une phrase courte précisant le risque encouru et une seconde, indiquant la conduite pratique à tenir.

Dans un premier temps, la mise en œuvre de cette gradation concernera les substances appartenant aux 13 classes ATC que le groupe d'experts a identifiées comme étant les plus dangereuses pour la conduite. Une seconde liste concernant les substances des autres classes ATC sera publiée ultérieurement.

Ce travail de révision est réalisé en collaboration avec l'unité de pharmacovigilance, les centres régionaux de pharmacovigilance et les unités pharmaco-toxico-diniques, puis il est validé par les Commissions nationales de pharmacovigilance et d'AMM.

■ Lutte contre les infections nosocomiales

Une infection nosocomiale est une infection qui se contracte au cours d'un séjour dans un établissement de soins.

Elle peut être directement liée aux soins (par exemple l'infection sur *cathéter*) ou simplement survenir lors de l'hospitalisation, indépendamment de tout acte médical (par exemple, une grippe qui se transmet d'un visiteur extérieur à un patient hospitalisé).

L'infection nosocomiale concerne les patients mais aussi les personnels qui travaillent au contact de malades contagieux.

La lutte contre les infections nosocomiales a été mise en place en France avec la création des centres interrégionaux de lutte contre les infections nosocomiales (C-CLIN) : Paris-Nord, Sud-Est, Sud-Ouest, Est et Ouest (arrêté du 3 août 1992).

Les CCLIN ont pour vocation de soutenir et orienter l'action des établissements dans le cadre du programme national de lutte contre les infections nosocomiales. Leurs missions consistent notamment à :

- coordonner les actions de lutte conduites par les établissements,
- réaliser des études épidémiologiques sur les risques infectieux et leur prévention,
- élaborer un guide de l'hygiène,
- apporter une assistance technique aux établissements en matière de formation ou lors d'épidémies,
- animer un réseau de responsables de CLIN,
- fournir documentation, assistance technique et conseil aux établissements qui le demandent.

Lors des différents comités, quelques sujets ont été abordés, notamment :

• Enquête nationale iatrogénie

A la demande de la Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DRESS) et de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS), une enquête nationale iatrogénie devrait se dérouler de mars à décembre 2004. Il s'agit d'une enquête prospective sur 7 jours avec sondages stratifiés.

Cette enquête concerne un échantillon représentatif des hôpitaux. Trois niveaux de tirage au sort seront réalisés : au niveau des départements, des établissements et des services. Elle devrait concerner 4000 à 5000 patients dans des services de médecine et de chirurgie.

Cette enquête pourrait également permettre de réactiver les circuits de vigilance dans les hôpitaux et de mettre en place une méthodologie simple d'analyse de chaîne des causes sur certains événements iatrogènes.

- Bronchoscopes et infection bactérienne

Des cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* et de contamination de patient à patient dans un service de réanimation ont été déclarés. Une étude est cours pour déterminer de quels bronchoscopes il s'agit et si le canal opérateur est en cause.

A noter qu'il ne s'agit pas des mêmes bronchoscopes que ceux mis en cause en 2002.

- Fentanyl : problèmes des multidoses

Dossier traité en collaboration avec les unités de pharmacovigilance et d'hémovigilance

Le Fentanyl est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne et longue durée. Il est utilisé dans les protocoles de neuroleptanalgie, d'anesthésie générale balancée, d'anesthésie analgésique à doses élevées.

Le Fentanyl peut également être utilisé :

- en analgésie postopératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive (unité de soins intensifs, salle de réveil),
- par voie péridurale, soit de façon isolée, soit en association aux anesthésiques locaux.

Cette spécialité pharmaceutique est conditionnée pour plusieurs doses. Or dans certains blocs, un même flacon est utilisé pour plusieurs patients, avec le risque viral afférent à une telle pratique. Le C-CLIN Nord a déjà eu plusieurs signalement notamment 7 cas de séroconversion d'hépatites C (sur une période d'un an et demi).

Suite à ces signalements, le C-CLIN Paris-Nord a mené une enquête dans un ETS. Lors de cette enquête, il a été constaté qu'il n'y a pas de cas groupe sur les 5 ans ayant précédé l'identification de cette pratique.

Sur 1 000 patients, il avait été adressé un test de dépistage, 500 ont été renvoyés. Parmi ceux-ci, 4 cas de séropositivité et d'hépatite C (avec un doute sur un des cas) ont été découverts.

Le C-CLIN Paris-Nord a pu constater qu'il n'y a pas d'épidémie majeure comme on aurait pu le craindre.

Dans le cadre du RAISIN, une enquête nationale va être menée sur l'ensemble des produits anesthésiques en France.

• **Information : gaine pour nasofibroscope en ORL**

Le C-CLIN Paris-Nord a réalisé un guide sur la désinfection des gaines pour nasofibrosopes à la demande des ORL. En effet, ces fibrosopes sont très couramment utilisés en ambulatoire et les ORL s'inquiétaient concernant les risques de contamination et s'interrogeaient sur les mesures à effectuer afin de désinfecter ces fibrosopes. Ce petit guide a été conçu afin de répondre à ces différentes questions.

• **Glucomoteur - Hépatite C**

Dossier traité en collaboration avec l'unité de réactovigilance

L'Afssaps a été informée de cas de transmission du virus de l'hépatite C potentiellement lié à l'utilisation d'un lecteur de glycémie dans un service de soins. Dans cette hypothèse, il ne s'agit pas d'une contamination par auto-piqueur mais d'une possible contamination par contact direct avec le lecteur de glycémie lorsque celui-ci est utilisé pour plusieurs patients : il s'agit d'un usage partagé de lecteur de glycémie.

Suite à cette alerte, l'Afssaps a souhaité émettre des recommandations aux professionnels de santé pour l'utilisation partagée des lecteurs de glycémie et a répercuté l'information sur les fabricants.

Ainsi, l'Agence rappelle les précautions à respecter en cas d'usage partagé :

- utiliser uniquement les lecteurs de glycémie pour lesquels l'usage partagé est revendiqué par un fabricant ;
- respecter les protocoles opératoires spécifiques pour l'usage partagé décrits dans les manuels d'utilisation, en particulier toujours déposer un échantillon sanguin sur une bandelette ou une partie de bandelette située à l'extérieur du lecteur,
- prendre des précautions particulières après le lecteur de la glycémie pour le retrait des bandelettes par le personnel soignant d'éviter tout risque d'accident d'exposition au sang,
- mettre en place une procédure de nettoyage quotidien des lecteurs de glycémie,
- utiliser dans les secteurs d'éducation des patients diabétiques des solutions de contrôles en lieu et place d'échantillons sanguins pour la familiarisation au maniement des lecteurs.

En outre, une information a également été effectuée à 1200/1300 patients suivis. Après de nombreuses négociations avec les autorités sanitaires et les établissements de santé, une information sur le dépistage des diabétiques a été effectuée.

■ 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^{er} 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.

À signaler la création d'un site Internet depuis 2002 par l'Association des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance : <http://www.centres-pharmacodependance.net>

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 adjoind 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 2003, 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.

L'unité stupéfiants et psychotropes, en collaboration avec les CEIP, a également présenté des posters lors du Congrès sur la dépendance qui s'est tenu en Floride du 12 au 22 juin 2003. Ces posters concernaient :

- DRAMES : une nouvelle base de données pour l'identification des causes de décès chez les toxicomanes (CEIP de Marseille et Unité stupéfiants et psychotropes)
- L'alerte rapide et le système d'évaluation des substances psychoactives en France (CEIP de Grenoble et Lyon)
- Les mesures de contrôle des drogues : comparaison entre les réglementations américaine et française (Unité stupéfiants et psychotropes)
- SINTES : Système National d'Identification des Drogues de Synthèse (OFDT, CEIP de Caen, Marseille et Paris)
- Nouvel outil d'évaluation permettant de suivre la compliance des patients sous buprénorphine (CEIP de Nantes).

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 2002, 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 (OFDT), a identifié l'utilisation détournée dans une rave party d'un anesthésique vétérinaire dans les milieux festifs : la tilétamine, commercialisée 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, des troubles neurologiques (convulsions), des troubles généraux (dépression respiratoire) ainsi que des troubles du comportement grave justifiant les interventions d'équipes médicales et sanitaires.

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

Suite à cet usage détourné et à l'augmentation des vols de tilétamine et de kétamine dans les cliniques vétérinaires, la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes avait proposé courant 2002 d'appliquer aux spécialités à base de tilétamine et de kétamine les dispositions prévues à l'article R. 5175 du code de la santé publique, à savoir :

- des conditions particulières de stockage des spécialités à base de tilétamine et de kétamine devront être détenues dans des armoires ou locaux fermés à clef et ne contenant rien d'autre ;
- le 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.

Cette proposition a donné lieu à un arrêté publié au journal officiel du 3 septembre 2003.

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.

• ACUPAN® (néfopam)

Une patiente est décédée suite à une utilisation abusive de ce médicament indiqué comme antalgique. La patiente souffrait de règles douloureuses et a utilisé plus de 50 boîtes d'ACUPAN® par mois. Trois autres cas d'utilisation abusive de ce médicament par des femmes ont été signalés.

A noter qu'il est indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) que ce médicament ne provoque ni dépendance, ni problème de sevrage.

Une évaluation est en cours par le réseau des CEIP.

• Trafic de SUBUTEX® (buprénorphine) entre la France et la Finlande

L'information est parvenue à l'Afssaps par les autorités finlandaises, l'enquête en cours se fait en collaboration avec Europol. Ce trafic existe depuis trois ans : 100 à 150 patients finlandais se feraient prescrire du SUBUTEX® par des médecins français (identifiés) et délivrer le SUBUTEX® par certaines pharmacies parisiennes.

Le SUBUTEX® serait revendu dans la rue en Finlande au prix de 20 à 60 euros le comprimé.

- 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 de la TMA-2 (d'origine végétale ou synthétique).

Les trois substances TMA2, 2-CT2 et 2-CT7 ont été inscrites sur la liste française des stupéfiants par arrêté du 13 octobre 2003 (JO du 23/10/03).

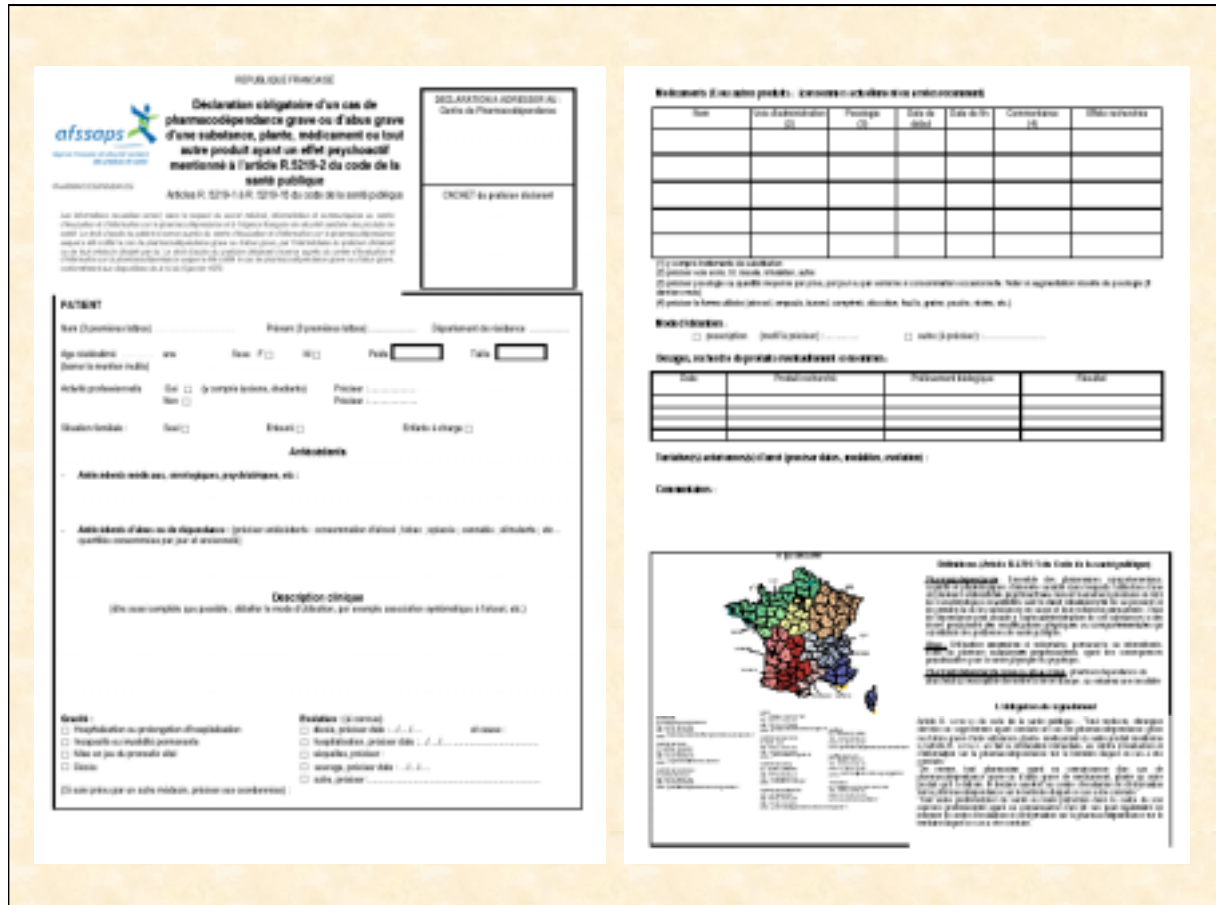
- Bars à oxygène

Une boîte de nuit parisienne souhaitant installer un générateur à Oxygène s'est adressée à l'Afssaps dans le but d'obtenir une autorisation. L'Afssaps a refusé, l'oxygène étant considéré comme un gaz médical.

Rappelons qu'en 2001 et 2002, l'unité avait déjà été alertée de l'ouverture de bars à oxygène à Paris et à Annecy. Ces bars proposent à leurs clients de l'oxygène pour ses propriétés déstressantes. Ce phénomène, encore limité en France, est cependant très répandu notamment aux Etats-Unis, au Canada, en Inde et au Japon.

- Fiche de déclaration de pharmacodépendance grave

Une fiche provisoire de déclaration de cas de pharmacodépendance grave et d'abus grave est disponible sur le site de l'Afssaps au niveau des rubriques « sécurité sanitaire et vigilances/pharmacodépendance » et « information pratique/formulaire de déclaration et de signalement ». La demande d'enregistrement de cette fiche auprès de la COSA est en cours.



• SUBUTEX® (Buprénorphine)

Le SUBUTEX® est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Il se présente sous la forme de comprimé sublingual à 4,4 mg, 2 mg ou à 8 mg.

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 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 a souhaité de sensibiliser les professionnels de santé sur le bon usage du SUBUTEX® par la diffusion d'une lettre aux prescripteurs en juillet 2003.

Dans ce courrier, l'Afssaps a souhaité :

- rappeler les recommandations rédigées en 1997 figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- promouvoir le protocole de l'article L. 324-1 du code de la sécurité sociale* ;
- et enfin inciter l'inscription du nom du pharmacien référent par le prescripteur sur l'ordonnance sécurisée.

Article L. 324-1 du code de la sécurité sociale :

En cas d'affection de longue durée et en cas d'interruption de travail ou de soins continus supérieurs à une durée déterminée, la caisse doit faire procéder périodiquement à un examen spécial du bénéficiaire, conjointement par le médecin traitant et le médecin conseil de la sécurité sociale en vue de déterminer le traitement que l'intéressé doit suivre si les soins sont dispensés sans interruption ; la continuation du service des prestations est subordonnée à l'obligation pour le bénéficiaire :

1°) de se soumettre aux traitements et mesures de toute nature prescrits d'un commun accord par le médecin traitant et le médecin conseil de la sécurité sociale, et, en cas de désaccord entre ces deux médecins, par un expert ;

2°) de se soumettre aux visites médicales et contrôles spéciaux organisés par la caisse ;

3°) de s'abstenir de toute activité non autorisée ;

4°) d'accomplir les exercices ou travaux prescrits en vue de favoriser sa rééducation ou son reclassement professionnel.

En cas d'observation des obligations ci-dessus indiquées, la caisse peut suspendre, réduire ou supprimer le service des prestations.

• Enquête nationale sur les plantes et champignons hallucinogènes

Une enquête nationale a été confiée au CEIP de Lyon sur les plantes et champignons hallucinogènes sur 4 ans et de manière rétrospective.

Sur 130 effets indésirables recueillis par les CEIP, CAP et CRPV, plus de 80 % concernent des jeunes hommes (16-25 ans) pour un usage récréatif.

Sur ces 130 cas, il a été mis en évidence en particulier :

- 2 cas de soumission chimique,
- 1 cas d'utilisation par une secte,
- 3 décès.

Le Comité technique des CEIP souhaite que la MILT sensibilise le personnel des jardins publics pour éviter l'utilisation de certaines plantes comme par exemple la Datura qui est souvent utilisées comme plante ornementale.

• Soumission chimique/médicamenteuse

La soumission chimique ou médicamenteuse est une pratique peu ou pas connue des professionnels de santé français. Il s'agit d'une utilisation à des fins criminelles ou délictuelles de produits psychoactifs à l'insu de la victime. Les agresseurs administrent des substances ayant des propriétés sédatives amnésiantes et désinhibitrices en les incorporant dans des boissons ou des aliments essentiellement à des fins de vols ou de viols. D'abord confidentiel, le phénomène s'est beaucoup développé ces dernières années. L'Afssaps a mis en place une étude prospective nationale avec les services d'urgences afin de recenser les cas de soumission chimique et d'identifier les substances les plus fréquemment en cause. Le recueil des cas a été confié aux CEIP.

Le protocole « soumission chimique » comprend :

- la prise en charge des victimes,
- *la prise en charge des examens biologiques à effectuer – A cet effet, est adjointe la liste des laboratoires habilités à faire ces examens ainsi que la liste des correspondants dans les CEIP.*

Ce protocole a été mis en ligne sur le site Internet de l'Afssaps à la rubrique « Pharmacodépendance » depuis le 20 octobre 2003.

• 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 au plan national. 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. Ces laboratoires couvraient 40% de la recherche toxique chez les personnes décédées.

Le cercle de ces laboratoires s'est élargi en janvier 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 plus largement le territoire national.

• 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 (centres méthadone, centres de soins aux toxicomanes, services d'urgences, etc...).

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.

Les résultats de la 14^{ème} enquête OPPIDUM sont présentés ci-dessous.

La 14^{ème} enquête s'est déroulée du 30 septembre au 26 octobre 2002.

Un total de 3422 fiches patients a été recueilli par l'ensemble du réseau des CEIP et analysé.

Les tendances observées entre 1998 et 2002 sont les suivantes :

- un vieillissement de la population suivie en centre de soins et de toxicomanie ;
- la moitié des patients ont des revenus réguliers contre 40% d'entre eux en 1998 ;
- une baisse de la population des sujets injecteurs : 22 % en 1998 et 11 % en 2002 ;
- 59% des patients consomment 2.1 produits ;
- une diminution de la proportion d'injections de SUBUTEX[®] (buprénorphine) parmi les consommateurs ;
- une baisse de la consommation du ROHYPNOL[®] (flunitrazépan) avec une augmentation du RIVOTRIL[®] (donazépame) à la place ;
- une augmentation sensible de la consommation de cocaïne ;
- l'héroïne reste stable.

• MODIODAL[®] (modafinil)

Le MODIODAL[®] est un 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 avait déjà 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'avait pas été demandé pour une part importante de ses ventes (de l'ordre de 35 à 40 %).

Pour 2002 et 2003, ce pourcentage est maintenant d'environ 20 %.

Des ventes sur Internet ont été identifiées. Une enquête a été menée courant 2002 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 boîtes non soumises au remboursement.

Le service des affaires réglementaires de la DEMEB avait également demandé à la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes de réexaminer ce dossier en raison de la demande d'extension par le laboratoire de 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.

Des éléments de réponse complémentaires ont été demandés au laboratoire.

■ Réactovigilance

L'activité réglementaire de l'unité de réactovigilance est très dense depuis ces deux dernières années. Elle s'est concrétisée par la publication au journal officiel du **décret relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et à la réactovigilance** vient d'être publié au journal officiel (décret n° 2004-108 du 4 février 2004, JO n°31 du 6 février 2004 page 2577 et suivantes).

Ce texte tant attendu vient parachever l'organisation de la réactovigilance tant au niveau national que local en précisant les dispositions prévues par l'ordonnance de transposition de la directive européenne 98/79/CE.

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*.

Le système national de réactovigilance dont la mise en place et le fonctionnement ont été confiés à l'Afssaps fait intervenir l'Etablissement français du sang, les établissements de santé, les professionnels de santé utilisateurs tels que les biologistes et anatomo-cytopathologistes privés et enfin les industriels du diagnostic *in vitro*. Il concerne dans le cadre du marquage CE, l'ensemble des DMDIV après leur mise sur le marché.

Les principales caractéristiques de cette vigilance sont les suivantes :

- Définition de l'incident : toute défaillance ou altération d'un DMDIV susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes.
- Règles de déclaration : les professionnels de santé utilisateurs comme les industriels du diagnostic *in vitro* doivent déclarer sans délai à l'Afssaps les incidents et risques d'incidents dont ils ont connaissance.
- Moyen : fiche de déclaration de réactovigilance disponible sur le site Internet de l'Agence.
- Echelon local : nomination dans chaque établissement de santé et chaque établissement de transfusion sanguine d'un correspondant local de réactovigilance.
- Echelon national : mise en place d'une commission nationale des DMDIV et de groupes de travail dédiés à la réactovigilance.

Comme pour les autres vigilances, les déclarations font l'objet d'une évaluation concertée entre l'Afssaps et les différents intervenants impliqués pour donner lieu le cas échéant à des mesures correctives ou préventives communiquées sur le site de l'Afssaps.

La création d'une rubrique spécifique à la réactovigilance sur le site Internet de l'Afssaps permettra dans un avenir proche de centraliser l'ensemble des informations concernant à la fois le système, ses règles, son fonctionnement mais aussi les mesures prises et recommandations élaborées par l'Agence en la matière.

Au cours de l'année, les unités de matériovigilance et de réactovigilance ont été regroupées au sein du même département à la DEDIM, afin de permettre un véritable partenariat et une meilleure coordination au sein de ces deux unités dont les problématiques sont assez proches (dispositifs médicaux pour la matériovigilance et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* pour la réactovigilance).

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

- Réactif *Platelia Aspergillus*

Deux signalements émanant de biologistes hospitaliers sont parvenus à l'unité de réactovigilance en juin 2003 concernant des résultats faussement positifs répétés avec le réactif *Platelia Aspergillus*. Ce réactif permet la détection semi-quantitative de l'antigène galactomannane d'*Aspergillus* dans le sérum par méthode immuno-enzymatique.

La société, interrogée par l'unité de réactovigilance, a confirmé avoir eu plusieurs signalements sur ce sujet. La société a ainsi pu étudier une vingtaine de ces échantillons faussement positifs pour conforter le fait qu'il ne s'agissait pas d'un problème lot dépendant.

Une des hypothèses émises est qu'il s'agirait d'un phénomène d'interaction avec un médicament, un excipient ou une solution de remplissage contenant de l'antigène galactomannane.

Les études effectuées par les différents déclarants semblaient incriminer plus particulièrement la Tazocilline, antibiotique largement prescrit en antibio-prophylaxie chez les patients en aplasie médullaire ou sous immunosuppresseurs. A la demande de l'Afssaps, un courrier de mise en garde a été envoyé par la société aux utilisateurs de ce réactif. Cette hypothèse a par la suite été confirmée par la société fabricant la Tazocilline qui a adressé, à la demande de l'Afssaps, un message aux services d'hématologie clinique sur cette interaction.

• Lecteurs de glycémie et Icodextrine

Plusieurs signalements français et européens d'incidents liés à l'utilisation de certains lecteurs de glycémie chez des patients diabétiques sous dialyse péritonéale par Icodextrine (Extaneal®) ont été rapportés en 2003. Ces incidents, de type hypoglycémie potentiellement grave, sont imputables à l'interférence du maltose (produit du métabolisme de l'icodextrine) avec l'enzyme utilisée (GDH-PQQ) pour la mesure de la glycémie capillaire avec ces dispositifs. La surestimation des glycémies qui en résultent est à l'origine d'hypoglycémie médicalement induite.

Le travail entrepris par l'Afssaps a consisté à :

- rechercher les lecteurs de glycémie sur le marché en 2003 qui utilisent le système enzymatique incriminé ;
- faire énoncer clairement dans leurs notices qu'ils ne doivent pas être utilisés chez des patients sous Icodextrine (restriction d'utilisation) ;
- rechercher avec les fabricants concernés la meilleure stratégie d'information des professionnels de santé sur ce sujet.

• Automate TECAN Genesis

L'Afssaps 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.

Le premier a mis en évidence un risque d'erreur d'identification d'échantillon consécutif au blocage du portoir de tubes pendant la lecture des code-barres.

Suite à la notification d'un risque d'accident survenu dans un laboratoire allemand concernant le lecteur code-barre qui occupe les automates de distribution TECAN Genesis RSP, il est apparu qu'il existait dans certaines conditions un risque de mauvaise identification d'échantillon.

D'après la société TECAN, le dysfonctionnement du lecteur ne pouvait avoir de conséquence que s'il survenait sur le premier portoir d'une série d'analyses.

Il a été demandé à TECAN France d'informer les utilisateurs de ce risque et des mesures à prendre pour l'éviter dans l'attente de l'installation d'une version logicielle corrigée du lecteur. Elle a par ailleurs procédé à une analyse des fichiers événements des appareils installés pour s'assurer que l'erreur potentielle n'avait pas engendré de mauvaises affectations de code-barre.

Le second signalement a permis de mettre en évidence qu'un caillot présent dans l'échantillon pouvait aboutir à une prise d'essai insuffisante ou nulle par cet automate, non signalée par une alarme.

A la demande de l'Afssaps, la société TECAN a envoyé le 19 novembre 2003, un courrier aux utilisateurs de cet automate les informant des conditions de performance de la fonction « détection de caillot » (dot detection).

Il apparaît en effet que cette fonctionnalité n'est efficiente que dans les cas où les prises d'essai ont un volume :

- supérieur à 100µL avec des tubes de prélèvements d'un diamètre de 10 mm ;
- supérieur à 300µL si le diamètre des tubes est de 13 mm.

Le fabricant recommande donc aux utilisateurs une extrême vigilance lors de l'étape pré-analytique ainsi que pendant les étapes de prélèvement et de distribution de l'échantillon par l'automate.

Ces informations devront être relayées dans la prochaine version du manuel d'utilisation.

• Problème de phénotypage RH5 avec le dispositif sur microplaque Phénoplac

Au mois de novembre 2002, la Société Diagast a informé les utilisateurs de ce dispositif d'un éventuel affaiblissement de réactivité de l'anti-e nécessitant par mesure de précaution un contrôle systématique à l'aide d'un autre réactif de tous les phénotypes « e » négatifs obtenus avec Phénoplac.

Concomitamment, de nombreux signalements de résultats de phénotype « e » faussement négatifs avec différents lots de Phénoplac ont été reçus à l'unité réactovigilance. Après enquête, il semble que la suppression, plusieurs mois auparavant, du dessicant contenu dans le sachet unitaire de chaque microplaque soit à l'origine de l'affaiblissement de réactivité au cours du temps de l'anti-e contenu dans ces dispositifs.

L'ensemble des lots de Phénoplac Total, Rh-Kell et Standard a donc été retiré du marché et remplacé par de nouveaux lots conditionnés selon un processus de fabrication réintroduisant un dessicant dans chaque sachet unitaire de microplaque.

Toutefois, un contrôle mensuel sur échantillonnage de ces nouveaux lots sera réalisé par le fabricant pour s'assurer de leur niveau de performance.

• Usage partagé de lecteurs de glycémie

L'unité réactovigilance a été informée par un laboratoire d'analyses biomédicales privé d'un défaut de sensibilité de 2 lots du réactif Vironostika HIV-1 Ag (technique Elisa de dosage de l'Ag P24 du VIH).

L'expertise conduite par le fabricant a permis de confirmer cette défaillance et a induit le retrait du marché de ces deux lots.

Ce défaut de performance n'affectant pas les contrôles obligatoirement réalisés dans la technique, il a été demandé aux utilisateurs de procéder à un nouveau test à l'aide d'un réactif différent, de tous les échantillons rendus négatifs avec ces deux lots.

- Réévaluation des cartes de contrôle ultime au lit du malade (CULM)

Dossier traité en collaboration avec l'unité d'hémovigilance

Voir page 60

- Glucomoteur- Hépatite C

Dossier traité en collaboration avec la lutte contre les infections nosocomiales

Voir page 83

- Défaut de sensibilité de 2 lots du réactif Vironostika HIV-1 Antigen

Dossier traité en collaboration avec l'unité de biovigilance

Voir page 27

■ 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 l'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.
- La participation à des enquêtes inter-agences et interministériels sur l'évaluation du risque toxicologique de produits ayant un large impact sur les populations.
- La 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.
- La 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.
- La mise en application des arrêtés du 22 septembre 2001 (visant à réglementer et à tracer la mise en œuvre, détention, transport, importation, exportation, de micro-organismes 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.

- Contamination de vitamine E

Des traces de benzo(a)pyrène ont été retrouvées dans la vitamine E commercialisée par un laboratoire américain. L'Afssaps a été informée de cette contamination par les Pays-Bas. Le benzo(a)pyrène est un hydrocarbure polycyclique aromatique (HAP) que l'on retrouve lors de pyrolyse ou de combustion incomplète de matériaux organiques. Le benzo(a)pyrène est cancérigène et mutagène et est classé dangereux pour ses effets sur la reproduction (catégorie 2 par l'Union Européenne).

Dans le cadre de cette alerte, il a été demandé à l'unité de Veille Toxicologique d'évaluer la toxicité des hydrocarbures aromatiques polycycliques et de réfléchir à l'opportunité d'appliquer une norme pour les spécialités pharmaceutiques.

- 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 les unités de veille toxicologique et de pharmacovigilance, le département de l'évaluation des produits cosmétiques et la cellule épidémiologie).

Les rencontres et les discussions avec les experts se sont poursuivies et ont avancé au cours de l'année 2003.

Un pré-rapport avait 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 avait été présenté au groupe d'experts toxicologie le 13 septembre 2002.

La Hollande a déposé en 2002 un projet de guideline à l'EMA afin d'éviter le transfert de bouteille en verre à 25 microgrammes par litre. Chez ces patients, il avait été observé que la quantité d'aluminium excrété est de plus de 5.000 microgrammes. La Food and Drug Administration (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.

Une réunion « Aluminium », réunion de confrontation, a eu lieu le 21 mars 2003 avec les 3 groupes d'experts mandatés par l'Afssa, l'Afssaps et l'InVS, afin de dégager de manière consensuelle les conclusions et les recommandations du rapport « Aluminium ».

L'évaluation française concernant les concentrations d'aluminium dans les solutés à usage parentéral mise en place depuis 2000, est aujourd'hui terminée. Une proposition est cours à l'EMA afin de réduire la concentration de manière stricte à 25mg/L ce qui correspond aux mêmes normes que celles proposées par la FDA dont les études sur ce sujet sont en cours depuis 1980.

- **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.

• Plan vigipirate

Un nouveau plan a été mis en place au cours de l'année 2003 par le cabinet du Premier Ministre. Les actions à prendre sont déterminées en fonction de la mesure du degré de menace terroriste. Les quatre couleurs repères sont :

- Jaune ;
- Orange ;
- Rouge ;
- Rouge écarlate.

Des mesures spécifiques seront prises au vu des renseignements fournis par les différentes administrations.

En fonction de la couleur (donc de la nature de la menace terroriste), déclinée par secteurs et par codes, un plan interministériel demande que chaque administration active les chaînes et les réseaux de sécurité notamment les vigilances (réactovigilance, matériovigilance...).

Chaque unité de vigilance a donc la charge de mettre en place des procédures afin d'activer leurs réseaux en cas de menace.

• PILOSURYL® (*piloselle, phyllanthus*)

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

Voir page 70

PILOSURYL® est un médicament traditionnellement utilisé en phytothérapie, pour favoriser l'élimination rénale d'eau. Une patiente de 57 ans qui en avait consommé un flacon trois quart en 2 jours, a été hospitalisée. Elle présentait une insuffisance rénale, une acidose métabolique et un coma et son pronostic n'était pas favorable au bout de trois mois.

En recalculant les proportions des excipients utilisés (glycérol à 20g/100ml, alcool éthylique à 15,73 g/ml et DEGEE à 6 g/100 ml), l'unité de veille toxicologique s'est rendue compte que le seuil concernant notamment l'éther de glycol était dépassé.

A noter la survenue de trois autres cas moins sévères.

• Glitazones

Les glitazones sont des agonistes des PPAR de type alpha ou gamma (Peroxisome Proliferator Activated Receptors). Ces glitazones sont indiquées dans le traitement du diabète de type II et dans les dyslipidémies.

Suite à la survenue de faits nouveaux déclarés à l'Agence dans les études animales (tumeurs de la vessie), il a été demandé à la firme :

- un suivi régulier, mensuel, des essais de cancérogenèse en cours
- de fournir les éléments mis en œuvre pour comprendre le mécanisme d'apparition des tumeurs chez l'animal
- de donner des dates de résultats des études de cancérogenèse
- de fournir des rapports de synthèse intermédiaire des essais cliniques en cours.

De plus, le groupe préclinique recommande la mise en place d'un groupe *ad hoc* d'experts physiologistes, pharmacologues, toxicologues et vétérinaires, afin d'évaluer la pertinence des modèles animaux utilisés dans les programmes précliniques et de dégager des recommandations pour l'évaluation des prochaines molécules, en rapport avec l'expansion future des indications des glitazones.

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

Dossier traité en collaboration avec le département de l'évaluation des produits cosmétiques

Voir page 51

■ 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) 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 Braham 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.

L'objectif actuel du site est de fournir une information de référence sur les produits de santé aux professionnels de santé et aux usagers

Le principe du site est de proposer, lorsque cela est possible pour une information donnée, plusieurs niveaux techniques (deux ou trois); chacun étant destiné aux différents publics : citoyens, professionnels de santé, experts...

Par exemple, certaines informations donnent lieu à une lettre aux prescripteurs, des résultats d'études scientifiques, une alerte, un communiqué de presse, une liste de questions réponses...

L'accès du site est libre et aucune forme d'inscription n'est nécessaire. Aucune information concernant l'internaute n'est recueillie.

Depuis sa création le site évolue :

Evolution de la page d'accueil du site Internet de l'Afssaps



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.

De plus en plus de dossiers thématiques sont également réalisés :

Evolution du contenu en 2002-2003

Des dossiers thématiques sont réalisés et maintenus à jour en 2002 et 2003 :

- > Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause (THS) (19/12/03)
- > Amalgames dentaires (15/10/03)
- > Maîtrise du risque de résistance bactérienne pour des antibiotiques administrés par voie nasale (01/07/03)
- > Stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac (28/05/03)
- > Contrôle de qualité des installations de mammographie analogique
- > Déficit immunitaire combiné sévère lié à l'IX (DICS-X) (12/02/03)
- > Exposition in utero au diéthylstilboestrol (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®) et risque de complications génitales et obstétricales (16/01/03)
- > Traitement par érythropoïétine (Eprex®): Nouvelles recommandations d'administration suite à des notifications de cas d'érythroblastopénie (26/12/02)
- > Vaccination anti méningococcique (10/02)
- > Fluor et prévention de la carie dentaire (08/02)
- > Encéphalopathie spongiforme bovine, maladie de Creutzfeldt-Jakob et produits de santé (08/02)
- > Mise au point sur les ruptures de têtes de prothèses de hanche en céramique de zircon lots TH (30/07/02)

- > La sécurité virale des médicaments contenant des extraits de poudres de pancréas d'origine animale. (16/07/02)
- > Mise au point sur les effets musculaires des statines (06/04/02)
- > Mise au point sur les héparines de bas poids moléculaire (10/04/02)
- > Le point sur la curiethérapie endocoronaire (25/03/02)
- > Le point sur l'infliximab (REMICADE®) (28/02/02)
- > Mise au point sur la légionellose(02/02)

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

Le nombre de visiteurs du site Internet est en constante augmentation depuis 1998. Il a été multiplié par 7 entre 2000 et 2003, avec en décembre 2003 une moyenne de 7 000 visiteurs par jour ouvré.

	2001	2002	2003
Visites	625 000	1 000 000	1 667 000
Visiteurs / jour ouvrable (en décembre)	3 000	5 000	7 000

En 2002 et en 2001 la moyenne de téléchargements des 10 rapports les plus populaires est de l'ordre de 5700. En 2003, cette moyenne est de l'ordre de 32 000.

Evolution des téléchargements des 10 rapports (pdf)
les plus populaires

	2001	2002	2003
moyenne	5814	5591	31877
médiane	4753	4923	30048

Liste des 10 fichiers les plus téléchargés en 2003

Rapports téléchargés	Téléchargements		<i>Date de mise en ligne</i>
Génériques (alphabétique)	53 105	145 / jour	récurrente
Bilan des vigilances 2001	32 412	55 / jour	25/05/02
Rapport d'activité 2001	30 824	84 / jour	31/12/02
RBP soins palliatifs Argumentaire	31 200	72 / jour	24/10/02
RBP transfusion GR Homologues	31 393	68 / jour	25/09/02
RBP tabac généralités	28 257	130 / jour	28/05/03
Déclarations publiques d'intérêts 2001	27 112	74 / jour	31/12/02
RBP tabac argumentaire	27 631	127 / jour	28/05/03
Bilan des vigilances 2002	29 272	284 / jour	19/09/03
RBP tabac recommandations	24 064	110 / jour	28/05/03

En 2003, 214 alertes ont été diffusées ; elles se répartissent comme suit :

Les alertes

	Retrait suspension de lot	ou	Retrait suspension produit	ou	de	Infos / recos	Total
2002	122		23			56	201
2003	153		21			40	214

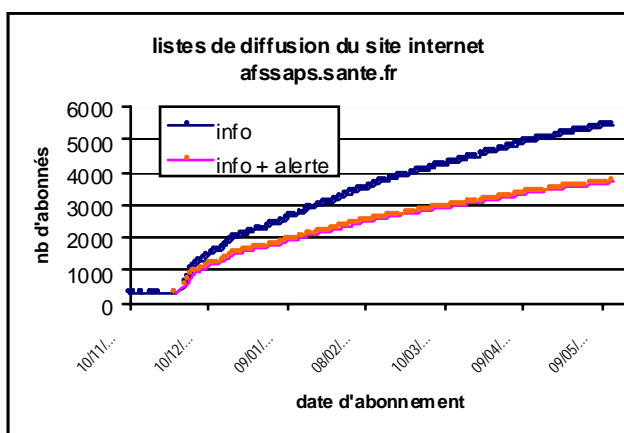
	Médicament	Dispositifs médicaux	Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	de Autres
2002	73	69	53	6
2003	70	62	79	3

La liste exhaustive des documents mise en ligne sur le site Internet de l'Agence est disponible en annexe.

La liste de diffusion électronique : une des évolutions majeures du site en 2003

Elle permet aux internautes qui le souhaitent de s'inscrire pour être informés dès la mise à disposition d'une nouvelle information sur le site Internet. Cette liste a été testée pendant l'été 2002, auprès de 300 professionnels de santé volontaires.

Les principales demandes d'ajustement souhaité par les premiers utilisateurs ont été prises en compte avant l'ouverture au public le 2 décembre 2002.



Au 14/11/03:

- 8310 à la liste info
- 5496 à la liste info+alerte

Répartition des abonnés par leur nom de domaine (pour info.)

- 1688 Établissements de santé (pub + priv)
- 1081 Industriels du Med. et des DM
- 252 personnels de l'Afssaps
- 220 institutions de santé (gouv, ministères,...)
- 62 presse, media
- 2802 wanadoo, AOL, Yahoo,...
- 2205 non identifiés (mais identifiables..)

Fin 2003, plus de 9 000 personnes étaient inscrites.

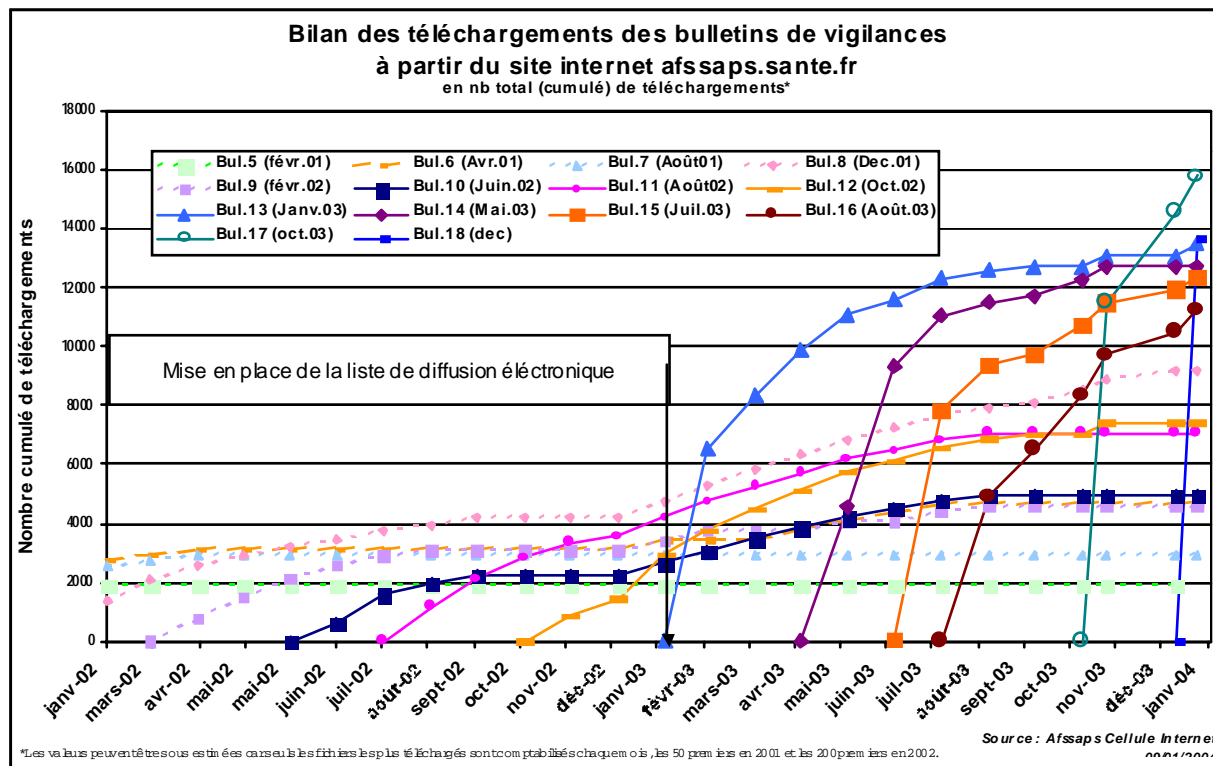
Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2003, 190 messages d'alertes et 240 messages d'informations ont été relayés via la liste de diffusion. Cette façon de diffuser l'information vers les utilisateurs a modifié les statistiques de fréquentation du site Internet de l'Afssaps. L'exemple suivant illustre ces changements.

Les bulletins de la coordination des vigilances

Depuis le bulletin n° 13, le bulletin des vigilances bénéficie de la liste de diffusion électronique. Les derniers bulletins sont plus téléchargés que les anciens dans des délais plus courts.

En 3 semaines, le bulletin n°18 totalise deux fois plus de téléchargements que le bulletin n°8 en presque 3 ans.

La liste de diffusion a donc permis de mieux faire connaître aux internautes un bulletin dont le contenu répond à leurs attentes.



Compte tenu des ressources humaines disponibles, des contraintes budgétaires, de la fréquence de mise à jour des documents, voire de l'urgence de certaines informations, le site Internet de l'Afssaps reste un media particulièrement approprié pour informer le plus largement, le plus rapidement et le plus simplement possible les professionnels de santé et les différents publics concernés.

En 2003, un nouvel habillage graphique du site a permis de mettre en place une navigation plus fluide permettant d'atteindre l'information en un nombre minimum de « clics ». La mise en place et l'utilisation de la liste de diffusion électronique est également une des évolutions majeures du site en 2003. Elle permet d'informer directement les internautes qui le souhaitent des dernières informations publiées sur le site.

Ces évolutions paraissent répondre aux besoins et/ou à la demande des internautes qui sont de plus en plus nombreux à fréquenter le site Internet et qui surtout téléchargent de plus en plus de documents. En effet, si la progression du nombre de visiteurs reste linéaire sur les trois dernières

années, le nombre de téléchargements des 10 fichiers les plus demandés a été multiplié par 5,6 et atteint 320 000 pour 2003.

Grâce à la participation de chacune des directions de l'Agence, le site Internet de l'Afssaps s'est considérablement enrichi en 2003. D'importantes évolutions restent à mener, il suffit pour s'en convaincre de le « comparer » aux sites Internet d'Outre-Atlantique. Ces évolutions sont souvent l'aboutissement d'importants projets internes. Elles sont indispensables pour que ce site devienne effectivement le site Internet national de référence des produits de santé destinés à l'homme.

Ce sera un des enjeux des deux ou trois prochaines années car le site Internet de l'Afssaps reflète la volonté et la capacité de l'Agence à être d'une part, transparente dans ses évaluations et ses décisions et d'autre part à informer le plus grand nombre d'acteurs de la sécurité sanitaire et de la santé publique.