

## Comment est organisée l'Afssaps ?

Dans le cadre du renforcement de la veille sanitaire, l'Afssaps est l'autorité unique chargée d'assurer la protection de la santé publique pour l'ensemble des produits de santé destinés à l'homme ainsi que pour les produits cosmétiques.

Six directions lui permettent d'assurer ses missions d'évaluation, d'inspection et de contrôle :

**Direction de l'inspection et des établissements**, à laquelle est rattaché le département "Accidents", en charge de tous les défauts de qualité des produits pouvant entraîner un rappel ou une limitation de distribution.

**Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux** qui comprend en particulier l'unité de matériovigilance et celle de réactovigilance.

**Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques** avec tout naturellement les vigilances correspondantes : la pharmacovigilance, la pharmacodépendance, l'hémovigilance, la biovigilance et la veille toxicologique.

**Direction des laboratoires et des contrôles** chargée de la cosmétovigilance

**Direction des études médico-économiques et de l'information scientifique.** Chargée de l'évaluation médico-économique, du contrôle de la publicité et de l'Observatoire National des prescriptions et consommations. Elle assure également le secrétariat de la Commission de la Transparence.

**Direction de l'administration et des systèmes d'informations**.

L'activité de chacune des directions, leurs missions et leurs compétences en vigilance vous seront présentées lors de prochains bulletins.

Anne Castot  
Coordination des Vigilances

## Accidents

Le département "Accidents" gère l'instruction des signalements relatifs aux défauts de qualité des produits de santé relevant de la compétence de l'Afssaps en liaison avec les autres directions. Ce département 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 secondaires, défaut de conception ...etc.). Le retrait peut être total ou limité à certains lots du produit.

Les signalements de défaut de qualité reçus au département Accidents ont de multiples origines : industriels, établissements de santé, CRPV, vigilances de l'Agence, Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC), inspecteurs, utilisateurs (professionnels et particuliers), autres agences européennes. Ces signalements donnent lieu à une enquête téléphonique (auprès de l'utilisateur, du déclarant, de l'industriel). Selon les cas :

- une inspection est réalisée chez l'industriel ;
- des échantillons sont transmis à la DLC pour analyse (notamment ceux incriminés si possible).

Dès que les informations suffisantes sont disponibles, la décision est prise : retrait/suspension du produit ou non retrait.

Pour les médicaments, la diffusion de l'alerte se réalise selon les procédures Viafax et/ou grossistes-répartiteurs (cf bulletin n°1)

Pour les autres produits de santé, actuellement les destinataires sont prévenus directement par le responsable de la mise sur le marché du produit. Des études

sont en cours pour mettre en place des systèmes rapides de diffusion de l'alerte, adaptés au circuit de distribution des différents produits.

En 1999, le département Accidents a coordonné : 36 retraits de médicaments, 26 retraits de réactifs et 1 retrait de produit cosmétique.

## Cosmétovigilance

**Commission de cosmétologie** : par arrêté du 23 juin 2000, il a été créé une commission de cosmétologie siégeant auprès du directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Cette commission émet des avis sur :

- % la fixation des listes de substances autorisées ou interdites dans la composition des produits cosmétiques ;
- % la sécurité de produits cosmétiques ;
- % leur composition ;
- % la toxicité d'ingrédients entrant ou susceptibles d'entrer dans la composition de ces produits ;
- % les demandes présentées en application de l'article R.5263-7 du code de la santé publique : autorisation pour des raisons de confidentialité commerciale, de ne pas inscrire un ou plusieurs ingrédients sur l'étiquetage ;
- % les informations relatives aux effets indésirables liés à l'utilisation de ces produits dont l'Agence a connaissance.

## Hémovigilance

Le réseau d'hémovigilance n'a pas atteint la majorité légale, mais revendique 6 ans d'une existence bien remplie. La base de données des incidents transfusionnels est riche de plus de 35 000 fiches et constitue la plus grande source épidémiologique disponible. Le rythme de déclaration des incidents, après une phase de croissance pendant 4 ans est maintenant en plateau et amorce même une légère décline. Il est espéré que cette diminution n'est liée qu'à la diminution d'utilisation toujours régulière des produits sanguins labiles de quelques % par an. Des études sont en cours sur les thèmes majeurs que sont les contaminations bactériennes et les erreurs d'attribution et de groupage. Une troisième étude va être lancée sur les surcharges volémiques. Ces travaux devraient aboutir dans les mois qui viennent à de nouvelles recommandations d'utilisation ou à la mise en place de nouvelles dispositions préventives de ces incidents.

## Matériovigilance

**Nouveau formulaire** : depuis le 8 juillet 2000, un nouveau formulaire de signalement des incidents et risques d'incidents mettant en cause des dispositifs médicaux est entré en vigueur. Fruit de l'expérience acquise avec plus de 13 500 signalements reçus entre 1996 et 1999 et d'une expérimentation menée avec l'aide d'un panel de correspondants de matériovigilance, ce nouveau formulaire a été élaboré à partir des conclusions d'un groupe de travail de la Commission nationale de matériovigilance.

L'objectif était de guider les déclarants confrontés sur le terrain à la nécessité réglementaire de signaler sans délai "les incidents et risques d'incidents mettant en cause un dispositif médical ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers", les autres étant, par déduction, de déclaration facultative.

Le groupe de travail s'est donc attaché en premier lieu à préciser la notion de "gravité" qui dicte l'obligation de signalement. Les 6 critères retenus, donnés à titre indicatif mais non réglementaires, figurent au verso du formulaire.

Le recto du nouveau formulaire proche de l'ancien comporte toujours 3 rubriques destinées à identifier l'émetteur du signalement, le dispositif médical impliqué et à décrire la nature de l'incident ou du risque d'incident. Il comporte également les renseignements minimaux permettant aux évaluateurs

## ■ Matéiovigilance (...suite de la page 1)

de l'unité matériovigilance de l'Afssaps de comprendre la portée des faits signalés, d'engager les investigations nécessaires et, le cas échéant, de se mettre en rapport avec les protagonistes.

La nouveauté principale réside dans la rubrique intitulée "situation du signalement". Elle renvoie au verso du formulaire où figure un arbre décisionnel dont l'objectif est de guider le déclarant. Un certain nombre de questions lui sont proposées, le conduisant à 3 situations de signalement : déclaration obligatoire, déclaration facultative, pas de déclaration. Selon le chemin parcouru dans l'arbre, chacune de ces situations est identifiée par une lettre que le déclarant doit reporter au recto, seule partie faxée à l'Afssaps.

L'apparente complexité de l'arbre est liée à l'extrême diversité des dispositifs impliqués. Le concept de risque d'incident renforce la difficulté, d'où les interrogations des déclarants, auxquelles cet arbre se propose de répondre simplement. Outil pédagogique pour les déclarants, le nouveau formulaire se veut aussi, à terme, outil d'aide à l'évaluation des signalements.

Confrontée à une augmentation très rapide et continue des signalements, l'autorité compétente en matière de dispositifs médicaux, aujourd'hui l'Afssaps, doit se consacrer en priorité aux signalements les plus graves. Ce nouveau formulaire de signalement de la matériovigilance est en cours de diffusion.

## ■ Pharmacodépendance

L'organisation du système d'évaluation de la Pharmacodépendance en France : le rôle des CEIP

Le système d'évaluation de la pharmacodépendance en France concerne toute substance ou plante, tout médicament ou produit ayant un effet psychoactif, à l'exception de l'alcool et du tabac. Son organisation a été fixée par le décret n° 99-249 du 31 mars 1999 et est inscrite dans le code de la santé publique (article R.5219-3). Les acteurs sont : l'Afssaps, la Commission Nationale des stupéfiants et des Psychotropes assistée de son comité technique, les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et les professionnels de santé.

Il existe six CEIP\*, aidés dans leurs travaux par dix centres correspondants. Ils sont implantés dans un établissement public de santé au sein d'un service de pharmacologie ou de toxicologie clinique ou dans un centre anti-poison. Leur rôle consiste à recueillir et évaluer des informations à la fois sur les médicaments, les substances comme les nouvelles drogues de synthèse, et des données cliniques par le biais d'enquêtes. Pour cela, ils utilisent différentes méthodologies, basées sur un recueil anonyme, comme des ordonnances suspectes de falsification, des cas de dépendance observés dans les centres de soins, des causes de décès chez les toxicomanes... (soit au total plus de 5 000 cas par an). Les CEIP sont aussi impliqués dans la notification de cas d'abus graves ou de pharmacodépendances graves transmis par tout professionnel de santé (déclaration obligatoire) ou par tout autre professionnel (arrêté en cours).

Ce système d'évaluation de la pharmacodépendance permet des mesures d'ordre réglementaire, telles que : modification de la durée maximale de prescription des stupéfiants, inscription sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, retrait de commercialisation. En outre, cette capacité d'expertise dans le domaine de l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance pourrait aussi être mise à disposition de l'industrie du médicament.

\*Bordeaux, Caen, Marseille, Nancy, Paris/Fernand Vidal, Grenoble.

## ■ Pharmacovigilance

Réévaluation du bénéfice-risque de Prepulsid® (cisapride).

Prepulsid® fait l'objet d'une surveillance attentive depuis plusieurs années, notamment en raison d'effets indésirables cardiaques à type d'allongement du QT avec trouble du rythme ventriculaire parfois graves mais rares. Ces accidents surviennent le plus souvent en présence de facteurs de risque tels que l'association à des médicaments allongeant le QT ou inhibant le métabolisme du cisapride, le surdosage, la bradycardie, des troubles électrolytiques...

En juin 2000, l'Allemagne a déclenché une procédure d'arbitrage européenne, qui aboutira dans quelques mois à une décision commune au sein de l'Union Européenne. Dans l'intervalle, l'Afssaps a décidé d'inscrire Prepulsid® sur la liste I, de restreindre les indications et de modifier le RCP\*. Chez l'adulte, les indi-

## ■ ...Pharmacovigilance

cations sont limitées à la gastroparésie symptomatique prouvée de manière objective en cas d'échec des autres traitements médicamenteux.

Chez l'enfant jusqu'à 36 mois, le rapport bénéfice-risque a été considéré comme positif dans le reflux gastro-oesophagien compliqué en cas de résistance aux traitements usuels. De plus, les rubriques "contre-indications", "mises en garde" "interactions médicamenteuses" et "effets indésirables" ont été modifiées. Une lettre d'information a été adressée aux médecins et aux pharmaciens. L'Afssaps a diffusé un communiqué le 17 juillet 2000.

En Belgique, dans les années 90, la substitution accidentelle de *Stephania tetandra* par *Aristolochia fangchi*, 2 plantes chinoises a conduit à la survenue d'une centaine de cas d'insuffisance rénale terminale. La toxicité de *Aristolochia fangchi* provient de l'un de ses constituants : l'acide aristolochique qui est néphrotoxique mais aussi carcinogène et mutagène.

En France, 7 cas similaires ont été identifiés. Le décret n°98-397 du 20 mai 1998 a interdit l'importation, l'exportation, la production, la vente et la distribution des plantes *Stephania tetandra* et *Aristolochia fangchi* et des produits en contenant. Récemment, une équipe belge a mis en évidence une prévalence élevée (46%) de carcinome urothélial parmi 39 patients en insuffisance rénale terminale après avoir été exposés à *Aristolochia fangchi*.

L'Afssaps a adressé un courrier de recommandations aux néphrologues attirant leur attention.

## ■ Réactovigilance

Le diagnostic biologique des allergies alimentaires repose sur le dosage sanguin des IgE spécifiques pour les allergènes alimentaires. Il existe des tests multi-allergéniques utilisés en dépistage, qui recherchent les IgE spécifiques pour plusieurs aliments définis et des tests unitaires recherchant les IgE spécifiques pour un aliment donné.

L'Afssaps a été saisie du cas d'un enfant ayant présenté un test cutané positif à l'arachide confirmé par un test d'IgE spécifiques anti-arachide positif alors que le test de dépistage multi-allergénique incluant l'arachide était négatif.

L'expertise a mis en évidence une forte sensibilisation au pollen de bouleau, entraînant de multiples réactions croisées immunologiques via les profilines présentes à la fois dans le bouleau et dans l'arachide. Ces protéines considérées comme un allergène mineur de l'arachide sont fixées en plus grande quantité dans le test unitaire que dans le test de dépistage puisque le mélange de six extraits alimentaires dans le test multi-allergénique ne permet pas la fixation de tous leurs allergènes mineurs.

Les allergènes mineurs n'étant pas couramment impliqués dans la réaction allergique, la signification clinique de ces réactions croisées immunologiques reste discutée et incite à la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats des tests allergologiques qui dans tous les cas doivent prendre en compte l'ensemble des résultats obtenus pour un patient.

## ■ Veille Toxicologique

Les éthers de glycol : (voir également information dans le bulletin n°1 sur le site internet de l'Agence)

Le deuxième éther de glycol utilisé dans les produits de santé est :

- Le DEGEE (CAS111-90-0 éthyldiglycol ou 2-2 éthoxyéthoxytanol) solvant et promoteur d'absorption utilisé dans différentes formes pharmaceutiques et dans les cosmétiques. Il présente à très forte dose une toxicité testiculaire chez l'animal. Il n'y a pas de données chez l'homme. Dans l'attente d'études complémentaires en cours, l'Afssaps et l'Agence Européenne ont considéré que des mesures n'étaient pas justifiées.