

SÉANCE DE TRAVAIL

Lundi 26 avril 1999

PRINCIPES ET FINALITÉ DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ET DES DISPOSITIFS MÉDICAUX DANS LA COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE

François HUBERT ¹

MATÉRIOVIGILANCE

Depuis juin 1998, les dispositifs médicaux sont soumis à la loi sur la matériovigilance. Il s'agit de quatre à cinq mille produits aussi divers que lentilles, prothèses de hanche, matériels dentaires, fils de suture, appareils de respiration, valves cardiaques, implants, sondes, pansements, aiguilles, etc. Ils ne relevaient, jusqu'à l'an dernier, d'aucune réglementation. Non reconnus par la pharmacopée, ils n'étaient pas soumis à autorisation de mise sur le marché.

Face à cette situation, qui n'était pas le propre de l'hexagone, la C.E.E., dans sa directive 93-42 du 14 juin 1993, a décidé de fixer un cadre réglementaire à ces produits, donnant aux pays membres un délai de cinq ans pour sa mise en place. C'est chose faite, en France, depuis le 13 juin 1998. Tous les dispositifs médicaux sont soumis au marquage C.E., attestant de leur conformité. Mais contrairement au système instauré pour les médicaments, ce n'est pas une agence qui garantit la conformité des produits en termes de performances et de sécurité. La responsabilité du produit commercialisé revient au fabricant.

En parallèle, la directive européenne prévoit la mise en place d'un système d'alerte et de suivi des produits. Parmi les premiers au sein de l'Union européenne à répondre à cette exigence, la France a émis dès le

1. Docteur en pharmacie, expert toxicologue.

15 janvier 1996 une loi qui définit le cadre et les moyens, en particulier avec la création de la Commission nationale de matériovigilance. Cette loi impose que toute personne ayant connaissance d'un accident ou d'un risque d'accident relatif à un dispositif médical, en informe immédiatement cette commission. La non communication d'une telle information est considérée par la loi comme une faute grave, pouvant être assortie d'une sanction pénale lourde (trois années d'emprisonnement et 500 000 francs d'amende).

L'informateur peut être un patient, une tierce personne, un fabricant ; mais à l'évidence, il y a obligation pour les chirurgiens dentistes de signaler les éventuels incidents. Certes, un praticien peut être tenté de se taire face à quelque souci avec un produit dans un domaine qui relève de la haute technologie et où l'on a souvent recours à des matériaux très innovants. Il peut considérer s'être laissé berné par le fabricant. Il ne va plus utiliser le produit, mais préfère ne pas en parler. C'est évidemment une erreur : il est essentiel de tout signaler, que l'incident soit grave ou mineur. D'abord, c'est le seul moyen de procéder si l'on veut vraiment améliorer les produits et progresser dans leur sécurité. Ensuite, le chirurgien dentiste concerné ne risque en aucun cas d'être poursuivi pour utilisation d'un produit défectueux si celui-ci est marqué du sigle C.E. La démarche administrative est très simple. Il lui suffit de remplir un formulaire et de l'adresser au responsable régional de matériovigilance. En réalité, dans cette situation, le vrai, le seul risque, c'est le silence, si on considère la gravité des peines prévues par la nouvelle loi.

I – DÉFINITIONS EUROPÉENNES

À l'heure actuelle, les notions de médicament et de dispositif médical doivent être entendues selon les modalités officiellement reconnues par la communauté européenne.

- 1 – **Le médicament.** Selon la directive 65/65/C.E.E., il s'agit de toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, de toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'obtenir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez l'homme ou l'animal. Traditionnellement sont retenus deux critères alternatifs : la présentation et la fonction.
- 2 – **Le dispositif médical.** Selon la directive 93/42/C.E.E., entrent dans cette catégorie, beaucoup plus large, tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire destiné à être utilisé chez l'homme à des fins :
 - de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitements ou d'atténuation d'une maladie,
 - de diagnostic, de contrôle, de traitements, d'atténuation, de compensation d'une blessure, d'un handicap,

- d'étude ou de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques.

II – TYPES DE PRODUITS

1 – **Médicaments.** Classiquement, ils ont une action pharmacologique sur des récepteurs et on enregistre une relation dose-effet (exemple : antihypertenseurs, diurétiques, anxiolytiques, antibiotiques). Il y a une grande homogénéité.

2 – **Dispositifs médicaux.**

Ce sont des produits qui ont des destinations et des modes d'action divers, par exemple :

- instruments de chirurgie,
- cathéters, appareils pour perfusion,
- instruments médicaux (exemple : abaisse-langue, bistouri...)
- appareils de radiologie,
- appareils de dialyse,
- sondes, implants, prothèses,
- produits de physiothérapie,
- pansements,
- orthèses,
- bas de contention,
- un certain nombre d'autres produits.

Il y a pour cette catégorie une grande hétérogénéité.

III – PRINCIPES D'ÉVALUATION

Ils varient selon qu'il s'agit :

1 – des **médicaments** :

- a – évaluation standardisée : à partir de la demande d'autorisation de mise sur le marché, qui comprend des renseignements bien définis, d'ordre :
 - chimique et pharmaceutique,
 - pharmacotoxicologique,
 - clinique.
- b – méthodologie d'évaluation : études + documentation.

- c – procédure d'enregistrement :
 - nationale : pour chaque pays, il s'agit de l'autorité nationale compétente,
 - centralisée : c'est l'Agence européenne du médicament.

Elle aboutit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

- d – indications thérapeutiques : elles sont fixées en fin d'étude par l'autorité compétente.

2 – des **dispositifs médicaux** :

- a – selon la directive "*Nouvelle approche*", ils se font en conformité avec des exigences essentielles, qui sont ainsi énoncées : "*Les dispositifs médicaux doivent être conçus de manière à éliminer tel ou tel risque*".
- b – une méthodologie d'évaluation prévoit une analyse de ces risques et leur étude : stérilité, biocompatibilité, etc.
- c – les preuves sont de deux ordres :
 - celles qui sont choisies par le fabricant : c'est l'autocertification.
 - celles qui émanent d'un organisme notifié.
- d – les test étant satisfaisants, il en résulte une autorisation accordant le sigle de marquage C.E.
- e – la destination du produit est fixée depuis le départ par le fabricant.

**IV – RÈGLES APPLICABLES
AUX DISPOSITIFS MÉDICAUX À USAGE DENTAIRE**

1 – **Ingrédients pour la prise d'empreinte** :

- a – définition : pâte à empreinte et revêtement.
- b – classe de dispositif médical : il s'agit de dispositifs non invasifs et non actifs destinés à être placés dans la bouche pendant une durée de temps limitée.
- c – essais non cliniques. Pour cette catégorie (norme S 90-700), on se contente des essais dits du groupe II, se basant sur un contact de moins de 6 heures avec des tissus vivants.
- d – un rapport est indispensable à l'issue de ce travail :
 - écrit et signé par le médecin ou une autre personne autorisée responsable,
 - doit contenir une évaluation critique des données.

2 – **Matériaux intermédiaires et produits complémentaires de la prothèse dentaire** :

- a – à ce niveau, on retient les définitions suivantes :
 - **prothèses dentaires** : ce sont des dispositifs médicaux fabriqués sur mesure (fabriqués spécifiquement suivant la pres-

cription écrite d'un praticien dûment qualifié ou d'une personne habilitée, et destinés à n'être utilisés que pour un patient déterminé). Elles nécessitent l'usage de :

- **matériaux intermédiaires** : matériaux constitutifs de la prothèse dentaire (produits dentaires, exemple : matériaux précieux ou semi-précieux...)
 - **produits complémentaires** : dispositifs invasifs et non actifs destinés à être placés, permettant d'adapter la mise en place de la prothèse dentaire (ciments de scellement, dispositifs endo-osseux destinés à supporter une prothèse – implants dentaires...).
- b – essais non cliniques. Pour les dispositifs qui auront un contact de plus de 30 jours avec des tissus vivants, il faudra envisager :
- la cytocompatibilité : essai évaluant la cytotoxicité et les interactions *in vitro* des matériaux ou dispositifs (contact direct et/ou extraits) avec des lignées cellulaires établies et/ou des cellules différenciées.
 - le pouvoir mutagène : essai mettant en évidence les mutations géniques (test de Aines) et les mutations chromosomiques (analyse de métaphase sur lymphocytes humains) pouvant être induites par les matériaux ou dispositifs.

V – DOSSIERS

- 1 – **Dossier sécurité** : il comporte une analyse des risques, des études de biocompatibilité, enfin une bibliographie clinique.
- 2 – **Dossier pharmaceutique**. Il se divise en deux parties :
 - cahiers des charges avec le sous-traitant de fabrication et les fournisseurs d'articles de conditionnement.
 - dossier technique de fabrication. Le fabricant fournira toutes les garanties de "bonnes pratiques".
 - plan qualité.
 - rédaction et mise en place des procédures d'assurance de la qualité chez le fabricant, et en relation avec les sous-traitants, les fournisseurs.

Ainsi, il sera en conformité aux exigences essentielles de la directive 93/42/C.E.E.

CONCLUSION

On observe que, si la directive 65/65/C.E.E. s'insère dans un cadre plus "concret" car adaptée à un certain type de produits, cette directive a nécessairement un cadre moins "concret", adaptée qu'elle est à différents types de produits.

Cependant l'objectif visé est commun : un haut niveau de protection de la santé de l'homme.