

Aussi, des travaux du Comité d'experts des produits cosmétiques et du Comité de santé publique, au sein du Conseil de l'Europe, ont abouti à l'adoption d'une résolution qui encourage les Etats membres à mettre en place un système de cosmétovigilance.

Ces recommandations, destinées aux gouvernements des Etats membres de l'Accord partiel, consistent en la mise en place d'un système de cosmétovigilance, dans le cadre de leurs politiques nationales, qui associe les autorités compétentes, ainsi que les différents acteurs intéressés, à savoir les professionnels de santé, les industriels et les consommateurs. Ce système devrait comprendre un réseau intergouvernemental d'information sur les produits cosmétiques (INCOS) qui permettrait aux différents gouvernements d'échanger des informations relatives aux effets indésirables graves consécutifs à l'utilisation de produits cosmétiques.

Les modalités énoncées dans la résolution en question sont « globalement » basées sur :

- ▶ les principes français, en terme de mise en place de système de cosmétovigilance, à savoir le champ d'application, le glossaire, les effets indésirables à déclarer, ainsi que la méthode d'imputabilité utilisée ;
- ▶ les résultats des phases pilotes réalisées en France, en Autriche, en Norvège et au Danemark, selon des principes similaires, dans le cadre de la mise en œuvre d'un système de cosmétovigilance harmonisé et pragmatique.

Ainsi, le Comité d'experts des produits cosmétiques, ainsi que le Comité de santé publique estiment qu'un système de cosmétovigilance européen permettrait de mieux connaître la fréquence réelle des effets indésirables observés avec les produits cosmétiques, de les corriger plus rapidement et d'en réduire les coûts sanitaires. Tous deux préconisent, en outre, une coopération étroite entre la Commission européenne, les autorités compétentes, les professionnels de santé, les consommateurs, les associations de consommateurs et les industriels. Aussi, la mise en place d'un tel système, capable de recueillir, d'échanger et de diffuser des informations fiables au niveau européen est fortement recommandée par le Conseil de l'Europe.

Cette résolution a été adoptée par le Comité des Ministres le 8 novembre 2006, lors de la 979^e réunion des Délégués des Ministres et le document « *Résolution relative à un système de veille concernant les effets indésirables des produits cosmétiques (« cosmétovigilance») en Europe destiné à protéger la santé publique* » est consultable sur le site internet du Conseil de l'Europe (<http://www.coe.int>).

Nedjwa.abbadi@afssaps.sante.fr
Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage

▶ Stupéfiants et psychotropes

Autorisation de la mise sur le marché de la méthadone gélule

L'Afssaps vient d'autoriser la mise sur le marché d'une nouvelle forme pharmaceutique de méthadone en gélule, aux dosages de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg dans le cadre du traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Le développement d'une forme sèche de méthadone répond à la demande des professionnels de santé et aux recommandations de la conférence de consensus sur les traitements de substitution aux opiacés (Lyon, 2004).

La forme gélule permet de rendre la méthadone plus facile d'utilisation que la forme sirop avec une meilleure maniabilité et une meilleure acceptabilité. De plus, contrairement au sirop, la gélule a l'avantage de ne pas avoir d'excipients à effets notoires, tels que l'alcool et le saccharose. Enfin, la mise à disposition d'un faible dosage facilitera, le cas échéant, le sevrage progressif des patients substitués.

Toutefois, compte tenu de la marge de sécurité étroite de la méthadone et des nouveaux risques intrinsèques associés à la forme gélule (risques majorés de trafic, d'injection intraveineuse et d'intoxication accidentelle chez l'Enfant), l'Afssaps a décidé de mettre en place à la fois, un cadre strict de prescription et un plan de gestion des risques (PGR) spécifique au niveau national.

La gélule de méthadone est ainsi indiquée uniquement, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la méthadone depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical

et des conduites addictives. La prescription initiale, et son renouvellement tous les 6 mois, est réservée aux médecins exerçant en centres de soins spécialisés de soins aux toxicomanes ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés en addictologie. Dans l'intervalle, le médecin généraliste qui suit le patient, pourra renouveler la prescription tous les 14 jours. La délivrance des gélules de méthadone se fera en pharmacie de ville.

Quant au PGR, il comporte deux volets : d'une part, des mesures de minimisation du risque validées par l'Afssaps avec la limitation du dosage maximal retenu à 40 mg, l'introduction, dans la composition de la gélule, d'un agent aux propriétés gélifiantes (la carboxyméthylcellulose) et la mise en place d'un blister sécurisé « child proof » ; d'autre part, un plan de surveillance renforcé de pharmacovigilance et de pharmacodépendance mise en œuvre par l'exploitant.

L'Afssaps exercera dans le même temps, une surveillance intensive, tout particulièrement durant la première année de commercialisation, en s'appuyant sur les réseaux de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance. Une enquête observationnelle sera également mise en place dès la commercialisation de la gélule.

Ce dispositif spécifique de prescription et de suivi sera réévalué par l'Afssaps au bout d'un an, et dans l'intervalle, à tout moment si l'examen des données le rend nécessaire.

Catherine.messina-gourlot@afssaps.sante.fr
Unité stupéfiants et psychotropes

▶ Erreurs médicamenteuses

« Retrovir, solution buvable » : surdosages accidentels chez des nouveau-nés

L'Afssaps invite à la plus grande vigilance lors de l'administration de « **Retrovir, solution buvable** » (zidovudine, Glaxo Smith Kline)* et souhaite rappeler qu'il existe en France, depuis le 21 Octobre 2004 :

- ▶ **Une présentation Enfant/Adulte** contenant une seringue doseuse de 10 ml (boîte bleue)
- ▶ **Une présentation Nouveau-né** contenant une seringue de 1 ml (boîte rose).

En effet, 9 nouveaux cas de surdosages accidentels survenus chez des nouveau-nés ont été rapportés avec cette spécialité depuis fin 2004, et ont été associés, dans certains cas, à des modifications du bilan hépatique et/ou à une anémie.

Ces accidents seraient liés le plus souvent à des erreurs d'administration et à l'utilisation de la présentation Enfant/Adulte, non adaptée à l'usage chez le nouveau-né : la seringue doseuse mise à disposition dans la présentation Enfant/Adulte n'est pas appropriée aux posologies recommandées chez les nouveau-nés dans l'indication de la prévention de la transmission materno-fœtale

du VIH : **Ainsi, un nouveau-né de 3 kg doit recevoir une dose de 6 mg (2mg/ kg) de solution buvable toutes les 6 heures c'est-à-dire 0,6 mL, soit moins d'une graduation de la seringue doseuse de 10 mL.**

Aussi, en raison du risque d'erreur médicamenteuse, l'Afssaps souhaite rappeler à l'ensemble des professionnels concernés d'être vigilant lors de l'utilisation de cette spécialité et d'utiliser la forme adaptée à l'âge du patient.

*Retrovir solution buvable est indiqué dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'adulte et de l'enfant infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

La chimioprophylaxie par Retrovir est indiquée chez la femme enceinte, séropositive pour le VIH (après 14 semaines d'aménorrhée), dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH et dans la prophylaxie primaire de l'infection par le VIH chez le nouveau-né.

anne.castot@afssaps.sante.fr
sophie.choulika@afssaps.sante.fr
aude.monerie@afssaps.sante.fr

Département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments

» Biovigilance

Infection post-opératoire à *Mycoplasma hominis* chez un patient ayant reçu une allogreffe vasculaire

Un patient de 73 ans, porteur d'une prothèse fémoro-poplitée depuis mai 2005, a été hospitalisé en octobre 2006 pour infection de cette prothèse à *Staphylococcus aureus* *metiS*. La prise en charge thérapeutique initiale comportait l'évacuation de l'abcès suivie d'un traitement antibiotique adapté. Dans un 2^e temps, une reprise chirurgicale avec exérèse de la prothèse et mise en place, cette fois-ci, d'une allogreffe vasculaire était décidée (absence de disponibilité de matériel veineux chez ce patient).

Une récurrence post-greffe du sepsis survient 8 jours après la greffe, avec rupture de l'allogreffe nécessitant une résection-anastomose, puis une seconde rupture de l'allogreffe le 26 novembre, nécessitant cette fois un court pontage prothétique. L'évolution clinique du receveur est favorable après traitement antibiotique adapté.

Les investigations approfondies, menées par les professionnels de santé concernés et coordonnées par le correspondant local de biovigilance de l'établissement, ont montré :

1) Chez le donneur

- ▶ aucun antécédent d'infection à *Mycoplasma* ou, plus largement, de maladies sexuellement transmissibles
- ▶ prélèvement urétral négatif à *M.Hominis*
- ▶ sérologie à la recherche d'anticorps anti-*M.Hominis* négative : ce résultat négatif ne permet néanmoins pas d'exclure le diagnostic du fait d'une sensibilité imparfaite de la méthode utilisée.

2) Au niveau du greffon

- ▶ les différents bains d'antibiotiques utilisés au cours du procédé de préparation au niveau de la banque de tissus ne sont pas actifs sur *M.Hominis*
- ▶ mise en évidence de *M.Hominis* sur l'allogreffe juste avant l'implantation (prélèvement effectué au bloc opératoire).

3) Chez le receveur

- ▶ en pré-greffe, aucun argument clinique en faveur d'une infection à *M.Hominis*
- ▶ une PCR réalisée à partir d'un prélèvement du site infecté avant l'allogreffe s'avère négative à *M.Hominis*
- ▶ en post-greffe, différents prélèvements positifs à *M.Hominis* (allogreffe rompue, hématome cuisse gauche, fibrine périprothétique).

Ainsi, au vu de ces éléments, il semble que la contamination chez le receveur soit directement liée à la qualité de l'allogreffe vasculaire qui était contaminée. En revanche, concernant l'origine de la contamination de cette allogreffe vasculaire, aucune affirmation ne semble pouvoir être apportée. Une contamination du greffon au bloc opératoire avant la greffe semble peu probable compte tenu d'une part des conditions d'asepsie chirurgicales strictes mises en œuvre et d'autre part du délai très court entre la manipulation et le prélèvement bactériologique (délai insuffisant pour permettre le développement intracellulaire de *M.Hominis*). De surcroît, les procédures mises en œuvre au sein de la banque de tissus rendent peu probable une contamination du greffon in process.

En conclusion, l'hypothèse retenue serait que le donneur était infecté ou colonisé par *M.Hominis* au moment de son décès et que le greffon prélevé était contaminé par *M.Hominis*. La survie de cet agent aurait été rendue possible car les antibiotiques utilisés lors du procédé ne sont pas actifs sur cette bactérie et enfin parce que la congélation du greffon en azote liquide est faite dans un bain de diméthylsulfoxyde (DMSO) qui est un produit bactériostatique.

karine.martiniere@afssaps.sante.fr
cellule biovigilance

karine.martiniere@afssaps.sante.fr
cellule biovigilance

» Biovigilance

Actualités réglementaires

Décret n°2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique

Concernant la biovigilance, ce texte modifie le précédent décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003 et notamment :

- ▶ les définitions d'incident et d'effet indésirable
- ▶ le champ d'application du décret : les préparations de thérapie cellulaire définies à l'article L.1243-1 et utilisées en recherches biomédicales sont exclues du champ de la biovigilance. Elles suivent le dispositif de vigilance en recherches biomédicales applicable aux médicaments
- ▶ les modalités de transmission par les correspondants locaux de biovigilance de leur rapport annuel de synthèse à l'AFSSAPS (délai maximum : 31 mars)
- ▶ les modalités de transmission par l'AFSSAPS de son rapport annuel de la biovigilance à la Commission Européenne (délai maximum : 30 juin)
- ▶ la composition de la commission nationale de biovigilance avec la nomination d'un représentant des associations d'utilisateurs des systèmes de santé. Ce représentant participera aux réunions de la commission avec voix consultative.

» Matéiovigilance

Mise en place de la Commission nationale des dispositifs médicaux

Le décret n°2007-1336 portant création de la Commission nationale des dispositifs médicaux (CNDM) est paru le 10 septembre 2007. Cette commission remplace la commission nationale de matéiovigilance (CNM), placée auprès du directeur général de l'AFSSAPS. Il est apparu nécessaire d'élargir les missions de la CNM à la surveillance du marché des dispositifs médicaux. La CNDM aura donc pour missions, outre celles de la CNM, de rendre un avis au directeur général de l'Agence sur des dossiers d'évaluation dans le cadre de la surveillance du marché ainsi que sur

toute question relative à l'utilisation des dispositifs médicaux. Elle participera également à la veille technologique.

Cette commission est constituée de 5 membres de droit et de 23 membres nommés pour 3 ans par le ministre chargé de la santé : 15 personnes choisies en raison de leurs compétences scientifiques et techniques (PCST), dont 6 cliniciens, 3 ingénieurs hospitaliers et 3 pharmaciens, un correspondant local de matéiovigilance, un cadre infirmier hospitalier, une personne représentant les associations de consommateurs proposée par

le ministre chargé de la consommation, 2 personnes représentant les associations d'utilisateurs du système de santé, 2 représentants des fabricants de dispositifs médicaux et un représentant des distributeurs de dispositifs médicaux.

Christiane.angot@afssaps.sante.fr
Département vigilance des dispositifs médicaux et dispositifs de diagnostic in vitro

► Réactovigilance

Actualités en réactovigilance

L'un des objectifs récurrents de l'unité de réactovigilance est de mieux se faire connaître des différents acteurs du monde de la santé : expliquer ses missions, son organisation, ses moyens. En 2004, année de naissance de la réactovigilance, le mode de communication était axé sur l'explication et la mise à disposition des textes réglementaires et des obligations des différents acteurs. Il fallait mettre en place le système. Aujourd'hui, ce mode de communication évolue et se veut plus « pratique », axé sur le quotidien des professionnels de santé et des fabricants. Des documents thématiques ont été publiés en 2006 sur le thème du diabète, et c'est maintenant la rubrique « réactovigilance » qui fait peau neuve (<http://afssaps.sante.fr/hm/10/reacto/indreact.htm>).

Construite sur le modèle de la rubrique de matériovigilance, elle offre de multiples onglets et liens par thèmes (contacts, aide au signalement, alertes, textes réglementaires...) qui permettent de trouver rapidement une réponse aux questions que l'on peut se poser. Cette rubrique sera enrichie d'un « kit de réactovigilance » en juin 2008, outil pratique pour les correspondants locaux de réactovigilance et les responsables de laboratoire, destiné à la formation de tous les acteurs du DMDIV. L'unité participe aussi à des congrès scientifiques : récemment, un poster intitulé « réactovigilance et expertise externe: illustration d'un bon tandem » a été présenté au 36ème colloque du SNBH. Un autre grand temps fort de cette fin d'année est le café scientifique organisé aux JIB le mercredi 07 novembre 2007 sur le thème « Actualités en réactovigilance : bilan et nouveaux outils ». Encore un moyen de mieux se faire connaître auprès des fabricants et des biologistes de ville et hospitaliers. L'Afssaps sera donc présente aux JIB du 7 au 9 novembre 2007 sur le stand A84. Elle y présentera les différents « métiers » que sont l'évaluation, le contrôle de qualité et la vigilance. Nous vous y attendons nombreux !

Laurence.burc@afssaps.sante.fr
Unité de réactovigilance

► Cosmétovigilance

Dentifrices contenant du diéthylène glycol (DEG)

Différentes autorités sanitaires européennes (Espagne, Grande Bretagne) et américaines (Canada, Etats-Unis) ont signalé la présence, sur leur territoire, de dentifrices contenant du diéthylène glycol (DEG). Ces dentifrices, importés de pays tiers tels que la Chine ou l'Afrique du Sud, ont été considérés comme impropres à la consommation car susceptibles de représenter un risque pour la santé humaine.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a donc diligenté des actions de contrôles en collaboration avec la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) afin de savoir si les dentifrices suscités étaient présents sur le territoire national ou pas. Suite à ces contrôles, plusieurs dentifrices contenant du DEG, à des concentrations comprises entre 2,8% et 9%, ont été retrouvés sur le marché français.

Ces dentifrices, fabriqués en Chine, étaient vendus soit :

- de façon isolée. Ces dentifrices, après intervention de la DGCCRF, ont fait l'objet, d'une part, d'un retrait de la vente par l'importateur et par tous les magasins concernés, et d'autre part, d'une information des consommateurs ;
- au sein de kits de brossage dentaire destinés à un ensemble de collectivités (caisse d'assurance maladie, mairies, écoles) pour leurs campagnes de prévention bucco-dentaire. Ces kits étaient également disponibles en établissements de santé, maisons de retraite, structures sociales d'accueil, ainsi qu'en milieu associatif ou carcéral et dans certaines pharmacies d'officine. Compte tenu des récentes informations sur d'autres dentifrices fabriqués en Chine, les distributeurs en ont interrompu la vente et ont mené une campagne d'information auprès de leurs clients pour qu'ils en interrompent la distribution et détruisent leurs stocks.

Le diéthylène glycol (DEG) est une substance utilisée comme solvant ou comme antigél. Il a été utilisé dans les dentifrices identifiés comme

épaississant en remplacement de la glycérine. La présence de DEG dans cette catégorie de produits cosmétiques qui n'ont pas vocation à être avalés, présente un risque minime dans la mesure où c'est lorsqu'il est ingéré que le DEG est toxique.

Aussi, l'Afssaps a mis en garde les consommateurs sur le risque que pourrait engendrer l'ingestion accidentelle de ces dentifrices chez les enfants en bas âge notamment. A ce titre, l'Afssaps a pris, le 2 août 2007, une décision interdisant notamment la fabrication, la commercialisation et la distribution à titre gratuit des dentifrices auxquels le DEG a été incorporé comme ingrédient. Cette décision a été publiée le 10 août 2007 au Journal Officiel de la République Française n°47.

Enfin, une requête sera faite à la Commission européenne dans l'objectif de proposer une réglementation de l'utilisation de cet ingrédient dans les dentifrices.

Nedjwa.abbadi@afssaps.sante.fr
Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage

Agenda

Ateliers de la Pharmacodépendance Biarritz 22 et 23 octobre 2007

Les 22 et 23 octobre 2007 se sont tenus à Biarritz les 5^{èmes} ateliers de la pharmacodépendance organisés par l'Association des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Les thèmes développés ont été : grossesse, allaitement et substances psychoactives, plan de gestion de risque en pharmacodépendance, traitement de la douleur au cours d'un traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. Le 23 octobre après midi, des ateliers sur le cannabis ont également été organisés conjointement avec le colloque Toxicomanie, Hépatites, SIDA (THS).

Le programme complet est disponibles sur le site de l'association des CEIP :

www.centres-pharmacodependance.net.

► Département des alertes

Quand transmettre à l'Afssaps un défaut de qualité ?

Le département des alertes est fréquemment informé de signalements de défaut qualité concernant un médicament. 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 L.5124-6 et R.5124-55 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 défauts de qualité constatés ne répondant pas à ces critères peuvent être communiqués directement aux laboratoires exploi-

tant les spécialités concernées qui, eux-mêmes, ont l'obligation de prévenir l'Agence de tout accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque de santé publique.

Nous vous rappelons qu'une fiche de signalement d'un défaut qualité sur un médicament est disponible sur le site internet de l'Afssaps à la rubrique infos pratiques/ signalement des vigilances.

Le département est à votre disposition pour toute information complémentaire au 01.55.87.39.21

Myriam.malotiaux@afssaps.sante.fr
departement.alertes@afssaps.sante.fr
Département des alertes

Contacts

Directeur de la publication : Jean Marimbert
Rédacteur en chef : Pascale Maisonneuve
Secrétariat de rédaction : Florence Lepagnol
Ont collaboré à ce bulletin : Nedjwa Abbadi, Christiane Angot, Laurence Burc, Anne Castot, Sophie Choulika, Myriam Malotiaux, Karine Martinière, Catherine Messina-Gourlot, Aude Monerie.

Afssaps :
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex
www.afssaps.sante.fr
ISSN 1629-3533