

## Edito

### 10 ans, une belle aventure

Le 7 octobre 2003, l'Agence a célébré 10 années de sécurité sanitaire, avec l'ensemble de son personnel. Les étapes qui ont jalonné le parcours de l'Agence du médicament puis de l'Afssaps ont, notamment, été restituées par le Sénateur Claude Huriet, Didier Tabuteau et Philippe Duneton. Cette célébration conviviale a été l'occasion de se souvenir du pari ambitieux de confier, en 1993, à une nouvelle structure la sécurité sanitaire du médicament et du réactif de laboratoire. Et de poursuivre, en 1998, la construction avec une nouvelle agence, l'Afssaps, dotée de compétences élargies à l'ensemble des produits de santé. L'Afssaps s'est non seulement construite sur les bases solides de l'Agence du médicament, mais également avec le concours d'équipes issues d'univers différents et d'experts externes indispensables au processus d'évaluation. Ces équipes, internes ou externes, constituent une des richesses de l'Agence, comme l'illustre le film interne réalisé pour l'occasion.

Un colloque à l'Assemblée Nationale, le 16 octobre dernier, a aussi permis à l'Agence de sortir de ses murs pour s'adresser à un public de parlementaires et d'industriels sur les nouveaux défis des médicaments et des produits de santé. Ont notamment été abordés les enjeux en France et en Europe de l'évaluation du médicament et des dispositifs médicaux, le développement des nouvelles technologies et l'accès aux produits de santé.

Rendez-vous dans 10 ans !

## Alertes

### Le Département des alertes

Le Département des Alertes est fréquemment informé de signalements relatifs à des médicaments par les pharmacies à usage intérieur ou les CRPV. A cet égard, il est rappelé que le département a en charge le traitement des signalements de défaut qualité qui sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé publique (article R-5115-10 du code de la santé publique). Dans ce cadre les signalements reçus par le département des Alertes font l'objet d'une enquête approfondie dont la finalité est de motiver ou non le retrait du ou des lots incriminés.

Tous les autres évènements ou anomalies constatés ne répondant pas à ces critères sont à communiquer directement aux laboratoires exploitant les spécialités concernées qui, eux-mêmes, ont l'obligation de prévenir l'Agence de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments.

Isabelle Salvetat  
Département des alertes  
Isabelle.salvetat@afssaps.sante.fr

## Hémovigilance

### Stockage des Produits Sanguins Labiles dans les services de soins : DANGER !

Un incident transfusionnel avec hémolyse a été récemment 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 de 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 séquelles.

Cet incident très 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.

Il est rappelé que l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles distribués doit être immédiate et au plus tard dans les six heures qui suivent la distribution (arrêté du 10 septembre 2003 Bonnes pratiques de distribution). Cette utilisation sera très prochainement précisée dans une circulaire ministérielle relative à l'acte transfusionnel.

Bernard David  
bernard.david@afssaps.sante.fr  
Unité d'hémovigilance

## Pharmacovigilance

### **EFFEXOR® et EFFEXOR® LP (venlafaxine) : confirmation de la contre-indication chez les patients de moins de 18 ans**

Effexor® et Effexor® LP sont des médicaments antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline autorisés en France respectivement depuis 1994 et 1998. Ils sont commercialisés par les laboratoires Wyeth.

Récemment, des résultats d'essais cliniques conduits chez des enfants âgés de 6 à 17 ans ont été transmis à l'Afssaps. La venlafaxine ne serait pas efficace dans cette population pour le traitement des épisodes dépressifs

majeurs (EDM) et du trouble d'anxiété généralisée (TAG) et il y aurait une augmentation de l'incidence des idées suicidaires ainsi que des gestes auto-agressifs chez les patients traités par la venlafaxine comparativement aux patients recevant le *placebo*.

Aucun suicide n'a été rapporté durant ces études.

Ces nouvelles données sont en cours d'analyse à l'Afssaps. Dans l'attente des conclusions de cette évaluation, l'Afssaps rappelle qu'en France l'utilisation d'Effexor® et Effexor® LP est contre-indiquée chez les patients de moins de 18 ans quelle que soit l'indication.

Le résultat de l'évaluation par les autorités de santé britanniques de données analogues avec un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine avaient donné lieu à un communiqué de l'Afssaps en juin 2003. Ce communiqué rappelait que l'utilisation du Deroxat® (paroxétine), des laboratoires GlaxoSmithKline, restait contre-indiquée chez l'enfant de moins de 15 ans, quelle que soit l'indication.

---

Nathalie Deleau  
nathalie.deleau@afssaps.sante.fr  
Unité de pharmacovigilance

### **Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) et risque de cancer du sein**

Les résultats de l'étude anglaise MWS (Million Women Study) menée de 1996 à 2001 auprès de plus d'un million de femmes ménopausées âgées de 50 à 64 ans, ont été publiés dans le Lancet du 9 août 2003. Cette étude montre que le risque de survenue de cancer du sein et celui de décès lié à ces cancers est plus important chez les femmes traitées par THS que chez les femmes non traitées.

Ainsi, l'augmentation du risque de cancer du sein serait de 12 cas supplémentaires par an pour 10 000 femmes traitées pendant 5 ans par une association oestroprogestative et de 3

cas supplémentaires par an pour 10 000 femmes traitées pendant 5 ans par oestrogène seul.

L'étude MWS montre également que dans les 5 ans suivant l'arrêt du THS, le risque de cancer du sein redevient identique à celui observé chez les femmes non traitées.

Cette augmentation du risque est comparable aux résultats de l'étude américaine WHI, publiée en juillet 2002 dans le JAMA (8 cas supplémentaires par an pour 10 000 femmes traitées pendant 5 ans).

Cette étude évaluait une association oestroprogestative peu utilisée en France (oestrogènes équins sulfoconjugués - Prémairin® - et acétate de médroxyprogestérone) alors que l'étu-

de anglaise MWS porte sur des traitements couramment utilisés en Europe, tant pour les types d'oestroprogestatifs que pour leurs voies et modes d'administration.

Le risque de cancer du sein associé au THS est connu et figure dans les RCP des spécialités présentes sur le marché français.

Ces données donneront lieu à une actualisation des recommandations sur le THS diffusées en janvier 2003 par l'Afssaps ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), rubrique sécurité sanitaire et vigilances, dossiers " Le point sur ").

---

Irène BIDAULT  
irene.bidault@afssaps.sante.fr  
Unité de pharmacovigilance

## Matérovigilance

### **Endoprothèse coronaire à libération de sirolimus Cypher**

L'endoprothèse coronaire à libération, de sirolimus Cypher, est disponible sur le marché français depuis avril 2002 avec pour indication " l'agrandissement du diamètre luminal coronaire chez des patients souffrant d'insuffisance coronaire symptomatique, imputable à des lésions de novo des artères coronaires natives ".

Le 21 juillet 2003 l'Afssaps, dans le cadre de la matériovigilance, a diffusé sur son site Internet un message d'alerte concernant l'endoprothèse à libé-

ration de sirolimus Cypher.

Ce message reprenait le courrier adressé le 18 juillet par la société Cordis aux 180 centres utilisateurs français, rappelant les risques potentiels de thromboses aiguës et subaiguës associés à l'utilisation de ce dispositif ainsi que les précautions d'utilisation figurant dans la notice, concernant notamment le traitement par antiagrégants plaquettaires.

Il demandait également aux utilisateurs concernés de déclarer, au moyen du questionnaire type joint, les éventuelles complications cliniques

observées dans le cadre de l'utilisation de ce dispositif médical. Cette alerte faisait suite à celle diffusée par la FDA le 8 juillet consécutivement au signalement de plusieurs cas de thromboses.

Un groupe d'experts examinera prochainement les données recueillies par l'Afssaps qui seront présentées à la commission nationale de matériovigilance.

---

Marie-Paule FRANCHESCHI  
marie-paule.francheschi@afssaps.sante.fr  
Département de matériovigilance

## Pharmacodépendance

### Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées : enquêtes ASOS Résumé des enquêtes 2001, 2002 et 2003

Les modifications des règles de prescription des médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants, intervenues en octobre 1999 (suppression du carnet à souche, mise en place des ordonnances sécurisées (OS)) avaient pour but de faciliter la prise en charge et le traitement de la douleur en France. Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a réalisé, à la demande de l'Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps, une première enquête en mai 2001, reconduite en 2002 et 2003, auprès de pharmaciens d'officine. Les objectifs de ces enquêtes étaient de recueillir l'opinion de pharmaciens, décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants (AS), décrire les modalités d'utilisation des AS, évaluer le respect des règles de prescription et comparer les données recueillies.

#### Méthodes

500 pharmacies ont été tirées au sort en France métropolitaine. Outre un questionnaire destiné au pharmacien comportant des questions pour recueillir son opinion, une fiche spécifique devait être remplie pour chaque ordonnance comportant un AS au cours d'une semaine d'étude.

#### Résultats

Opinion des pharmaciens	2001	2002	2003
Nb pharmacies ayant participé : n (%)	119 (23,2)	88 (17,2)	170 (34 %)
OS et risque banalisation et sécurité (vs carnet souche)    oui / non autant / moins	51,3 % / 48,6 % 57,8 % / 36,7 %	33,3 % / 66,7 % 70,9 % / 26,6 %	38,9 % / 61,1 % 65,9 % / 23,4 %
Meilleure prise en charge douleur aujourd'hui : si oui, due à suppression carnet à souche	65,4 % 28,9 %	86,6 % 46,3 %	96,9 % 50,3 %

Opinion des pharmaciens	2001	2002	2003
Pas de délivrance dans la semaine	21 %	12,5 %	22 %
Nb sujets inclus	173	147	302
Nb moyen AS / semaine / pharmacie	1,46	1,67	1,77
âge moyen (médiane, extrêmes) sexe	58,4 (64 ; 23-94) H 45,7 % ; F 54,3 %	64,5 (66 ; 27-96) H 41 % ; F 59 %	63,6 (65,5 ; 16-99) H 44,5 % ; F 55,5 %
Prescripteurs libéraux MG	79,2 % 79 %	77,4 % 83,1 %	82,8 % 85,8 %
Non-conformité pas d'ordonnance sécurisée posologie en chiffres carré sécurité non rempli espace dernière ligne / signature	6,7 % 16,3 % 33,7 % 45 %	3,5 % 14 % 27,8 % 42,7 %	4,7 % 19,9 % 25,8 % 47,6 %
Spécialités les plus prescrites	Skénan® 35,3% Durogésic® 33,2% Moscontin® 8% Sévrédol® 7%	Skénan® 38% Durogésic® 33,1% Moscontin® 5,5% Sévrédol® 5,5%	Durogésic® 35,9% Skénan® 34,2% Actiskénan® 16,2% Sévrédol® 4%
Nouveaux traitements	9,6 % <sup>1</sup>	19,2 %	25,2 %
Douleur calmée	86 %	89,3 %	78,5 %
Ancienneté ttt > 6 mois	54,4 %	56,8 %	39,4 %
Ordonnance suspecte	-	-	2
Morphine comme ttt substitution (% du total sulfate morphine) (intervalle confiance 95 %)	8 (10 %) (4,3-19,7 %)	6 (8,5 %) (3,1-18 %)	7 (5,6 %) (2,2-11,5 %)

#### Commentaires

Pour l'enquête réalisée en 2003, outre un meilleur taux de participation, on note une meilleure opinion des pharmaciens sur l'ordonnance sécurisée et la prise en charge de la douleur. Plusieurs variables étudiées sur la délivrance confortent cette opinion : plus de malades traités par pharmacie, large utilisation de formes de longue durée d'action, etc. Pour presque une ordonnance sur cinq, la posologie n'est pas écrite en toutes lettres.

Le réseau des CEIP remercie très chaleureusement tous les pharmaciens qui ont participé à cette enquête.

## Veille toxicologique

### Mesures de confinement des poliovirus

De substantiels progrès ont été accomplis en vue d'éradiquer la poliomyélite, avec de grandes zones géographiques débarrassées de cette maladie. Depuis 1988, on note une diminution de 85% des cas notifiés chaque année. Toutefois, la poliomyélite reste endémique dans plusieurs pays d'Asie du Sud et de l'Ouest et du continent africain.

En 1998, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fixé comme objectif l'éradication mondiale de la poliomyélite d'ici 2005. Celui-ci devrait bientôt être atteint de sorte que, dans les prochaines années, les laboratoires utilisant ou conservant le virus de la poliomyélite (poliovirus) constitueront la seule source de contamination potentielle. La réintroduction de ce virus constituerait alors une menace importante pour la santé publique à l'échelle

mondiale. Afin de prévenir ce risque, les Etats membres de l'OMS se sont engagés à mettre en œuvre un processus de confinement des poliovirus. Dès à présent, chaque Etat doit procéder à une enquête auprès des laboratoires susceptibles de détecter des poliovirus afin d'élaborer un inventaire national des établissements détenant ce type de matériel. Par suite, des conditions de confinement renforcées devront être mises en place.

En France, le Ministère de la Santé a lancé cette enquête en 2001 auprès des laboratoires relevant de sa compétence. Cependant, il apparaît que les poliovirus sont susceptibles d'être détenus par de nombreux laboratoires relevant d'autres ministères, notamment de l'écologie et du développement durable ; de la défense ; de l'agriculture ; de l'industrie ; de l'éducation nationale et de la recherche. Il convient donc d'étendre l'enquête à

ces laboratoires, afin d'élaborer un inventaire national qui devra être transmis à l'OMS avant fin 2003.

En raison de cet objectif d'éradication de la poliomyélite, l'Afssaps s'engage à identifier les laboratoires pharmaceutiques de production. Elle rappelle que les arrêtés du 22 septembre 2001 relatifs à l'utilisation des pathogènes à des fins malveillantes sont en cours de révision afin notamment d'instaurer un système de contrôle sur les institutions détenant des substances telles que le poliovirus (demande d'autorisation, registre des mouvements, états des stocks et contrôles réguliers). La nouvelle réglementation pourrait entrer en vigueur à l'automne prochain. La cartographie qui sera établie sur cette base pourra servir de complément d'information pour des échanges avec l'OMS.

Paul Houeto  
paul.houeto@afssaps.sante.fr  
Unité de veille toxicologique

## Cosmetovigilance

### La réglementation des teintures capillaires

En janvier 2001, une étude américaine mettant en parallèle l'utilisation de teintures capillaires et le risque de cancer de la vessie a fait l'objet d'un article.

De nombreuses études ont été publiées sur le sujet. Elles montrent que si le risque peut apparaître légèrement augmenté chez les professionnels de la coiffure (sous réserve d'exclure un biais dû au facteur confondant tabac), il n'y a pas d'arguments sérieux pour conclure à une augmentation du risque chez le consommateur courant.

Cependant, l'Afssaps a proposé le rattachement de cette dernière étude à une étude de cohorte prospective européenne en cours (EPIC) sur alimentation et cancer débutée dans les années 1990, afin d'éclaircir la corré-

lation possible entre la survenue du cancer de la vessie et l'utilisation de teintures. Le questionnaire relatif à l'application des teintures intégrera le facteur confondant tabac.

A la suite de cette publication, le SCCNFP (comité scientifique européen), a recommandé une évaluation des risques de l'ensemble des substances et proposé une stratégie d'évaluation.

La Commission Européenne (CE) a demandé à l'Industrie de soumettre des dossiers pour toutes les substances utilisées selon la stratégie définie par le SCCNFP et a établi un échéancier qui vise à interdire dès octobre 2003 toutes les substances pour lesquelles aucun dossier n'a été soumis. Les avis rendus par le SCCNFP permettront de réglementer ces substances en annexe III (restrictions) ou éventuellement en annexe II (interdic-

tion) en complément des substances colorantes déjà réglementées dans ces annexes.

Une information destinée au grand public figure sur le site web de la CE. L'Afssaps participe activement à l'évaluation de ces teintures depuis septembre 2000 en concertation avec l'industrie. Elle adresse périodiquement son point de vue à la DGS en vue d'une transmission à la CE. Aucune décision de police sanitaire n'a été proposée, conformément aux différents avis de la Commission de cosmétologie concernant les données des substances portées à la connaissance de l'Afssaps, qui ne mettent pas en évidence de danger immédiat mais souvent la nécessité d'études complémentaires.

Florence LEPAGNOL  
Florence.lepagnol@afssaps.sante.fr  
Cellule cosmétovigilance

### Glossaire

La traçabilité est définie par la norme internationale ISO 8402 comme "l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un article ou d'une activité, ou d'articles ou d'activités semblables, au moyen d'une identification enregistrée".

Appliquée aux produits de santé, la traçabilité peut être définie comme la capacité de retracer le cheminement d'un produit de santé (en amont comme en aval) depuis son origine jusqu'à son utilisation.

La traçabilité a notamment pour objectifs de :

- protéger le patient et les acteurs de santé,
- identifier à tout moment le patient à qui le produit a été administré,
- localiser à tout moment le produit de santé,
- garantir la qualité du produit de santé,
- permettre le cas échéant le retrait d'un produit de santé.

Les vigilances sanitaires des produits de santé participent à assurer la traçabilité des produits de santé.

Concernant la traçabilité en transfusion et en

hémovigilance, les bonnes pratiques transfusionnelles (arrêté du 10 septembre 2003 portant homologation du règlement de l'Afssaps définissant les principes de bonnes pratiques dont doivent se doter les établissements de transfusion sanguine JORF 226 du 30 septembre 2003) la définit comme "l'aptitude à retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement de ce qui est examiné. La traçabilité d'un produit sanguin labile désigne : l'établissement du lien entre le donneur, le don, les produits et leur devenir, qu'ils aient été ou non utilisés."