

Edito

L'unité des enquêtes spéciales

Créée au cours de l'année 2002, l'unité d'inspection des enquêtes spéciales est chargée du traitement et du suivi administratif, disciplinaire et pénal des affaires relatives à :

- des produits de santé mis sur le marché en infraction avec le code de la santé publique et susceptibles de présenter un danger pour la santé publique,

- des entreprises ayant une activité dans le domaine des produits de santé en infraction avec la réglementation.

Cette unité, placée directement sous l'autorité hiérarchique du Directeur de l'Inspection et des Etablissements (DIE), est chargée de la mise en oeuvre des mesures de police sanitaire concernant les produits de santé précités et les attributions de l'ancienne unité contrôle du marché lui ont été transférées.

Les dossiers proviennent en majorité :

- des différents départements de la DIE pour des dossiers que l'unité des enquêtes spéciales prend en relais ou pour lesquels elle fournit

- un appui ;
- des services déconcentrés du ministère chargé de la santé ;
- d'autres directions de l'Agence ;
- de la DGCCRF ;
- des services des douanes ;
- des Conseils de l'Ordre (médecins, pharmaciens, dentistes) et autres organisations professionnelles ;
- d'officines de ville et pharmacies à usage intérieur ;
- d'établissements de santé ;
- de particuliers.

L'unité d'inspection des enquêtes spéciales participe à l'élaboration d'un protocole entre l'Afssaps et la DGDDI (Direction générale des douanes et droits indirects).

La cellule de veille déontologique et le service des affaires juridiques de l'Afssaps sont des interlocuteurs privilégiés de l'unité d'inspection des enquêtes spéciales.

L'unité participe ainsi au groupe de travail de qualification des produits de santé et, également, aux différents groupes de travail concernant le caractère licite des produits de santé (révision du formulaire national, plantes médicinales inscrites à la pharmacopée...).

Les inspections concernent des établissements pharmaceutiques, des fabricants ou des distributeurs de produits de santé et posent 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 des enquêtes spéciales poursuit en 2003 sa mise en place. A cette fin, elle complète ses effectifs et en assure la formation. Elle se dote des outils d'assurance qualité propres et de règles d'articulation avec ses interlocuteurs internes et externes à l'Afssaps.

Au plan opérationnel, l'unité prend en charge les dossiers particuliers à dimension pénale qui lui sont confiés et assure des inspections chez des fabricants de produits à base de plantes. L'unité exploite les rapports des inspections menées par les DRASS concernant la distribution en gros des médicaments à usage humain.

*Stéphane Lange
Unité des enquêtes spéciales*

Contrôle du marché

RECTIFICATIF

Par décision de police sanitaire en date du 5 décembre 2000, le Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a suspendu toute activité relative à l'importation, la mise sur le marché à titre

gratuit ou onéreux, la détention en vue de la distribution à titre gratuit, la publicité, l'utilisation, la prescription, la délivrance et l'administration de médicaments exportés vers la France par Labo'Life Espana et intitulés "préparations magistrales homéopathiques".

Cette décision a été annulée par un arrêt du Conseil d'Etat, en date du 3 avril 2002.

Cet arrêt est disponible sur le site Legifrance, rubrique "La Jurisprudence nationale" (www.legifrance.gouv.fr).

Enquêtes spéciales

Interdiction des produits à base de Kawa

Le Kawa ou kava (*piper methysticum*) est une plante médicinale, originaire des îles du Pacifique sud, réputée pour ses propriétés sédatives et hypnotiques.

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 plus récentes montre que 68 cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés au plan international chez des personnes ayant consommées des produits à base de kawa.

Ces atteintes sont parfois graves, deux cas ayant été d'évolution fatale et six ayant nécessités 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.

En France, la mise sur le marché, la délivrance et l'utilisation à des fins thérapeutiques du kawa et des produits en contenant sous toutes ses formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions supérieures à 5CH, ont été interdites par décision du 13 mars 2003 du Directeur général de l'Afssaps (JO du 26 mars 2003).

Cosmétovigilance

Produits de blanchiment des dents

Actuellement la réglementation cosmétique prévoit une teneur limite 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. Cette concentration n'est pas suffisante pour permettre le blanchiments des dents.

Or, devant une demande croissante de la part des consommateurs pour ce type de produit, et compte tenu de l'ensemble des données scientifiques relatives dans la littérature, la commission de cosmétologie s'est prononcée favorablement pour une utilisation de peroxyde de carbamide dans les produits cosmétiques jusqu'à une concentration de 10% (= 3.6% d'H₂O₂). Les produits de blanchi-

ments des dents qui en contiennent devront être accompagnés obligatoirement de recommandations préconisant d'une part la nécessité d'une visite chez le 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.

Cet avis a été présenté au niveau européen, où il est actuellement en cours de discussion afin de modifier l'annexe III de la directive 76/768/CEE qui réglemente les produits cosmétiques. Cette annexe III correspond à la liste des substances soumises à certaines limitations et restrictions, publiée en France sous forme d'arrêtés (arrêtés du 6 février 2001).

De plus, en novembre 2002, suite à de nouvelles données du SCCNFP

(scientific committee for non food and cosmetic products : comité scientifique européen), la question de l'utilisation du peroxyde d'hydrogène à une concentration de 6% dans des strips a été soulevée.

La commission de cosmétologie a émis un avis défavorable compte tenu d'une part du risque de mésusage plus grand de la forme " strip " (risque d'ingestion) et d'autre part des concentrations en H₂O₂ supérieure à la limite des 3.6% préconisées. Il est nécessaire que de tels produits soient réservés à l'usage professionnel.

De même que précédemment, cet avis a été transmis au niveau européen où il est actuellement en cours de discussion.

Pharmacodépendance

L'utilisation thérapeutique du cannabis

Point sur la réglementation

Le cannabis est utilisé à des fins médicales dans certains pays, notamment aux Etats-Unis, au Canada et aux Pays-Bas.

Aux Etats-Unis, neuf états (Alaska, Californie, Colorado, Hawaii, Maine, Nevada, Oregon et Washington) autorisent actuellement l'usage thérapeutique de la marijuana. La législation sur la marijuana médicale est en attente dans plusieurs autres états, dont le Connecticut, le Maryland, le Massachusetts, le Missouri, New York et Rhode Island.

Au Canada, le ministère de la santé (Santé Canada) a élaboré un règlement sur l'accès du cannabis à des fins médicales, qui est entré en vigueur le 30 juillet 2001. Ce règlement définit clairement dans quelles circonstances et selon quelles modalités l'accès à la marijuana à des fins

médicales est permis. Il comporte deux grands volets : l'autorisation de posséder de la marijuana et celle d'en produire. Depuis l'application de ce règlement, sur 976 demandes reçues, Santé Canada a émis 574 autorisations de possession, dont 570 sont toujours en vigueur, 375 licences pour la production personnelle et 36 licences à titre de personnes désignées.

Aux Pays-Bas, un amendement de la loi sur les stupéfiants est entré en vigueur le 17 mars 2003, autorisant désormais les médecins néerlandais à prescrire le cannabis à des fins médicales et les pharmaciens à vendre le produit. Les seuls produits commercialisables sont ceux qui ont été certifiés par le ministère néerlandais de la Santé, du Bien-être et du Sport.

Néanmoins, aucun fabricant agréé à cultiver le cannabis, à le conditionner puis à le distribuer aux pharmacies n'a été désigné. Une décision devrait être prise d'ici la fin 2003.

Développement d'un médicament à base de cannabis au Royaume-Uni

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

Réactovigilance

Défaut du système de détection de niveau de liquide sur l'automate Galilé

Il s'agit d'un nouvel automate d'immuno-hématologie fabriqué par la société Immucor et distribué par Bio-Rad en France depuis décembre 2002.

Une erreur de montage de l'adapta-

teur de l'aiguille de prélèvement a été signalée par le fabricant au mois de mars 2003.

Cette anomalie peut être à l'origine d'une défaillance de détection du niveau de prélèvement non signalée par un message d'alarme.

Un courrier d'information a été envoyé

aux utilisateurs par Bio-Rad signalant l'erreur de montage sur cet automate et ses répercussions possibles sur les résultats rendus.

L'ensemble des automates ont été contrôlés et le montage des aiguilles rectifié en cas de besoin.

Pharmacovigilance

KETEK® (télithromycine) : précaution d'emploi chez les patients myasthéniques

A la suite de la survenue récente de cas d'aggravation de myasthénie, dont un décès, chez des patients atteints de cette maladie, une précaution d'emploi nouvelle et importante vient d'être introduite dans le résumé des caractéristiques du produit KETEK® (télithromycine) pour ces patients.

KETEK® est un antibiotique appartenant à la famille des kétolidés, classe d'antibactériens apparentée aux macrolides et commercialisé en France depuis septembre 2002. KETEK® est indiqué dans le traitement d'infections respiratoires (pneumonies communautaires, des exacer-

bations aiguës de bronchites chroniques, des sinusites aiguës, des angines/pharyngites).

Chez les patients myasthéniques, traités par KETEK®, une aggravation de la faiblesse musculaire, une dyspnée ou une insuffisance respiratoire aiguë sévère, pouvant mettre en jeu le pronostic vital est survenue dans les heures qui ont suivi la première prise du médicament. Le mécanisme d'action de KETEK® dans ces aggravations reste inconnu à ce jour.

C'est pourquoi, l'Afssaps souhaite attirer l'attention des professionnels de santé sur les recommandations suivantes :

- la prescription de KETEK® est déconseillée chez les patients myasthéniques, sauf en l'absence d'alter-

native thérapeutique,

- si un traitement par KETEK® est débuté chez un patient atteint de myasthénie, celui-ci doit faire l'objet d'une surveillance étroite,

- les patients myasthéniques traités par KETEK® doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin devant toute aggravation de leurs symptômes,

- la survenue de signes d'aggravation de myasthénie impose l'arrêt du traitement par KETEK® et une prise en charge médicale appropriée.

Une lettre d'information validée par l'Afssaps a été diffusée, par le laboratoire, aux professionnels de santé.

Communiqué également disponible sur www.afssaps.sante.fr et www.emea.eu.int

Contre-indication de l'association repaglinide (NovoNorm®) et gemfibrozil (Lipur®).

Une étude de pharmacocinétique a été publiée et établit un risque d'interaction entre le repaglinide (NovoNorm®), un insulino-sécrétagogue d'action rapide (laboratoires Novo Nordisk) existant depuis 1998 et le gemfibrozil (Lipur®) agent hypolipémiant, laboratoires Pfizer/Pharmacia) autorisé depuis 1982.

Les principaux résultats de cette étude menée chez des volontaires sains, sont des modifications pharmacocinétiques importantes avec une augmentation de l'aire sous la courbe du repaglinide d'un facteur 8 et de sa demi-vie d'élimination d'un facteur 3.

Une potentialisation et une prolongation significatives de l'effet pharmacodynamique hypoglycémiant du repaglinide, ont également été rapportées avec un risque en cas d'association de ces deux molécules d'accident hypoglycémique sévère et prolongé.

Dans la base mondiale de données de pharmacovigilance des laboratoires Novo Nordisk, 9 cas d'hypoglycémie sous repaglinide et gemfibrozil, dont 5 graves (2 cas français), ont été recensés.

Une mesure de restriction urgente (Urgent Safety Restriction) a été menée le 8 mai 2003 par Novo Nordisk auprès de tous les Etats membres.

La gravité potentielle de cette interaction et l'existence d'alternatives théra-

peutiques ont conduit à contre-indiquer l'association repaglinide-gemfibrozil.

Cette information a été diffusée par Novo Nordisk au moyen d'une lettre adressée aux professionnels de santé concernés : Diabétologues, Internistes, Médecins généralistes et Pharmaciens. Un communiqué est disponible sur le site de l'Afssaps et de l' EMEA.

* Niemi M, Backman JT, Neuvonen P.J. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide : potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*, 2003; 46 (3): 347-351.

Valvulopathies cardiaques sous Pergolide (CELANCE)

Le pergolide est un dérivé de l'ergot de seigle, agoniste dopaminergique, commercialisé en France depuis 1995 par les laboratoires Lilly, et indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson.

17 cas* de valvulopathies cardiaques ont été rapportés, dans le monde, au bout de 6 mois à 4 ou 5 ans de traitement (moyenne de 2,7 ans). Dans 5 cas, des posologies supérieures à la dose maxima recommandée (5 mg/j) étaient utilisées.

*dont 3 cas américains publiés (*Mayo Clin Proc* 2002, 77, 1280.)

Dans 8 cas, une atteinte des 3 valves cardiaques a été mise en évidence et

chez 3 patients il s'agit d'une atteinte double mitrale et aortique. Le plus souvent il s'agissait d'insuffisance valvulaire, expliquant le tableau d'hypertension artérielle pulmonaire.

Pour 5 patients, une amélioration a été notée à l'arrêt du pergolide. Dans 3 cas, une chirurgie de remplacement valvulaire a été réalisée. L'analyse histologique était évocatrice d'atteinte valvulaire de type carcinoïde dans 2 observations (du type de celles retrouvées sous anorexigène sérotoninergique ou autres dérivés de l'ergot).

6 patients avaient reçus antérieurement d'autres médicaments antiparkinsoniens dérivés de l'ergot de seigle, comme la bromocriptine ou la cabergoline dont le rôle ne peut donc pas être formellement exclu. Dans un cas,

une cause rhumatismale a été évoquée.

Malgré l'informativité insuffisante et le faible nombre de cas, et étant donné que ce type d'effet indésirable a déjà été décrit avec d'autres dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, méthysergide ou bromocriptine), il est recommandé d'évoquer ce diagnostic chez un patient traité et se plaignant de dyspnée, d'œdèmes des membres inférieurs, de douleurs lombaires ou d'une altération de la fonction rénale et d'envisager l'arrêt du traitement.

Cet effet s'intègre probablement dans le cadre plus large des autres réactions de fibrose déterminées par les dérivés de l'ergot de seigle (fibrose pulmonaire, cardiaque ou rétropéritonéale).

Pharmacovigilance

IRESSA® et pneumopathies interstitielles.

L'Iressa® est un antinéoplasique 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 et commercialisé au Japon.

Le dossier d'AMM pour le traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules inopérables a été déposé en Europe et l'AMM vient d'être accordée récemment aux Etats-Unis ainsi qu'en Australie.

Les prescripteurs français d'Iressa® ont été informés, dès octobre 2002 et de nouveau en décembre 2002, de la notification de pneumopathies interstitielles sous Iressa avec une évolution fatale dans 40% des cas, la majorité notifiée au Japon. L'estimation actuelle de l'incidence des pneumopathies

interstitielles est de 2% au Japon, 0,3% dans le reste du monde et de 1% au total.

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

Avant le traitement :

- évaluation respiratoire clinique (quantitative et qualitative) et radiologique complétée par un scanner thoracique si anomalies radiologiques et une mesure de la saturation (SpO2) si dyspnée ;
- information du patient sur la nécessité de consulter en urgence en cas d'apparition ou d'aggravation de tous symptômes respiratoires.

En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux avec ou sans fièvre :

- arrêter l'Iressa®,
- noter l'examen clinique, faire une radiographie pulmonaire ;
- faire mesurer la SpO2 si dyspnée.

En présence d'opacités radiologiques diffuses ou localisées résistant aux antibiotiques :

- scanner thoracique en coupes fines;
- endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire et selon les cas, prélèvement protégé et/ou biopsies bronchiques ;
- mise en route rapide d'une corticothérapie précoce, une fois l'hypothèse infectieuse levée

En cas de décès : réalisation d'une autopsie, si possible.

Hémovigilance / Biovigilance

La transmission et la greffe sont-elles concernées par l'épidémie de pneumopathie atypique (SRAS) ?

A ce jour, il n'existe aucun cas décrit de transmission du coronavirus responsable du SRAS en ce qui concerne les produits sanguins labiles, les médicaments dérivés du sang ou les greffons.

Le risque théorique existe cependant puisqu'une virémie faible peut être détectée pendant les dix jours qui suivent l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

Selon les recommandations de l'OMS, ont été mis en place une exclusion

temporaire de trois semaines des candidats au dons de sang en retour des zones de transmission, une exclusion d'un mois après la fin des symptômes des cas suspects et une exclusion de trois mois des cas probables. Ces mesures ont été appliquées dès le 17 mars par l'Etablissement français du sang, et l'actualisation des données et ses conséquences éventuelles sont suivies régulièrement avec l'OMS. Il convient de signaler que les procédés d'inactivation utilisés actuellement pour les médicaments dérivés du sang sont efficaces sur les virus enveloppés comme le coronavirus, et qu'il n'a pas été identifié de risque particulier

pour ce type de produits.

Les mêmes mesures de précaution et d'exclusion sont préconisées pour les dons d'organes. Toutefois, si le prélèvement de greffon s'inscrit dans un contexte d'urgence vitale et de situation de pénurie, les médecins greffeurs doivent être informés dans les meilleurs délais afin de prendre au cas par cas la décision de greffer en fonction du rapport bénéfice-risque, ou, si l'information leur parvient a posteriori, afin d'instaurer le suivi approprié du patient et son information. Cette information doit être consignée. Une identification des greffons concernés doit également être mise en place.

Matérovigilance

La Commission Nationale de Matérovigilance

La Commission Nationale de Matérovigilance, dont les membres ont été nommés par arrêté du 24 mars 2000, arrive au terme de ses 3 années de mandat.

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur Frija et Monsieur le Docteur Cazalaa, respectivement président et vice-président de la Commission, ainsi que tous les experts de la commission nationale et des commissions techniques. Ceux-ci, par leur compétence et leur engagement sur le plan médical, technique et méthodologique, ont largement contribué au développement de la maté-

rovigilance. Ainsi, la mise en place de méthodes et outils, destinés à l'uniformisation et la reproductibilité du traitement des incidents, a permis de faire face à l'augmentation du nombre d'incidents tout en améliorant la réactivité de l'Agence face aux incidents les plus critiques.

La création d'outils de communication tels que la rubrique matérovigilance sur le site internet de l'Afssaps en juin 2001, la liste de diffusion internet en 2002 et le projet de bulletin de la matérovigilance qui devrait se concrétiser à l'automne 2003 permettent d'animer progressivement le réseau de matérovigilance. Par ailleurs, des groupes de travail ont

abordé divers sujets tels que les rôles respectifs des experts et de l'Agence dans l'instruction des dossiers en matérovigilance, la formation des correspondants locaux de matérovigilance dans les établissements de santé, les modalités de prise en charge des dispositifs médicaux destinés à l'expertise ; leur mise en application se fera au cours des mois à venir. D'autres groupes de travail sont en cours ou en projet (imputabilité d'un incident à un dispositif médical, retour d'information au déclarant).

Le bilan des trois années de mandat de la CNM sera diffusé sur le site internet de l'Afssaps et fera l'objet du premier bulletin de la matérovigilance.