



## Edito

L'Afssaps a su mettre en place une démarche de coordination des vigilances, qui s'est avérée être une voie "nécessaire et féconde" comme le rappelait Jean Marimbert dans l'édito de décembre 2004.

La recherche de la cohérence et du décloisonnement, initialement interne, s'est assez rapidement déployée vers les autres agences investies dans la sécurité sanitaire. Ainsi l'Afssa et l'Invs ont été associées aux travaux du Comité des vigilances.

Une nouvelle étape se concrétise avec l'accueil, au sein du Comité, du département des situations d'urgences sanitaires (DÉSUS) de la Direction générale de la santé, créé en octobre 2004. Ce département, qui comporte une vingtaine d'agents, se substitue au bureau des alertes. Ses missions et ses moyens ont été étoffés, notamment en matière de planification de la réponse aux menaces et aux risques sanitaires, ainsi qu'en matière logistique, administrative et financière.

Le département travaille pour la gestion des alertes au sein de l'administration centrale, en complémentarité avec plusieurs acteurs : la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, la Direction générale de l'action sociale, le service Information-Communication du ministère et le service du Haut fonctionnaire de défense.

Ce nouveau lien va permettre de renforcer la cohésion du dispositif de veille et d'alerte dans l'intérêt des patients et de la santé publique.

Philippe Magne / Dgs-Desus

## Hémovigilance

### Décret Hémovigilance

L'hémovigilance au sens de la directive européenne 2002/98/CE est " l'ensemble des procédures de surveillance organisées relatives aux effets indésirables graves et aux incidents graves ainsi qu'au suivi épidémiologique des donneurs de sang ".

Un effet indésirable est entendu comme " une réaction nocive non voulue chez les donneurs, liée ou susceptible d'être liée au prélèvement de sang, ou chez les receveurs, liée ou susceptible d'être liée à l'administration de produits sanguins labiles ".

L'effet indésirable est dit " grave " lorsqu'il peut entraîner la mort ou mettre la vie en danger, entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquer ou prolonger une hospitalisation.

Un incident indésirable est entendu comme " tout incident lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de produits sanguins labiles, du à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ces produits et d'entraîner des effets indésirables ". L'incident est dit " grave " lorsqu'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves.

La transposition en droit national de cette directive consiste à étendre le champ d'application du système français d'hémovigilance " receveurs " aux " donneurs " et à " l'ensemble des étapes de la chaîne transfusionnelle ". Elle a été initiée par la modification de la définition de l'hémovigilance au niveau de la loi et elle est en cours de finalisation pour les dispositions prévues par décret.

Toutefois, l'extension du champ d'application s'inscrit strictement dans le cadre des exigences de la directive pour les donneurs et les étapes de la chaîne transfusionnelle. En d'autres termes, bien que la réglementation française continuera à concerner l'ensemble des effets indésirables survenus chez les receveurs, elle se limitera aux seuls effets indésirables graves survenus chez les donneurs et aux seuls incidents graves constatés dans les étapes de la chaîne transfusionnelle.

Les dispositions du projet de décret relatif à l'hémovigilance visent à adapter l'organisation du système actuel d'hémovigilance au nouveau champ d'application pour l'ensemble des acteurs (établissements de transfusion sanguine, établissements de santé, coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, Afssaps et institut de veille sanitaire) notamment pour les modalités de recueil et d'analyse des données nécessaires au suivi épidémiologique des donneurs et pour les modalités de transmission à la Commission européenne du rapport annuel, établi par l'Afssaps, relatif aux effets indésirables graves et aux incidents graves. Aussi, le décret prévoit d'introduire les définitions des effets indésirables et des incidents (Cf. supra).

Imad Sandid / Cellule produits sanguins labiles  
imad.sandid@afssaps.sante.fr

## Biovigilance

### Groupe multidisciplinaire de biovigilance

Le 7 février 2005, s'est réuni pour la première fois à l'Afssaps un groupe de travail multidisciplinaire composé d'experts compétents dans les différents domaines d'activité ayant trait à la biovigilance : 5 cliniciens (dont 1 CLB), 4 experts compétents dans les domaines de la transformation des tissus ou des cellules ou des produits de thérapie cellulaire (dont 2 CLB), 3 experts compétents en immunologie, infectiologie ou virologie, 1 représentant de l'Etablissement français des greffes EfG et 2 correspondants locaux de biovigilance CLB exerçant au sein d'un établissement de santé.

Ce groupe multidisciplinaire sera amené à évaluer et à donner un avis sur les informations recueillies au

niveau de la cellule de biovigilance de l'Afssaps et à formuler, si nécessaire, les recommandations qui s'imposent.

Ainsi, ce groupe multidisciplinaire constitue, de par sa composition et ses missions, les prémices de la future commission nationale de biovigilance prévue à l'Art.R.1211-38 du décret n°2003-1206 portant organisation de la biovigilance. La mise en place d'un tel groupe est indispensable pour préparer le travail de la future commission. Un fonctionnement de ce type pendant six mois environ devrait permettre la mise en place définitive de la commission nationale de biovigilance d'ici la fin de l'année 2005.

Outre les missions prévues à l'article R.1211-36, 3 thèmes plus généraux mais indispensables au bon fonctionnement du réseau national ont été

identifiés par les experts comme prioritaires :

- le correspondant local de biovigilance et notamment ses missions, sa place par rapport à ses interlocuteurs en interne et en externe, les circuits d'échanges d'information avec ses interlocuteurs ;

- les incidents et effets indésirables attendus qui ne doivent pas être déclarés en biovigilance ; à définir, dans un premier temps, pour les principales activités représentées par les experts du groupe (foie, rein, cellules souches hématopoïétiques, orthopédie);

le format du rapport annuel d'activité que doivent rédiger les correspondants locaux de biovigilance.

Karine Martinière / Unité de biovigilance  
karine.martiniere@afssaps.sante.fr

## Pharmacovigilance

### Sécurité d'emploi des coxibs \* : respecter les nouvelles contre-indications et mises en garde concernant le risque cardiovasculaire et utiliser les doses les plus faibles et le traitement le plus court possible

Dans le cadre de la procédure de réévaluation du risque cardiovasculaire de tous les coxibs disponibles en Europe, engagée dès octobre dernier à l'échelon européen, l'ensemble des données disponibles à ce jour a été examiné dans le cadre de cet arbitrage européen, notamment les résultats des études APPROVe et APC. Ces études montrent une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires, qui peut être considérée comme un effet de classe des coxibs.

Dorénavant, les coxibs sont contre-

indiqués chez les patients présentant une maladie cardiaque (telle qu'une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque) ou une maladie cérébro-vasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire).

De plus, les coxibs doivent être utilisés avec prudence par les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, tels qu'une hypertension, un taux de cholestérol élevé, un diabète ou un tabagisme.

Enfin, en cas de traitement antiagrégant par l'aspirine, celui-ci ne doit pas être interrompu ; toutefois, il faut prendre en compte le risque d'une augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux, lors de la prescription

associée à un coxib.

Dans ces deux dernières situations, l'intérêt de poursuivre un traitement par coxib plutôt que par anti-inflammatoire non stéroïdien conventionnel (AINS) doit être réévalué par le médecin prescripteur, au regard du bénéfice attendu et des caractéristiques individuelles du patient ; cette réévaluation du traitement ne nécessite cependant pas d'être réalisée en urgence.

\* seuls sont commercialisés en France le célécoxib (Celebrex®) et le parécoxib (Dynastat®). Alban Dhanani / Unité de pharmacovigilance

Claire-Marie Bourtron / Irène Bidault  
Unité de pharmacovigilance  
claire.bourtron@afssaps.sante.f  
irene.bidault@afssaps.sante.f

## Matérovigilance

### Retour d'information

Dans le cadre du développement d'un retour d'information aux déclarants, le Département des Vigilances a mis en ligne, le 21 février 2005, une nouvelle application sur le site Internet de l'Afssaps, rubrique " sécurité sanitaire et vigilances " - " matériovigilance " - " Répertoire des signalements ".

Cette application permet à chaque déclarant d'incident de matériovigilance de consulter l'état de son signalement et, lorsque le dossier est clos, d'obtenir des informations concernant les éventuelles mesures prises par le fabricant et/ou l'Afssaps. La consultation se fait à partir du n° d'enregistrement de l'incident indiqué sur l'accusé

de réception du signalement.

Cette base de données, mise à jour tous les mois, contient uniquement les incidents enregistrés à partir du 1er janvier 2004. Une boîte e-mail est également disponible pour toute demande d'informations.

Anne-Charlotte Saily / Unité de matériovigilance  
anne-charlotte.saily@afssaps.sante.fr

## Alertes

### Préparations hospitalières

Au cours d'une inspection au sein de l'établissement Unité de Fabrication et de Contrôle Hospitaliers (UFCH) à Libourne (33), (établissement pharmaceutique rattaché à un établissement hospitalier, fabricant en particulier des préparations hospitalières (article L.5121-1 du code de la santé publique)), il a été mis en évidence des conditions de fabrication devant être revalidées afin d'apporter toutes

les garanties en matière de stérilité pour certaines préparations hospitalières présentées sous forme de flacon.

Un premier retrait concernant le lot G071871 de la préparation dénommée CARBACHOL 0,01 % - flacon de 1,5 ml, a été mis en œuvre le 27/12/2004.

A la suite de résultats complémentaires, un second retrait a été effectué le 19/01/2005. Pour chaque préparation

concernée, il a été recherché en collaboration avec d'autres services de l'Afssaps, la possibilité d'alternatives et évalué le caractère indispensable de la préparation hospitalière dans l'indication déclarée par l'UFCH et la nécessité de disposer d'une préparation stérile dans l'indication déclarée par l'UFCH.

Ainsi, tous les lots des 10 préparations hospitalières suivantes ont été rappelés.

Dénomination des préparations hosp.	Indications déclarées par UFCH	Alternatives
Bleu trypan 0,06% - 2 ml	Chirurgie de la cataracte	Dispositifs médicaux : Vision blue (Cornéal) BCC blue color caps (Ophtaouest)RS blue (Phakos)
Carbamylcholine 0,01 % - 1,5 ml	Chirurgie ophtalmique	Miochole®, solution intra-oculaire (acétylcholine) Laboratoire Novartis
Nitrate d'argent 25 % flacon de 15ml	Symphyse pleurale (pneumothorax)	Non indispensable dans l'indication déclarée
Nitrate d'Ag à la butacaïne flacon de 15 ml	Lavage vésical et urétéral	Non indispensable dans l'indication déclarée
Métacholine 100mg/2ml flacon de 20 ml	Test de provocation bronchique (asthme)	Provocholine® 100 mg, poudre pour inhalation* (chlorure de métacholine) Laboratoires Métapharm (Canada) Provokit® 0,33 %, poudre et solvant*(chlorure de métacholine) Laboratoire Lindopharm (Allemagne) Métacholine (chlorure) AP-HP 100 mg/2ml, solution pour inhalation (préparation hospitalière)
Molécules marquées (glucose, leucine, glycérol)	Produits pour essais cliniques	Non indispensable
Pilocarpine 0,5% flacon de 2ml rempli à 1 ml	Chirurgie ophtalmique	Miochole®, solution intra-oculaire (acétylcholine) Laboratoire Novartis  Pilocarpine (Chlorhydrate) AP-HP 2.5mg/1ml, solution (préparation hospitalière)
Solution de thiosulfate de sodium 10% flacon de 20 ml	Antidote (intoxication cyanhydrique) **	Cyanokit® Laboratoire Merck Lipha Santé Natriumthiosulfat® 10%, solution injectable*Laboratoire Koeler Chemie GmbH (Allemagne)
	Néphroprotecteur lors des chimiothérapies contenant du platine	Ethylol®Laboratoire Schering -Plough
Eau oxygénée 20V- flacon de 20ml	Chirurgie orthopédique Nettoyage des foyers osseux	Sérum physiologiqueSystème Pulsavac (dispositif médical)
Solution de Hackett -flacon de 5 ml	Sympatholytique	Alcool à 95%

\* spécialités disposant d'AMM à l'étranger, devant faire l'objet d'une évaluation par l'Afssaps dans le cadre d'ATU ou d'autorisation d'importation

\*\* le retrait sera effectif dès lors que l'approvisionnement en antidote sera assuré

## Alertes (suite)

Pour les 5 préparations hospitalières listées ci-dessous, la garantie de l'assurance de la stérilité des préparations hospitalières n'a pas, non plus, été établie ; cependant, cette stérilité n'a pas semblé être requise dans les indications déclarées par l'UFCH. Ces préparations n'ont donc pas fait l'objet d'un retrait.

- Nitrate d'argent 0.5 %, utilisé en dermatologie ;

- Saccharose 25 %, solution buvable, utilisé lors de prélèvements douloureux chez l'enfant

- Bleu de toluidine, utilisé comme colorant notamment lors d'endoscopies digestives ;

- Solution de Krebs, voie intra nasale, utilisée dans le diagnostic de la mucoviscidose ;

- Solution de tannage au glutaraldéhyde, utilisé pour tanner le péricarde (cette préparation possède de plus des propriétés antimicrobiennes).

Corinne Le Denmat / Unité de réactovigilance  
corinne.ledenmat@afssaps.sante.fr

## Cosmétovigilance

### Bilan des effets indésirables déclarés à l'Afssaps en 2004

En 2004, le département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et tatouages a reçu une centaine de signalements d'effets indésirables susceptibles d'être dus à des produits cosmétiques.

Les principaux notificateurs sont les médecins et plus particulièrement les dermatologues allergologues du réseau de dermatologues allergologues REVIDAL avec 60 % des effets indésirables reçus. Les centres de pharmacovigilance et les pharmaciens d'officine viennent ensuite avec respectivement 20 % et 10% des effets notifiés.

Parmi la centaine d'effets indésirables reçus, environ 30% ont été considérés comme graves. Ils consistent principalement en des hospitalisations (9 cas), des interventions médicales urgentes (6 cas) ou encore des invalidités fonctionnelles temporaires (7 cas).

Les produits cosmétiques les plus souvent impliqués dans la survenue de ces effets indésirables s'avèrent être des produits d'hygiène corporelle, des produits de soins pour le visage et le corps ainsi que des teintures capillaires.

Les effets indésirables graves déclarés ont été imputés et font l'objet d'une évaluation. Ils ont notamment conduit en concertation avec les sociétés concernées au retrait du marché de six produits cosmétiques en raison d'un risque de danger grave pour la santé humaine.

Il s'agit :

- de cinq produits à base de vitamine K1 utilisés comme soins " anti-rougeurs " après de petites interventions chirurgicales et/ou esthétiques. Ces produits ont entraîné douze cas de sensibilisations. Le retrait du marché a été essentiellement motivé par le fait que les patients sensibilisés ne pouvaient plus recevoir de traitement

médical à base de vitamine K1 sans risque de réaction systémique.

- d'un baume corporel parfumant destiné aux nourrissons à partir de 3 mois et contenant des concentrations importantes en eucalyptol. Ce produit a été retiré du marché suite aux résultats de l'évaluation de la sécurité d'emploi du produit et suite à la déclaration d'un effet indésirable de type neurologique (absence, convulsions) chez un enfant de 2 ans. Il est à noter qu'un effet indésirable de même type a été notifié la veille du retrait des produits et qu'il en est fait mention dans le communiqué de presse du 3 décembre 2004. Par la suite, quatre autres effets indésirables de type neurologique ont été déclarés à l'Afssaps dans le courant du mois de décembre chez des enfants âgés de 2 mois et demi à 4 ans.

Florence Lepagnol / Département de l'évaluation des produits cosmétiques  
florence.lepagnol@afssaps.sante.fr

## Veille toxicologique

### Réévaluation de la sécurité d'emploi des phtalates

Les phtalates sont des produits utilisés comme plastifiants entrant dans la fabrication des objets en chlorure de polyvinyle (PVC) malléable. Du fait de l'utilisation importante de matériaux plastiques, leur présence est abondante dans notre environnement, et l'Homme y est exposé par des voies multiples - orale, dermique, pulmonaire et parentérale.

Suite à la décision du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, le 5 juillet 1999, d'interdire l'utilisation de certains phtalates dans les jouets et articles de puériculture destinés à être mis en bouche par les

enfants de moins de 36 mois, l'Afssaps a, en décembre 1999, organisé un groupe de travail inter-agences afin de réévaluer la sécurité d'emploi des phtalates au regard des différentes sources d'exposition. Concernant les effets reprotoxiques observés chez l'animal, le groupe de travail a conclu, à partir des données de toxicologie disponibles, et dans le cadre de l'exposition des populations aux phtalates par le biais des produits de santé et des aliments, que la marge de sécurité était suffisante. S'agissant des effets hépatocancérigènes observés chez les rongeurs, ceux-ci n'ont pas été considérés comme extrapolables à l'Homme pour

des raisons de spécificité d'espèce.

L'enquête " Parfum de Scandale ", récemment publiée par Greenpeace, rapporte la présence de phtalates dans 35 des 36 eaux de toilette et eaux de parfum sélectionnées de façon aléatoire et fait mention de nouvelles études relatives à leur toxicité. Dans ce contexte, l'Afssaps va réunir, avant juin 2005, le groupe de travail inter-agences sur les phtalates afin qu'il procède à une réévaluation du risque lié à l'exposition à ces substances chimiques sur la base des données de toxicologie publiées depuis décembre 1999.

Fabien Lavergne / Unité de pharmacovigilance  
fabien.lavergne@afssaps.sante.fr

## Pharmacodépendance

### Détournement de la gamma butyrolactone

La gamma butyrolactone (GBL) est un produit chimique très utilisé en industrie comme solvant ou comme modificateur de viscosité. Elle intervient dans de nombreux procédés de fabrication : polyuréthane, pyrrolidones, produits phytosanitaires (pesticides, herbicides, facteurs de croissance), textiles (lainages, polyamide, etc.), médicaments, produits photos argentiques, encres, dissolvants peinture, etc... Par ailleurs, certains produits cosmétiques en contiennent.

Ce produit a la particularité, avec le 1,4-butanediol, d'être un précurseur chimique de l'oxybate de sodium, plus connu sous le nom de GHB ou de "drogue du viol". Le GHB, utilisé aux Etats Unis dans les années 80 dans un but nutritionnel, anabolisant ou récréatif, fut interdit à la vente par la Food and Drug Administration (FDA) suite à des cas d'intoxication. Le signalement de cas d'abus et de dépendance ainsi que la multiplication

de l'utilisation du GHB à des fins criminelles ont abouti à son classement en France sur la liste des stupéfiants en 1999 (arrêté du 28 avril 1999 paru au JO du 5 mai 1999).

La GBL n'est pas seulement un précurseur chimique du GHB, elle est également métabolisée par l'organisme en GHB, ce qui fait du corps humain un véritable "laboratoire clandestin" de synthèse du GHB. Les effets recherchés lors de la consommation de ce produit sont, comme avec le GHB, l'euphorie, l'empathie, la désinhibition, l'augmentation de la libido ...

La GBL pose aujourd'hui un réel problème de santé publique. En effet, depuis l'inscription du GHB sur la liste des stupéfiants, le nombre des intoxications avec le GBL notamment consommé en milieu festif, en milieu "gay, bi et lesbien" (GBL) et en salles de sport a de plus en plus augmenté aux Etats Unis et en Europe. Les signes cliniques typiques de ces intoxications sont un coma, une bra-

dycardie, une hypoventilation, une agitation, des mouvements tonicocloniques, des convulsions et une détresse respiratoire. L'évolution de ces intoxications est favorable la plupart du temps. Cependant, le diagnostic d'intoxication au GBL n'est souvent pas posé.

L'inscription de la GBL sur la liste des stupéfiants n'est pas envisageable, du fait de sa très large utilisation dans l'industrie (135 000 tonnes aux USA en 2002). Une réflexion sur ce sujet est actuellement menée par les acteurs de santé publique, les services de répression et l'industrie afin de trouver une solution pour limiter son utilisation et son détournement. Il peut être notamment envisagé d'interdire la vente de la GBL au public, comme c'est le cas dans certains états des Etats Unis. Cette mesure pourrait être élargie au 1,4-butanediol ainsi qu'aux autres précurseurs du GHB.

Christine Lehelley  
christine.lehelley@afssaps.sante.fr  
Unité stupéfiants et psychotropes

## Collaboration Afssaps / Afssa

### Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation

En mars 2005, les agences de sécurité sanitaire de l'alimentation (Afssa) et des produits de santé (Afssaps) ont publié un rapport sur "la sécurité et les bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation" ([www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)).

Les phyto-estrogènes sont des molécules végétales qui présentent une structure chimique proche de l'estradiol. Ils sont présents dans l'alimentation et les compléments alimentaires. Ils regroupent une vingtaine de molécules, parmi lesquelles les plus étudiées sont les isoflavones. Chez un même individu, l'effet des phyto-estrogènes peut être pro-estrogénique ou anti-estrogénique en fonction des différents tissus ou organes concernés.

Bien qu'ayant une activité estrogénique, les phyto-estrogènes n'ont pas

démonstré d'effet thérapeutique dans la prise en charge des troubles liés à la ménopause : bouffées de chaleur, prévention de l'ostéoporose... Ils ne peuvent donc pas se substituer au Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause. Par ailleurs, ils n'ont pas démontré d'effet sur la prévention de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences associées au vieillissement et n'ont pas d'effet sur le cholestérol.

Dans certains cas, compte tenu des données expérimentales, une imprégnation estrogénique liée à la consommation de phyto-estrogènes ne semble pas dénuée de risque pour des apports journaliers > 1 mg/kg :

- pendant la grossesse, il pourrait y avoir un effet délétère sur le développement des organes génitaux et éventuellement augmenter le risque de cancers du testicule et du sein dans la descendance ;
- de la naissance jusqu'à l'âge de 3

ans, les effets à long terme d'une consommation importante et prolongée ne sont pas connus ;

· après un cancer du sein, il pourrait y avoir un risque d'augmentation de la prolifération des cellules tumorales. Il est à noter que les phyto-estrogènes (notamment les isoflavones) ne sont pas associés à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes sans antécédents personnels ou familiaux de ce type de cancer.

Par ailleurs, la consommation d'isoflavones pourrait augmenter les besoins en hormones thyroïdiennes chez les patients hypothyroïdiens.

En conclusion, les phyto-estrogènes n'ont pas démontré d'effet thérapeutique. Par précaution, il est déconseillé de les consommer à fortes doses et de façon prolongée dans certaines populations à risque.

Nathalie Dumarçet / Corgris  
nathalie.dumarçet@afssaps.sante.fr

Tous les bulletins de l'Afssaps sont consultables sur  
[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)