

La cosmétovigilance européenne, c'est pour bientôt !

Il n'existe actuellement aucun système harmonisé de cosmétovigilance au niveau européen. En effet, certains États membres ne disposent d'aucune structure dans ce domaine, tandis que d'autres, tel que la France, l'ont intégré dans leur législation sanitaire.

En France, la mise en place du système de cosmétovigilance a été officialisée par la parution de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Ces dispositions législatives définissent l'effet indésirable grave, ainsi que les obligations de déclaration pour les professionnels de santé et pour les industriels.

En 2007, la Commission européenne a procédé à une large consultation publique visant à une simplification de la directive 76/768/CEE relative aux produits cosmétiques. En effet, depuis 1976, cette directive a été amendée sept fois pour ses dispositions d'ordre général et modifiée une cinquantaine de fois pour ce qui concerne la réglementation des substances. Ces nombreux changements la rendaient difficilement lisible par les opérateurs économiques et les États membres.

Les travaux de simplification ont démarré au niveau du Conseil de l'Union européenne en février 2008 et ont abouti à un projet de règlement qui a été adopté par le Parlement européen fin mars 2009. Sa publication est attendue d'ici à fin 2009.

Parmi les dispositions introduites et visant à renforcer la protection du consommateur, des mesures relatives à un système de cosmétovigilance sont prévues. L'obligation de notification, sans délai, des effets indésirables graves constitue une disposition phare. Les mesures correctives le cas échéant prises

par la personne responsable, ainsi que par le(s) distributeur(s) qui en aura(en)t connaissance à l'autorité compétente de l'État membre où a été constaté l'effet en question, sont également obligatoires. L'ensemble de ces informations devra ensuite être relayé aux autres États membres par ladite autorité dans le cadre d'une coopération administrative renforcée. Lorsque la notification émane d'un distributeur, l'autorité compétente de l'État membre transmet également cette information à la personne responsable du produit cosmétique c'est-à-dire la personne qui garantit, pour chaque produit cosmétique mis sur le marché, la conformité aux obligations applicables et prévues par le règlement.

Autre nouveauté instituée : lorsque les utilisateurs ou les professionnels de santé notifient les effets indésirables graves à l'autorité compétente d'un État où l'effet indésirable a été constaté, celle-ci transmet les informations relatives au produit concerné tant aux autorités compétentes des autres États membres qu'à la personne responsable.

On ne peut que se féliciter de ces nouvelles mesures qui permettront à l'Afssaps d'asseoir encore davantage ses missions en matière de vigilance. Ces nouvelles dispositions constituent les premiers jalons d'une cosmétovigilance européenne dont le développement conduira à une meilleure protection du consommateur.

Il faudra néanmoins être encore patient car l'entrée en vigueur de ce règlement cosmétique ne devrait intervenir qu'à partir de 2013.

patricia.gerbod@afssaps.sante.fr

Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage

Pharmacovigilance

Erythroblastopénies associées à CellCept® (mycophénolate mofétil)

CellCept® mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur indiqué en association à la ciclosporine et aux corticoïdes, pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

À ce jour, 41 cas d'érythroblastopénie ont été rapportés dans le monde chez des patients traités par CellCept® en association avec des médicaments incluant d'autres immunosuppresseurs (estimation d'environ 500 000 patients exposés à CellCept® depuis sa commercialisation). Certains patients ont également reçu d'autres médicaments qui ont pu contribuer au développement de l'érythroblastopénie (alemtuzumab, tacrolimus, azathioprine et cotrimoxazole). Parmi les cas rapportés, une diminution de la posologie (dans 4 cas) ou l'arrêt du traitement par CellCept® (dans 12 cas) ont conduit à la résolution de l'érythroblastopénie.

Un lien de causalité entre CellCept® et l'érythroblastopénie ne peut être exclu.

En conséquence, une diminution de la posologie ou l'arrêt du traitement par CellCept® doit être envisagé(e) chez les patients développant une érythroblastopénie. Toute modification du traitement par CellCept® doit être entreprise sous la surveillance d'un médecin spécialiste.

Un courrier a été adressé aux spécialistes particulièrement concernés par l'utilisation de ce médicament.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-de-pharmacovigilance-Erythroblastopenie-associees-a-CellCept-R-mycophenolate-mofetil>

veronique.tonnay@afssaps.sante.fr
Département de pharmacovigilance

Pharmacovigilance

- Erythroblastopénies associées à CellCept® (mycophénolate mofétil) 1

Pharmacovigilance/ Erreurs médicamenteuses

- Erreur de délivrance et survenue de réactions cutanées graves : délivrance de LAMICTAL® (lamotrigine) au lieu du LAMISIL® (terbinafine) 2

Stupéfiants et psychotropes / Addictovigilance

- Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire (OPEMA) : résultats de la première enquête 2

Réactovigilance

- Interférence Lecteurs de glycémie / Icodextrine : point de situation 3
- Dépistage de la trisomie 21 à l'aide des marqueurs sériques maternels au premier et deuxième trimestre de la grossesse 3

Cosmétovigilance

- Retrait de lot n° 34481 du produit cosmétique « Atoderm PP anti-récidive – Baume émollient » (BIODERMA) 4

Hémovigilance

- Point sur les cas d'allergie constatés avec le plasma au bleu de méthylène 4

► Pharmacovigilance / Erreurs médicamenteuses

Erreur de délivrance et survenue de réactions cutanées graves : délivrance de LAMICTAL® (lamotrigine) au lieu du LAMISIL® (terbinafine)

Plusieurs cas graves d'effets indésirables liés à la délivrance erronée de l'antiépileptique LAMICTAL® (lamotrigine) à la place de l'antifongique LAMISIL® (terbinafine) ont été récemment rapportés à l'Afssaps. Un de ces cas a notamment fait l'objet d'une publication⁽¹⁾.

Ces erreurs de délivrance ont eu des conséquences graves pour les patients, ceux-ci ayant développé des réactions cutanées à type de syndrome de Stevens Johnson, de syndrome de Lyell ou encore d'autres réactions graves d'hypersensibilité.

En effet, ces manifestations sont des effets indésirables connus de la lamotrigine, qui surviennent généralement lors des premières semaines de traitement. Leur survenue est favorisée, notamment, par des posologies initiales de lamotrigine élevées ou lorsque le schéma d'augmentation des doses n'est pas respecté.

L'attention des professionnels de santé doit être attirée sur ce risque de confusion nécessitant la plus grande vigilance lors des délivrances de LAMISIL® (terbinafine) et de LAMICTAL® (lamotrigine),

avec notamment, en cas de doute, une vérification, auprès du médecin, de l'indication pour laquelle le médicament est prescrit.

florence.cardona@afssaps.sante.fr
Département de pharmacovigilance

jeanne.stirmweiss@afssaps.sante.fr
Guichet erreurs médicamenteuses

1. Le Loarer F, Carré-Gislard D, Baricault S, Bravard P. Toxidermie sévère due à une erreur de délivrance médicamenteuse. *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136(4):364-5.

► Stupéfiants et psychotropes / Addictovigilance

Programme d'Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire (OPEMA) : résultats de la première enquête

Le programme OPEMA a pour objectif principal de recueillir des informations sur les patients suivis en médecine de ville, usagers de substances actives illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés. Il permet ainsi de définir leurs caractéristiques socio-démographiques, leurs consommations de produits et leur état de santé et vient en complément des dispositifs déjà existants en particulier OPPIDIUM⁽¹⁾. Financé par la MILDT⁽²⁾ et l'Afssaps et mise en place en partenariat avec l'OFDT⁽³⁾ et la DGS⁽⁴⁾, OPEMA est une enquête du réseau des CEIP⁽⁵⁾, pilotée par le Centre associé du CEIP-addictovigilance de Marseille.

Le programme OPEMA est une enquête transversale multicentrique répétée chaque année en novembre auprès d'un réseau de médecins généralistes recruté et animé par les CEIP. Durant l'enquête, les médecins généralistes incluent tous les patients venant consulter pour un motif lié à un abus ou à une dépendance, et/ou présentant des signes d'abus ou de dépendance à un produit illicite ou à un médicament psychotrope et/ou sous traitement de substitution aux opiacés (TSO). Ce recueil d'information est strictement anonyme.

À l'issue de cette première enquête qui eu lieu en novembre 2008, 418 sujets ont été inclus. L'âge moyen est 35,3±9 ans, avec un

sexe ratio de 4 hommes pour une femme. La quasi-totalité des patients ont déjà consulté leur médecin dans les 6 mois précédents. Plus de la moitié (57 %) sont vaccinés contre l'hépatite B. Un quart sont positifs au VHC et 3 % séropositifs au VIH. Un patient sur deux présente une comorbidité psychiatrique.

L'âge moyen de la première consommation de produits pouvant entraîner une dépendance (hors alcool et tabac) est 17,2±5 ans (63 % cannabis, 16 % héroïne 9 % benzodiazépines, 1 % buprénorphine). L'âge moyen de la première dépendance est 21,2±6 ans (75 % héroïne, 8 % cannabis, 7 % benzodiazépines, 3 % cocaïne, 2 % buprénorphine).

Concernant les TSO, la quasi-totalité des sujets sont traités dans le cadre d'un protocole de substitution : buprénorphine haut dosage dans 68 % de cas, méthadone dans 30 % des cas et autres médicaments opiacés dans 2 % des cas. Parmi les patients sous BHD, 27 % sont traités par les génériques et parmi les sujets sous méthadone, 21 % sont traités par la forme gélule.

Concernant les médicaments psychotropes, 23 % des sujets consomment des benzodiazépines ou apparentées (les 3 les plus consommées sont le diazépam, le bromazépam et le zolpidem), 11 % des antidépresseurs et 5 % des neuroleptiques.

Concernant les drogues illicites, 14 % des sujets consomment du cannabis, 9 % de l'héroïne et 5 % de la cocaïne. 9 % des sujets inclus sont usagers de drogues par voie IV et 13 % par voie nasale.

Cette première enquête a démontré la très bonne adhésion des médecins généralistes au programme et la capacité du programme à recueillir des informations valides en médecine ambulatoire. Afin d'obtenir une meilleure représentativité des médecins participant à l'enquête, en particulier en terme de lieux et de modes d'exercice, il sera nécessaire qu'à l'avenir les CEIP puissent inclure de nouveaux médecins généralistes.

catherine.messina-gourlot@afssaps.sante.fr
Département stupéfiants et psychotropes

samira.miloudi@mail.ap-hm.fr
CEIP-addictovigilance de Marseille

1. OPPIDIUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
2. MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
3. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
4. DGS : Direction Générale de la Santé
5. CEIP-Addictovigilance : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance. Le réseau des CEIP recueille et évalue les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances psychoactives, à l'exception de l'alcool et du tabac. Il y a 11 CEIP en France implantés au sein de centres hospitaliers universitaires et situés dans des services de pharmacologie, toxicologie ou épidémiologie

► Réactovigilance

Interférence Lecteurs de glycémie/ Icodextrine : point de situation

Entre 2003 et 2008, plusieurs cas de sur-estimation significative de la glycémie ayant entraîné une prise en charge inadaptée pour des patients diabétiques sous dialyse péritonéale Extraneal® (Baxter), ont été déclarés à l'Afssaps. Ces incidents graves avaient pour origine l'interférence entre le mode de mesure du lecteur de glycémie et les métabolites de l'icodextrine contenu dans l'Extraneal®. Entre 2004 et 2008, de nombreuses mesures ont été mises en place à l'initiative de l'Afssaps pour pallier la survenue de nouveaux incidents :

- modification des notices,
- apposition de mentions d'avertissement sur les lecteurs hospitaliers et sur les boîtes de lecteurs et de bandelettes vendues en pharmacie,

- création d'une rubrique dédiée au diabète sur le site Internet de l'Afssaps.

En 2008, la société Baxter a réalisé une campagne d'information à l'attention des professionnels de santé sur cette problématique. Depuis mars 2008, aucun nouvel incident n'a été déclaré à l'Afssaps. En France, toute nouvelle commercialisation d'un lecteur présentant cette interférence doit être signalée a priori à l'Afssaps pour permettre la mise en place de mesures de sécurité adaptées au risque. Depuis début 2009, plus aucune bandelette présentant l'interférence n'est disponible en milieu hospitalier. En revanche, en ville, les sociétés Abbott Diabetes care et Roche Diagnostics commercialisent toujours ces bandelettes, respectivement sur les lecteurs série Freestyle et Accu-check go et

active. La commercialisation des lecteurs Accu-check go et active a été stoppée début 2009. La société Roche Diagnostics commercialise en remplacement un nouveau lecteur, Accu-check Performa, seul lecteur commercialisé par Roche Diagnostics en milieu hospitalier, qui utilise une nouvelle technologie de bandelettes avec laquelle l'interférence précitée n'existe plus.

<http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Diabete/Le-diabete>

laurence.burc@afssaps.sante.fr
Unité réactovigilance

► Réactovigilance

Dépistage de la trisomie 21 à l'aide des marqueurs sériques maternels au premier et deuxième trimestre de la grossesse

L'unité de réactovigilance de l'Afssaps a traité récemment trois dossiers concernant le dépistage de la trisomie 21 sur marqueurs sériques maternels. Le dépistage de la trisomie 21 repose sur plusieurs paramètres : la clarté nucale au premier trimestre, les marqueurs sériques maternels, l'échographie morphologique du deuxième trimestre.

En France, la législation prévoit que le dosage des marqueurs sériques maternels soit réalisé au cours du deuxième trimestre de grossesse. Cependant, la législation est en passe d'évoluer et certains laboratoires réalisent d'ores et déjà le dépistage sur marqueurs sériques maternels au cours du premier trimestre de grossesse, couplé à la clarté nucale.

Les dispositifs incriminés dans les déclarations de réactovigilance concernent la société Siemens Healthcare (dépistage au deuxième trimestre de grossesse) et la société Perkin Elmer (dépistage au premier trimestre de grossesse).

Dans deux des trois cas, il s'agit d'une anomalie ponctuelle du dispositif ayant pour conséquence une majoration du résultat de

risque rendu, pouvant induire dans certains cas, en fonction du contexte clinique, une prise en charge inadaptée (amniocentèse ou biopsie de trophoblastes). Pour ces deux dossiers, l'Afssaps a émis des recommandations à l'attention des biologistes demandant de contrôler les résultats $>1/250$ rendus depuis 1 mois et en cas de modification de la classe de risque de la femme enceinte, de prévenir le prescripteur.

Dans le dernier cas, il s'agit d'une inadaptation des valeurs de référence programmées sur le système Immulite 2500/logiciel Prisca 4 (société Siemens Healthcare) qui a eu pour conséquence une minoration du résultat de risque rendu impliquant une perte de chance pour la femme enceinte. En effet, celle-ci a pu être classée à tort dans la population « non à risque » et ne pas bénéficier d'une prise en charge adaptée. À la demande de l'Afssaps, le dépistage a été interrompu sur le système Immulite 2500/Prisca 4 jusqu'à ce que de nouvelles valeurs de référence aient pu être implémentées. Les risques ont alors été recalculés pour toutes les femmes enceintes ayant eu, depuis le 15 octobre 2008, un

risque initial $>1/500$ et les résultats corrigés ont été communiqués aux prescripteurs via les biologistes. 374 femmes ont ainsi « basculé » dans la catégorie de « risque accru ».

L'Afssaps s'est assurée que tous les prescripteurs concernés avaient bien reçu l'information. Les Centres de Dépistage Prénataux ont été sollicités pour apporter leur compétence et leurs conseils aux prescripteurs pour gérer cette situation délicate. L'Association des Biologistes Agréés (ABA) a également relayé ces messages auprès de ses membres et un point d'information a été publié sur le site Internet de l'Afssaps sur ce sujet.

www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information-Points-d-etape/Defaillance-d-un-dispositif-de-depistage-prenatal-de-la-trisomie-21

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

► **Cosmétovigilance**

Retrait d'un lot du produit cosmétique « Atoderm PP anti-récidive - Baume émollissant » (BIODERMA)

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a été informée du défaut de conditionnement d'un produit cosmétique de la marque Atoderm (Atoderm PP anti-récidive - Baume émollissant - **lot n° 34481** - flacon pompe 500 ml), commercialisé par le laboratoire Bioderma. Certains flacons de cette gamme contenaient un produit moussant de couleur bleue au lieu du baume émollissant (de couleur blanche) annoncé sur le flacon.

Cette erreur de conditionnement a entraîné un effet indésirable cutané (brûlure) chez un enfant de 4 ans, présentant un eczéma. L'évolution de l'effet indésirable a été favorable, sans séquelles, après arrêt de l'utilisation du produit.

Le laboratoire Bioderma, en accord avec l'Afssaps, a procédé au retrait du marché du lot 34481 de ce produit (flacon pompe 500 ml), au niveau des différents points de vente. Dans ce cadre, un numéro de téléphone a été mis en place par le laboratoire afin de répondre aux questions des consommateurs : 04 72 11 48 00.

Compte tenu du cas déclaré à l'Afssaps, et afin d'éviter que ne surviennent des effets similaires lorsque le produit moussant est utilisé sans rinçage, l'Agence recommande aux personnes qui détiennent un flacon du produit « Atoderm PP anti-récidive - Baume émollissant » (**lot n°34481**) de ne pas l'utiliser et de le rapporter à leur point de vente.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable consécutif à l'utilisation de produit cosmétique doit être déclaré à l'Agence.

Un communiqué de presse a été mis en ligne sur le site Internet de l'Afssaps le 15 juin 2009 :

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-de-presse/Erreur-de-conditionnement-de-produits-cosmetiques-Bioderma-Communique>

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

► **Hémovigilance**

Point sur les cas d'allergie constatés avec le plasma au bleu de méthylène

Au cours du deuxième semestre de 2008, consécutivement à la mise en distribution par l'EFS d'un nouveau produit, le plasma viro-atténué par la méthode du bleu de méthylène (PVA-BM), destiné à remplacer le plasma frais congelé sécurisé (PFCs), l'unité hémovigilance a reçu un nombre de déclarations de réactions graves étiquetées « allergiques » plus important que le nombre observé auparavant avec le PFCs ou le plasma viro-atténué par solvant détergent (PVA-SD).

Actuellement, 21 effets indésirables graves de ce type ont été déclarés à l'Afssaps, ce qui correspond à environ deux déclarations par mois.

Il n'y a pas d'argument à ce jour pour remettre en cause le rapport bénéfice/risque attribué au plasma viro-atténué par le bleu de méthylène (PVA-BM) et justifier une proposition de retrait.

Néanmoins, le groupe d'expert « allergie » mis en place à l'Afssaps et issu de la commission nationale d'hémovigilance a émis les recommandations suivantes :

- lors d'une suspicion de réaction allergique grave⁽¹⁾, les patients doivent être explorés selon une procédure commune d'enquête étiologique. Aussi le groupe de travail a élaboré une procédure d'exploration des

réactions allergiques graves lors d'une transfusion comportant du PVA-BM. Cette procédure a été diffusée aux CRH (Coordonnateurs Régionaux d'Hémovigilance) afin de l'adapter aux conditions régionales et de la relayer auprès des commissions et sous-commissions d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle. De cette façon, la procédure peut être appliquée dans chaque établissement de santé après validation des modalités de prélèvement, d'acheminement et de conservation des échantillons du receveur et des PSL incriminés, voire des prélèvements des donneurs concernés.

- après une première réaction allergique associée à une transfusion comportant du PVA-BM, le groupe de travail recommande de ne pas transfuser à nouveau ce produit avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation aux composants du PVA-BM et notamment au bleu de méthylène ; il importe que l'EFS fasse en sorte que les délais de constitution de stocks de produits disponibles (PVA-SD et le cas échéant plasma intercept) soient les plus courts possibles, y compris dans les dépôts.

Une deuxième version de la procédure d'exploration des réactions allergiques

graves faisant suite à une transfusion de PVA-BM vient d'être diffusée, ainsi qu'une mise au point sur l'utilisation du Plasma Frais Congelé viro-atténué par bleu de méthylène.

cyril.caldani@afssaps.sante.fr
beatrice.willaert@afssaps.sante.fr
Unité hémovigilance

1. Grade supérieur ou égal à 3 selon la définition de la Décision du 5 janvier 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez un receveur de produit sanguin labile.

Contacts

Directeur de la publication : Jean Marimbert
Rédacteur en chef : Pascale Maisonneuve
Secrétariat de rédaction : Florence Lepagnol
Ont collaboré à ce bulletin : Nedjwa Abbadi, Laurence Burc, Cyril Caldani, Florence Cardona, Patricia Gerbod, Catherine Messina-Gourlot, Samira Miloudi, Jeanne Stimweiss, Véronique Tonnay, Béatrice Willaert.

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