



*Vous découvrez aujourd'hui le quatrième bulletin des Vigilances. Est-ce la première fois que vous le parcourrez ? Comment l'avez-vous découvert ? Dans votre courrier, en navigant sur le site Internet de l'Afssaps ou par "le bouche à oreille" ?*

*Sachez que nous vous proposons régulièrement, tous les deux mois, une double page sur les Vigilances des produits de santé, rédigée par les responsables de chacune d'entre elles.*

*Le but est de vous informer sur les nouveautés réglementaires, méthodologiques et sur l'actualité scientifique et sanitaire.*

*Neuf mois après la diffusion du bulletin n°0, nous nous félicitons de l'accueil que vous avez réservé à cette initiative. L'Afssaps souhaite vivement continuer à améliorer la communication avec les professionnels de santé. Aussi, nous vous remercions de diffuser le plus largement possible notre bulletin des Vigilances.*

*Toute l'équipe de la coordination des Vigilances de l'Afssaps vous transmet ses meilleurs vœux pour la nouvelle année.*

## ■ Accidents

**Cartes de contrôle pré-transfusionnel :** Le 7 décembre 2000, le lot 032000 (péremption 31/12/2000) du dispositif DIV : carte PTU AB - référence 79054 - de la société DIAGAST a été retiré du marché suite à quelques signalements évoquant la possibilité de changement de couleur et de réactivité des anticorps desséchés de certaines cartes. Par voie de conséquence, le 8 décembre 2000, les lots 002000, 003000, 004000 (péremption 31/12/2000) du dispositif DIV : SAFETY-TEST ABO - référence 79059 - renfermant les cartes précitées ont été retirés du marché.

**Les autres lots, à savoir 110000 et 112000 de la carte PTU AB - référence 79054 de DIAGAST ne sont pas concernés par ces retraits.**

## ■ Cosmétovigilance

**Ethers de glycol :** Ainsi qu'annoncé dans le bulletin n°1 des Vigilances, la réflexion sur les éthers de glycol et produits cosmétiques a progressé. Les éthers de glycol de la série E pouvant faire partie des ingrédients cosmétiques sont :

- ❧ le DEGEE (Ethoxydiglycol), utilisé comme solvant-solubilisant principalement dans des crèmes pour le corps, des produits de maquillage, des produits rincés pour le corps et des produits de traitement capillaires rincés ;
- ❧ l'EGPhE (Phenoxyéthanol), utilisé essentiellement comme conservateur ou bactéricide dans des produits rincés ou non rincés pour le corps ;
- ❧ l'EGBE (Butoxyéthanol) et le DEGBE (Butoxydiglycol), utilisés comme solvant dans les colorations capillaires.

Pour les éthers de glycol utilisés dans les colorations capillaires (DEGBE et EGBE), l'Afssaps est en attente d'une étude complémentaire de cinétique demandée aux professionnels du domaine, comprenant une cinétique d'absorption cutanée in vitro de l'EGBE, suivant un protocole approuvé par la commission de cosmétologie du 30 novembre dernier.

Pour les éthers de glycol que l'on trouve également dans les médicaments (DEGEE et EGPhE), et utilisés comme solvant-solubilisant ou conservateurs dans les produits cosmétiques, les études complémentaires demandées sont attendues. Dans l'attente de ces données et en l'absence de solution de substitution suffisamment argumentée du point de vue toxicolo-

Directeur de la Publication : Philippe Duneton - Rédacteur en Chef : Anne Castot  
Secrétaire de rédaction : Henriette Chaibrant - Ont collaboré à ce bulletin : Jean-Michel Azanowski, Gérard Berthier, Nathalie Deleau, Corinne le Denmat, Chantal Gatignol, Florence Lepagnol, Marie-Rose Marescot, Dominique Masset, Nadra Ounnoughene, Nathalie Richard, Isabelle Salvétat.

## ■ Cosmétovigilance ...suite.

gique, il n'est pas apparu nécessaire d'engager des mesures de suppression en urgence.

## ■ Hémovigilance

**Groupe de travail sur les incidents transfusionnels par contamination bactérienne des produits sanguins labiles (PSL) :** Afin d'actualiser les recommandations concernant les incidents transfusionnels par contamination bactérienne des produits sanguins labiles (ITCB) élaborées par l'Agence Française du Sang en 1995 un groupe d'experts a été mis en place en janvier 2000 à l'Afssaps.

Un questionnaire élaboré par ce groupe a été diffusé au cours de l'été 2000 à différents laboratoires de bactériologie par les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance. Ce questionnaire devrait permettre de mieux connaître les pratiques de laboratoires en ce qui concerne les examens bactériologiques réalisés sur les PSL. Les premiers résultats de cette enquête révèlent une disparité dans les techniques de laboratoire. Ils seront diffusés dans les semaines à venir sur le bulletin d'hémovigilance édité par l'Afssaps. En fonction des résultats, de nouvelles recommandations pourront être proposées.

Ce groupe d'experts, réfléchit également à la possibilité d'une centralisation des souches bactériennes identifiées dans les incidents. Cette centralisation permettrait en particulier de confirmer l'origine bactérienne d'un incident, de comparer les souches identifiées au cours de différents incidents et d'orienter les recherches étiologiques. Cette centralisation nationale des souches constituerait un outil important dans l'arsenal de veille sanitaire.

Par ailleurs, il est également envisagé de mettre en place à l'Afssaps une commission constituée de différents experts : infectiologues, bactériologues, médecins ayant une grande expérience en transfusion sanguine, hygiénistes..., qui travailleraient à améliorer la connaissance sur les ITCB.

## ■ Matérovigilance

**Capteurs Sp O2 :** Le monitoring en continu, non invasif, de la saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang artériel est une technique largement répandue en anesthésie-réanimation car aisée à mettre en œuvre et non traumatisante. Elle permet un diagnostic fiable et rapide de l'hypoxie. Ce monitoring est réalisé à l'aide d'un dispositif médical constitué d'un capteur, généralement placé sur un doigt du patient, relié à un moniteur muni d'alarmes.

Plusieurs cas de brûlures graves, survenus lors de l'utilisation de capteurs de référence SAS-F et SAS-W de la société Datex-Ohmeda branchés sur un moniteur de surveillance, de référence PHYSIOGARD SM 785 de la société Odam-Bruker, ont été signalés à l'Afssaps. Ces brûlures sont la conséquence d'une incompatibilité entre le capteur et le moniteur. La cause n'est pas élucidée, cependant cette association capteur-moniteur doit être formellement proscrite, bien que le branchement soit mécaniquement possible.

Datex-Ohmeda indique dans la notice d'utilisation de ses capteurs qu'ils ne doivent être branchés que sur des moniteurs de sa propre fabrication. Odam-Bruker n'autorise pas dans la notice de son moniteur l'utilisation des capteurs Datex-Ohmeda.

Ce cas illustre la problématique générale de la compatibilité entre un dispositif médical principal d'un premier fabricant et les consommables associés, d'un autre fabricant.

Cette situation est, réglementairement, bien couverte : les 2 fabricants doivent fixer dans la notice d'utilisation du dispositif médical qu'ils mettent sur le marché les caractéristiques techniques du dispositif qui peut lui être associé.

Il appartient aux acheteurs de vérifier que la compatibilité entre dispositif médical et accessoire est explicitement revendiquée dans la notice du

## ■ Matériorvigilance ... suite.

fabricant. Les utilisateurs de dispositifs de marques différentes, doivent clairement s'informer de la marque d'accessoires compatibles.

*Renforcer la qualité des notices d'utilisation des fabricants, renforcer la connaissance qu'en ont les utilisateurs, constituent 2 axes majeurs de l'amélioration de la sécurité des dispositifs médicaux.*

## ■ Pharmacodépendance

### Flunitrazepam : modification des conditions de prescription, et de délivrance

Le flunitrazépam, et en particulier le ROHYPNOL<sup>®</sup>, pose depuis longtemps des problèmes de santé publique : il fait l'objet d'abus et d'usage détourné par les toxicomanes et est impliqué dans des cas de vols ou de vols par soumission chimique. Depuis la mise sur le marché en 1973 de la forme 2 mg, le flunitrazépam a fait l'objet de plusieurs mesures administratives : en 1991, limitation de la durée maximale de prescription de tous les hypnotiques à 4 semaines, retrait de l'AMM du ROHYPNOL<sup>®</sup> 2 mg en 1996 et maintien de la forme 1mg mais uniquement pour l'indication "troubles sévères du sommeil", modification de la formulation du ROHYPNOL<sup>®</sup> en 1998 afin d'éviter l'usage criminel et l'injection par les toxicomanes (comprimés pelliculés bleus), radiation en 1999 des boîtes de 20 comprimés de la liste des médicaments remboursables et mise sur le marché des boîtes de 7 et 14 comprimés. Malgré ces mesures, le ROHYPNOL<sup>®</sup> reste le médicament le plus détourné par les toxicomanes et est souvent impliqué dans des surdoses, en particulier quand il est associé à des produits de substitution. Des mesures ont donc été proposées par la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes concernant les conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de flunitrazépam : il n'a pas été jugé souhaitable ni opportun de retirer le ROHYPNOL<sup>®</sup> et ses génériques du marché français compte tenu des conséquences que cette décision pourrait avoir sur le marché noir et le trafic aux frontières. Il a donc été proposé d'appliquer aux spécialités à base de flunitrazépam une partie de la réglementation des stupéfiants : prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours (arrêtés en cours). Une évaluation de ces mesures un an après leur application ainsi qu'une réflexion sur la prise en charge du sevrage seront mises en place.

## ■ ...Pharmacovigilance

### REMICADE<sup>®</sup> (influximab)/Tuberculose

REMICADE<sup>®</sup> (influximab) des laboratoires pharmaceutiques Centocor/Schering-Plough est un médicament indiqué chez l'adulte dans le traitement de la maladie de Crohn et de la polyarthrite rhumatoïde. L'influximab est un anticorps monoclonal qui se lie avec une grande affinité au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), entraînant une perte de bioactivité de celui-ci.

Environ 100 000 patients dans le monde ont été exposés à REMICADE<sup>®</sup> depuis sa commercialisation.

A ce jour, 28 cas de tuberculose, dont un cas d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par REMICADE<sup>®</sup> dans le monde. Il s'agissait dans certains cas de tuberculose miliaire ; dans d'autres, une localisation extrapulmonaire a été retrouvée.

Le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) de REMICADE<sup>®</sup> a été modifié afin de faire apparaître les points suivants :

- Lorsqu'une tuberculose active est suspectée, le traitement par REMICADE<sup>®</sup> doit être arrêté jusqu'à ce que le diagnostic de tuberculose soit éliminé ou que le patient ait été traité selon les recommandations en vigueur.

- Avant de débiter un traitement par REMICADE<sup>®</sup>, une tuberculose active ou latente doit être recherchée en interrogeant le patient (antécédent personnel, contact éventuel avec un patient tuberculeux) et par le biais de tests appropriés (radiographie, test tuberculinique). Il est rappelé aux prescripteurs qu'un test tuberculinique peut s'avérer faussement négatif

## ■ ...Pharmacovigilance ...suite

chez un patient immuno-déprimé. Si une tuberculose latente est diagnostiquée, des mesures de prévention doivent être prises afin d'éviter la réactivation de la tuberculose. Dans ce cas, le rapport bénéfice-risque doit être particulièrement considéré avant l'administration de REMICADE<sup>®</sup>.

- Les patients traités par REMICADE<sup>®</sup> doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fébricule).

Un courrier a été diffusé aux rhumatologues, praticiens de médecine interne, gastro-entérologues, chirurgiens (chirurgie viscérale) et pharmaciens hospitaliers afin de les informer de ces nouvelles données de pharmacovigilance.

## ■ Réactovigilance

**Du présent au futur :** Les dispositions en matière de réactovigilance définies par le décret n°96-351 du 19 avril 1996 sont appelées à évoluer puisque la loi de transposition en droit français de la directive européenne n°98/79/CE précédemment évoquée dans le bulletin n°0, prévoit que le fabricant ou son mandataire, l'importateur, le distributeur et les professionnels de santé sont tenus de signaler sans délai à l'Afssaps toute défaillance ou altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes.

Le signalement des incidents ainsi définis est destiné à mettre en évidence un défaut de performance du DMDIV non lié à une mauvaise utilisation (instructions d'utilisation ou de maintenance non respectées) ou à l'absence de respect des règles définies par le guide de bonne exécution des analyses (GBEA).

L'organisation du système de réactovigilance doit se formaliser par la diffusion d'une fiche de signalement en cours d'évaluation et par la mise en place d'un réseau de correspondants au sein des laboratoires et des structures de coordination locales de vigilance progressivement mises en place dans les établissements de soins.

L'Afssaps est chargée de prendre les décisions consécutives à l'évaluation et au traitement des signalements de vigilance. Pour l'aider dans cette tâche, un groupe d'experts spécifiquement intéressés aux problèmes de réactovigilance doit être rattaché à la commission consultative d'enregistrement des réactifs actuellement consultée sur les dossiers les plus difficiles.

## ■ Veille Toxicologique

**Retrait du thiomersal dans les vaccins :** Le thiomersal est un antiseptique et conservateur organomercuriel utilisé depuis longtemps dans la fabrication et la formulation des médicaments, en particulier les vaccins. Son action anti-bactérienne est liée à la libération d'éthylmercure dont la toxicité, par analogie à celle du méthylmercure, se décompose en effet neurotoxique et néphrotoxique. Sous l'égide de l'ICPS (International Program for Chemical Safety), une revue des données scientifiques, a conduit l'OMS à réévaluer la dose journalière admissible (DJA) du mercure, et à estimer la dose totale "autorisée" pendant la première année de la vie : compte tenu du poids d'un enfant de la naissance à un an, celle-ci a été évaluée à 120-130  $\mu$ g, et tient compte du calendrier vaccinal. Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a coordonné la réalisation de deux études épidémiologiques qui n'ont pas conclu à l'existence d'un lien de causalité entre la dose cumulée de mercure apportée par les vaccins aux nourrissons dans les six premiers mois de leur vie et la survenue d'atteintes neurologiques et rénales. En juin 1999 l'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments ainsi que la Food and Drug Administration ont réévalué le rapport bénéfice/risque des vaccins contenant du thiomersal destinés à des nourrissons et à de jeunes enfants. Bien qu'aucun danger particulier n'ait été mis en évidence, ces agences ont décidé de promouvoir la fabrication et l'utilisation de vaccins sans thiomersal, obligeant ainsi les laboratoires pharmaceutiques à proposer des mesures de substitution.