

...Les directions de l'Afssaps...Le point sur...

## La Direction de l'Inspection et des Etablissements Pharmaceutiques

Le métier de la Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE) est principalement centré sur l'Inspection : un pourcentage croissant de ses effectifs - au-delà des deux tiers - est constitué d'inspecteurs habilités à inspecter des sites sur l'ensemble du territoire français.

Sont attachés à ce métier principal deux départements, principaux donneurs d'ordre des inspections : le département "établissements", chargé d'instruire les autorisations et les déclarations de tous les établissements relevant de la compétence de l'Agence ; le département "accidents" chargé d'instruire les défauts de qualité des produits de santé.

En conséquence, la DIE est en charge d'une grande partie des décisions de police (suspension d'établissements, retrait de produit) et, à ce titre, elle met en oeuvre la plupart des alertes décidées par le directeur général de l'Agence.

**Philippe Ledenic**  
Directeur de l'Inspection et des Etablissements Pharmaceutiques

## ■ Accidents

**Retrait de lot(s)** : Afin de compléter les informations diffusées dans les bulletins n° 1 et 2, il est nécessaire de préciser que :

- les décisions de rappels de lot(s), parfois demandés directement par l'industriel, sont prises dans les meilleurs délais, après réception du signalement, en fonction du risque et de l'obtention des informations indispensables ;

- contrairement à certaines rumeurs, il n'existe pas de "commission de retrait" le vendredi après-midi... bien que ce créneau soit effectivement - mais indépendamment de notre volonté - assez fréquent pour les retraits.

Par ailleurs, après accord de l'Afssaps et validation du message, l'industriel, qui met le produit concerné sur le marché, a la responsabilité de la diffusion du bordereau d'alerte par les différents systèmes (viafax, systèmes grossistes-répartiteurs, information directe...etc.).

## ■ Inspection Contrôle du Marché

Des mesures ont été prises à l'encontre de la société néerlandaise SCALA qui exporte en France à destination de sociétés distributrices de boutiques Sex shop des produits à base de Lidocaïne. Il s'agit notamment des produits STUD 100 desensitizing spray for men et STAD 9000 (à 10% de lidocaïne).

Outre que ces produits sont soumis à l'autorisation de mise sur le marché, la présentation en spray pour application péniennne peut présenter des risques notables compte tenu :

- des concentrations élevées en lidocaïne du spray ;
- des quantités importantes qui peuvent être appliquées dans les

Directeur de la Publication : Philippe Duneton - Rédacteur en Chef : Anne Castot  
Secrétaire de rédaction : Henriette Chaibriant - Ont collaboré à ce bulletin :  
Christiane d'Agata, Christiane Angot, Bernard David, Chantal Gatignol, Sandra Jullian, Corinne le Denmat, Florence Lepagnol, Dominique Masset, Evelyne Pierron, Dominique Pigé, Nathalie Richard, Isabelle Salvetat.

## ■ Inspection Contrôle du Marché ...suite

conditions particulières de son utilisation ;

- de la possibilité d'une résorption rapide et massive liée à l'hyper-vascularisation du site d'application. Actuellement parmi les spécialités pharmaceutiques à base de lidocaïne, il convient de noter qu'un dosage maximal à 5% existe en nébulisateur pour l'anesthésie des muqueuses oro-pharyngées.

## ■ Cosmétovigilance

**Les persulfates** : Le risque de sensibilité à ces produits présents dans certains cosmétiques sera évalué par la commission de cosmétologie.

En effet, les persulfates sont utilisés, en particulier pour les décolorations des cheveux, sous une forme pulvérulente dont les manipulations pour le "mouillage" entraînent une dispersion des particules dans l'atmosphère et une pollution du lieu de travail.

Les personnes exposées à ce contact répété, en particulier les personnes travaillant en salon de coiffure, peuvent se sensibiliser et développer des pathologies touchant les voies respiratoires (rhinites, asthme), les yeux (conjonctivite) et plus rarement la peau (urticaire, érythème).

Une expertise récente a reconnu comme maladie professionnelle, une allergie aux persulfates chez une coiffeuse de 45 ans. En effet, celle-ci souffrait de rhinite associée à une conjonctivite et des réactions cutanées, rendant intolérable l'atmosphère de travail en raison de l'aggravation progressive de ses symptômes.

Aussi, la question des mesures préventives se pose, visant à limiter au maximum la dispersion de la poudre dans l'environnement de travail.

Les résultats de cette expertise seront discutés lors du premier groupe de travail "cosmétovigilance" mis en place par la commission de cosmétologie le 21 septembre dernier.

## ■ Hémovigilance

**Le séminaire européen d'hémovigilance** s'est tenu à Montpellier les 28 et 29 septembre 2000 sous la présidence Française de la Commission Européenne. 50 représentants des systèmes d'hémovigilance de 13 des 15 états membres étaient présents. Le réseau européen (European Haemovigilance Network ou EHN) rassemble à ce jour 7 pays : Belgique, Danemark, France, Luxembourg, Pays-Bas, Portugal et Suisse. A cette occasion, les différents systèmes d'hémovigilance européens ainsi que les données épidémiologiques recueillies ont été comparés. Les différences observées dans le principe de recueil des informations ont motivé la mise en place d'ateliers de travail coopératifs dans un but de standardisation des définitions de termes et de codification. Ces travaux seront poursuivis dans les prochains mois. Un point a également été fait sur la contamination bactériologique des produits sanguins labiles, montrant l'apport des nouvelles méthodes d'études pour la détection de germes jusqu'à présent non identifiés, et l'intérêt potentiel de mesures comme le détournement des premiers mL du don de sang.

Un site internet de l'European Haemovigilance Network ([www.ehn.org.net](http://www.ehn.org.net)) a également été créé. Dès à présent des informations sur les différentes organisations d'hémovigilance des sept pays membres de l'EHN peuvent être consultées. Il permettra dans les prochains mois une gestion des alertes sanitaires en hémovigilance.

## ■ Matérovigilance

**Incubateurs à rideau d'air chaud** : Des cas de brûlures graves dont certains ayant entraîné une amputation de doigts des nouveau-nés, ont été signalés dans le cadre de la matériovigilance au cours de l'utilisation d'incubateurs fermés à rideau d'air chaud. Dans tous les cas, l'incident a pu être rattaché à une obstruction des orifices de circulation d'air chaud due en particulier à la pose d'un champ opératoire lors de la pratique d'un geste médical ou chirurgical sur l'enfant placé à l'intérieur de l'incubateur.

Deux circulaires de recommandations aux utilisateurs avaient déjà été émises sur ce sujet, par la direction des hôpitaux du ministère chargé de la santé, en août 1995 et en avril 1998. De nouveaux incidents se sont produits, notamment le 2 août et le 13 août 2000. Le directeur général de l'Afssaps a donc pris, après avis de la Commission nationale de matériovigilance, une décision qui précise que, les orifices d'arrivée d'air chaud ne doivent en aucun cas être obstrués même très brièvement, même très partiellement par un champ opératoire ou équivalent. De plus la mention suivante doit être apposée de façon visible par le fabricant sur l'habitable des incubateurs: "Attention ne pas obstruer les sorties d'air chaud, risque de brûlure grave pour le nouveau-né", les notices d'utilisation des incubateurs fermés à rideau d'air chaud devant comporter également cette mise en garde.

## ■ Pharmacodépendance

**Déviations d'usage de la Kétamine** : La déviation de l'usage de kétamine est apparue aux Etats-Unis dans les années 80 et en Europe dans les années 1990. Les cas d'abus ont d'abord été signalés dans le milieu médical mais l'usage récréatif semble se développer en France, en particulier dans les "Rave parties" où elle peut être associée à de l'alcool, des amphétamines, de la cocaïne. C'est un anesthésique utilisé en médecine humaine et vétérinaire. Il existe 2 spécialités à usage humain dosées de 10 à 100 mg (Kétalar® et Kétamine PANPHARMA®) et 3 spécialités vétérinaires (Kétamine UVA®, Clorkétam® et Imalgène®) dosées à 500 et 1000 mg. Des vols de ces spécialités ont été signalés, en particulier dans des cliniques vétérinaires. De plus, de nombreux sites Internet en proposent. On retrouve la kétamine sous différents noms de rue tels que Spécial K, Kit Kat, vitamine K..... Elle est essentiellement "sniffée" mais peut être également injectée ou administrée par voie orale. L'usager est à la recherche d'un état dissociatif profond, d'une expérience de voyage extracorporel et une expérience de NDE (Near Death Experience). Les effets peuvent persister 3 à 4 heures suivant la quantité consommée.

L'utilisation illicite de la kétamine est dangereuse en raison des effets somatiques entraînés tels que des pertes de connaissance accompagnées de vomissements et risque de fausses routes. En cas de surdosage, il peut y avoir danger de mort subite, de convulsions, d'hypertension artérielle grave et d'arrêt respiratoire. Les troubles psychiques (délires, hallucinations, troubles du comportement divers) peuvent être importants, quelquefois au premier plan au début et à la fin de l'intoxication.

La kétamine est classée comme stupéfiant (Arrêté du 8 août 1997) mais les préparations injectables en contenant sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses.

Une information sur les problèmes liés à la kétamine est diffusée aux professionnels de santé et aux associations d'usagers de drogues par la DGS et l'Afssaps. La kétamine fait également l'objet d'une évaluation au niveau européen par l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies dans le cadre de l'Action Commune du 16 juin 1997 sur les drogues de synthèse.

**Erratum au bulletin n°2** : une erreur s'est glissée dans la liste des centres CEIP, en effet, les six centres sont : Caen, Marseille, Nancy, Paris/Fernand Vidal, Grenoble et Toulouse

## ■ ...Pharmacovigilance

### Abacavir (ZIAGEN®) et manifestations d'hypersensibilité :

Des manifestations d'hypersensibilité, parfois graves, surviennent chez 4% des patients traités par abacavir et doivent conduire à arrêter immédiatement et définitivement abacavir.

De nouvelles données recueillies mettent en évidence que des patients qui n'avaient présenté qu'un seul symptôme d'hypersensibilité (éruption, fièvre, troubles digestifs, symptômes respiratoires, symptômes généraux tels que fatigue ou malaise) ou aucun symptôme d'hypersensibilité avant l'arrêt d'abacavir ont rapidement présenté une hypersensibilité à la reprise du traitement. Dans ces situations, la réadministration doit donc être réalisée sous contrôle médical.

De plus, abacavir doit être arrêté si une hypersensibilité ne peut être exclue, même si un autre diagnostic est envisagé (tels que pneumopathie, syndrome pseudo-grippal, gastro-entérite ou effets indésirables liés aux autres médicaments). Si la réadministration est jugée nécessaire, elle doit être réalisée à l'hôpital.

## ■ Veille Toxicologique

**L'aluminium**, représente 7% en masse de la lithosphère. La population est donc soumise à une forte exposition environnementale, naturelle. La toxicité de l'aluminium (neurotoxicité et ostéodystrophies) a été rapportée pour la première fois, chez des patients dialysés avec une eau riche en aluminium. Aujourd'hui, face aux multiples usages de l'aluminium dans les produits de consommations courantes et les produits de santé\*, une vague de polémiques sur la responsabilité d'une toxicité insidieuse de l'aluminium dans de nouvelles pathologies (maladie d'Alzheimer, effets immunotoxiques, activité foetotoxique et tératogène, effets pulmonaires) chez les travailleurs fortement exposés) alimente le débat scientifique. Cependant en l'état des études scientifiques actuelles les liens de causalité entre l'exposition à l'aluminium et ces pathologies émergentes, sont très discutés, et ne sont pas clairement démontrés. Des réunions d'experts mises en place entre les différentes agences de sécurité, doivent faire le point sur cette situation et émettre des recommandations.

\*A titre d'exemple l'aluminium est présent dans les médicaments (comme principe actif dans les pansements digestifs, comme excipient dans le pelliculage des comprimés ou comme adjuvant d'immunité dans les vaccins) dans les cosmétiques (antiperspirants) et dans certains dispositifs médicaux.

## ■ Le Comité de Coordination des Vigilances de l'Afssaps

Anne Castot : 01 55 87 35 23

Coordinateur des Vigilances / Biovigilance

### Christiane Angot

Matérovigilance  
01 55 87 37 04

### Chantal Gatignol

Stupéfiants et  
Psychotropes  
01 55 8735 98

### Rachida Merad

Veille Toxicologique  
01 55 87 34 83

### Henriette Chaibriant

Chargée de la  
Communication  
01 55 87 30 18

### Carmen Kreft-Jais

Pharmacovigilance  
01 55 87 35 46

### Dominique Pigé

Unité Inspection  
Contrôle du Marché  
01 55 87 39 77

### Dominique Costagliola

Epidémiologie  
01 55 8736 65

### Corinne Le Denmat

Réactovigilance  
01 55 87 42 81

### Isabelle Salvetat

Département Accidents  
01 55 87 39 25

### Bernard David

Hémovigilance  
01 55 8735 67

### Florence Lepagnol

Cosmétovigilance  
01 55 87 41 60

### Philippe Vella

Essais Cliniques  
01 55 87 36 47