

La direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM) a en charge la surveillance du marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs de diagnostic in vitro (DIV) mis sur le marché sous la responsabilité des fabricants après marquage CE en application de la réglementation européenne. Les vigilances sont un instrument majeur de cette surveillance du marché. La matériovigilance a connu un rapide développement ces dernières années pour atteindre en 2000 un niveau de déclaration d'incidents ou de risques d'incidents d'environ 6000. Sur la base de cette expérience et des données recueillies, le département des dispositifs médicaux développe des activités d'évaluation bénéfico-risque qui s'appuient sur l'analyse des dossiers de marquage CE des dispositifs concernés et sur l'examen des données générales relatives à l'état de l'art dans le domaine considéré. Les premiers thèmes, implants mammaires et endoprothèses aortiques sont en phase finale et ont déjà donné, ou donneront dans les prochaines semaines, lieu à diverses décisions de suspension ou d'encadrement de l'utilisation de ces prothèses. L'évaluation des dispositifs de diagnostic in vitro s'est structurée très tôt à travers l'enregistrement des réactifs par l'Agence du médicament. Cette activité se poursuit à titre transitoire et prépare son adaptation, les produits marqués CE arrivant sur le marché. La réactovigilance, étendue aux automates et accessoires de biologie médicale, va donc connaître à son tour un nouveau développement. Un décret d'application de l'ordonnance de transposition de la directive européenne 98/79, actuellement en préparation, précisera les obligations de déclaration des biologistes et des fabricants. Enfin, la surveillance du marché des DM et DIV se développe à l'Afssaps grâce à la synergie entre évaluation-vigilance au sein de la DEDIM, inspections par la direction de l'inspection et des établissements (DIE) et contrôles, pour partie, pris en charge par la direction des laboratoires et des contrôles (DLC).

JC Ghislain - Directeur de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux

## ■ Accidents

### Département Accidents : retraits programmés

**Atrium 300 mg** : Une enquête de pharmacovigilance ayant confirmé la possibilité de survenue d'atteintes hépatiques rares mais graves, la commission d'AMM a réévalué le dossier de cette spécialité et considéré que le rapport bénéfice risque n'était plus favorable : *l'AMM a été suspendue le 2 février 2001*. Afin d'organiser l'arrêt des traitements dans les meilleures conditions, il a été convenu entre l'Afssaps et le laboratoire exploitant de ne procéder au retrait effectif des lots que le mercredi 14 mars 2001.

**Drolectan (dropéridol)** : le retrait de l'ensemble des spécialités Drolectan est prévu pour le lundi 2 avril 2001. Il est recommandé de ne plus initier de nouveaux traitements.

Pour plus de détail, consultez la rubrique pharmacovigilance du bulletin.

## ■ Cosmétovigilance

**Aluminium et produits cosmétiques** : Plusieurs articles parus dans la presse mettant en cause la responsabilité de l'Aluminium dans la maladie d'Alzheimer ont attiré l'attention des consommateurs. En novembre 2000, un groupe de travail "Aluminium et cosmétiques" s'est tenu à l'Afssaps pour déterminer le risque potentiel lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques, en particulier, dans les déodorants/antiperspirants qui peuvent en contenir jusqu'à 20%. L'aluminium est neurotoxique mais aucune corrélation n'a pu être faite entre la maladie d'Alzheimer et l'aluminium. L'insuffisance rénale majeure fortement cette toxicité. Concernant les données relatives au passage transcutané de l'aluminium, les conclusions des travaux réalisés in vitro sur de la peau de souris sont en faveur d'un pas-

sage à 100%. Mais, d'importants problèmes méthodologiques se posent :  
 % la peau de souris n'est absolument pas adaptée pour des études de biodisponibilité transposables à l'homme sachant que l'épiderme de souris ne comprend que 2 à 3 assises cellulaires contre 20 à 30 chez l'homme.  
 % la peau utilisée a été épilée, ce qui remet en cause l'intégrité de la barrière cutanée.

Pour des données exploitables, il faudrait refaire ces études sur de la peau humaine voire de la peau de porc, en respectant les notes explicatives européennes existantes sur ces méthodes. Dans les déodorants/anti-perspirants, l'aluminium bloque la transpiration par un procédé physico-chimique visant à former un bouchon dans la glande eccrine. A ce jour, il n'existe aucun produit présentant un mécanisme d'action comparable et disposant d'une meilleure innocuité. La substitution est donc difficilement envisageable, certains produits comme les tanins, agents antibactériens..., sont à l'étude. Au vu de ces données, il n'y a pas d'éléments suffisants pour restreindre l'usage de l'aluminium dans les produits cosmétiques. Un protocole d'étude du passage transcutané de l'aluminium chez l'homme serait à envisager vu l'absence de données de biodisponibilité exploitables.

## ■ Hémovigilance

### La traçabilité des produits sanguins labiles (PSL) à l'heure de l'informatique

La traçabilité "désigne la faculté d'établir le lien entre le produit sanguin labile délivré et le receveur effectif, tout en préservant l'anonymat du donneur et de telle sorte qu'il ne soit pas porté atteinte au secret médical" (bonnes pratiques de distribution : arrêté du 4 août 1994). Elle est le fondement de l'hémovigilance car elle "a pour objectif de permettre de retrouver à partir d'un numéro de produit soit le donneur... soit le destinataire auquel il a été administré". Rendue obligatoire par le décret d'hémovigilance du 24 janvier 1994, elle a été organisée dans son fonctionnement par la circulaire DGS n°92 du 30 décembre 1994 et la directive technique n°2 de l'AFS du 8 décembre 1994. Les éléments d'identification et le format des échanges de documents ont été précisés. La circulaire DGS 97/816 du 24 décembre 1997 et la directive technique n°2bis de l'AFS du 24 novembre 1997 ont défini les modalités de l'informatisation de cette traçabilité entre ES et ETS sur un mode régional, faisant appel à des normes d'échanges enregistrées à l'AFNOR et récemment au CEN. Pour 1999, le bilan de traçabilité des PSL effectué entre ES et ETS et recueilli auprès des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) montre une moyenne nationale supérieure à 95%, avec un taux supérieur à 98% pour la majorité des régions. Ce résultat est en grande partie réalisé avec les documents "papiers" décrits en 1994. Les expérimentations d'informatisation, suspendues dans de nombreuses régions pour restructuration de l'ensemble du système transfusionnel français en 1998 et 1999, sont reprises sous l'impulsion des CRH et de l'Afssaps. Un Comité National d'Informatisation de la Traçabilité (CNIT) a été mis en place regroupant la DGS, la DHOS, l'EFS et l'Afssaps. Il aura pour objectif le suivi de mise en place des schémas régionaux d'informatisation et l'examen des difficultés rencontrées. L'informatisation de la traçabilité est un pas supplémentaire vers la sécurisation complète de la chaîne transfusionnelle, avant la prochaine étape d'informatisation de la prescription des PSL.

## ■ Matériovigilance

**Barrières de lits à usage médical** : Des incidents graves liés à l'utilisation de barrières de lits à usage médical nous ont été signalés dans le cadre de la matériovigilance. La plupart sont liés au passage de la tête ou de membre(s) d'un patient dans les espaces entre les barreaux, les demi-barrières ou en dessous des barrières...). Des conséquences graves telles que strangulation ou ischémie du membre concerné peuvent se produire. Il semblerait que ces incidents touchent plus particulièrement les patients âgés, de faible corpulence ou présentant un état confusionnel. Bien que le nombre d'incidents déclarés augmente chaque année, la plupart des signalements émanent de fabricants, laissant supposer une

sous-déclaration de ce type d'incident par les utilisateurs. Les utilisateurs doivent savoir que les lits à usage médical sont des dispositifs médicaux de classe I et que tout incident grave doit faire l'objet d'une déclaration. Un groupe de travail a été créé par la sous-commission technique n°1 de matériovigilance pour répertorier et analyser les incidents liés à ces dispositifs. Les données collectées seront étudiées en vue : d'identifier les populations à risque ; de sensibiliser les utilisateurs aux risques liés à ces barrières ; de mener des actions correctives auprès des fabricants et de faire évoluer la normalisation dans ce domaine.

## ■ Pharmacodépendance

**Colloque : "Toxicomanies en Europe : nouveaux défis, nouveaux enjeux de santé publique"** : Dans le cadre de la présidence française de l'Union européenne et sous l'égide de la Commission européenne, la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT), le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) ont organisé ce colloque les 23 et 24 novembre 2000 au Collège de France à Paris. Il a réuni plus de 400 professionnels européens autour de 40 intervenants spécialistes dans leur pays de l'addictologie, de la pharmacodépendance, ainsi que des responsables des politiques publiques dans ce domaine. La première journée a été consacrée à l'addictologie vue par différents professionnels (psychiatres, ethnologues, cliniciens...). Les conduites addictives, qu'elles concernent les drogues licites et illicites sont devenues un défi majeur de santé publique dans tous les pays européens et un vrai enjeu pour les politiques publiques et les pratiques professionnelles. Une réflexion commune sur les évolutions de la situation dans le champ de la toxicomanie et des pratiques professionnelles concernant les comportements addictifs a également été développée. La deuxième journée a permis d'apporter aux congressistes un éclaircissement sur l'organisation et les missions des différentes institutions européennes et nationales (OEDT, EMEA, Afsaps...). Elle a également porté sur la proposition de mise en place d'un réseau européen d'évaluation et d'information sur les nouveaux comportements et usages de drogues ainsi que sur la dangerosité des produits. Cette manifestation a permis la réalisation de nombreux échanges entre les experts de la pharmacodépendance, les cliniciens prenant en charge les usagers et les représentants des pouvoirs publics des pays de l'Union européenne. Les associations d'usagers ont également participé activement à ce colloque, posant de nombreuses questions pertinentes à prendre en considération. *Les actes du colloque en versions anglaise et française seront disponibles prochainement*

## ■ Pharmacovigilance

**Atrium® 300 mg, comprimé pelliculé** est un anxiolytique, associant du phénobarbital à deux carbamates, indiqué dans le sevrage alcoolique avec une durée maximale de prescription de 4 semaines. La survenue d'atteintes hépatiques et cutanées parfois sévères sous traitement par Atrium® 300 mg, a motivé le réexamen du rapport bénéfice/risque de cette spécialité par la commission d'AMM. Celui-ci a été estimé défavorable. C'est pourquoi, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) a suspendu l'AMM d'Atrium® 300 mg. A partir du 14 mars 2001, le produit ne sera plus disponible. Vu l'arrêt de commercialisation de la spécialité Atrium® 300 mg, comprimé pelliculé, l'Afsaps recommande de ne plus instaurer de nouveau traitement. Le sevrage de patients alcool-dépendants peut être effectué en suivant les recommandations de la conférence de consensus du 17 mars 1999 de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ([www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)). Pour les patients traités, poursuivre le traitement en respectant la durée maximale de prescription de 4 semaines, y compris la période de décroissance posologique.

### **Drolean® (dropéridol) : arrêt de commercialisation**

Le Drolean® (forme injectable et solution buvable) ne sera plus disponible à partir du 2 avril 2001. Drolean® est un neuroleptique sédatif et antiémétisant, indiqué dans :

- les états d'agitation au cours des psychoses aiguës et chroniques et les états d'agressivité
- le traitement des nausées et vomissements post-opératoires
- la prévention des nausées et vomissements induits par les

morphiniques administrés en analgésie auto-contrôlée, en post-opératoire

Dès 1997, des mesures ont été prises, en France, à la suite d'une enquête de pharmacovigilance mettant en évidence des cas de décès, vraisemblablement liés à des troubles du rythme cardiaque, notamment un allongement de l'intervalle QT. La mise en application de ces mesures s'est avérée satisfaisante. Cependant, les conditions d'utilisation dans d'autres pays ont conduit les laboratoires Janssen-Cilag à arrêter la commercialisation au plan international. L'Afsaps, pendant la période où le produit reste disponible, recommande les mesures suivantes : aucun nouveau traitement chronique ne devra être initié. Une diminution progressive des posologies quotidiennes de Drolean® est recommandée sur 2 semaines environ. L'existence d'alternatives thérapeutiques permettra de transférer les patients actuellement sous traitement chronique à un autre traitement avant l'arrêt de commercialisation.

## ■ Réactovigilance

Trois signalements mettant en cause des dispositifs d'auto-surveillance du diabète ont été récemment notifiés décrivant une inadéquation entre l'état clinique du patient et les résultats de glycémie obtenus avec ces lecteurs. Dans deux cas, l'expertise a conclu à un défaut de performance de l'un des éléments du couple lecteur/bandelette. Cependant, l'utilisation régulière par le patient d'une solution de contrôle adaptée aurait permis de mettre en évidence le dysfonctionnement (ou bon fonctionnement) du système et de déceler un éventuel défaut de performance du dispositif avant qu'il n'entraîne des conséquences cliniques. Contrairement aux pratiques recommandées pour les LABM, l'utilisation des solutions de contrôle pour ce type d'autotest reste marginale, y compris dans les services hospitaliers où ces tests sont très utilisés. De plus, n'étant pas inscrites au TIPS (Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires), ces solutions ne sont pas remboursées au patient. Un groupe de travail réunissant des biologistes, des diabétologues, des représentants de l'industrie et des associations de diabétiques va donc être mis en place au sein de l'Agence pour revoir les recommandations sur les procédures de contrôle de qualité décrites dans les notices et réfléchir aux méthodes de sensibilisation des patients à l'importance de ces contrôles.

## ■ Veille Toxicologique

Depuis 1970, une diminution significative de la carie dentaire a été observée dans la plupart des pays industrialisés essentiellement grâce aux fluorures. Cependant, la maîtrise des apports fluorés est indispensable car la multiplication des sources potentielles de fluor peut conduire à des surdosages, se manifestant par une fluorose dentaire (aspect tacheté de l'émail dentaire s'accompagnant d'une fragilité de l'émail dans les formes sévères). La carie reste un problème de santé publique alors que la fluorose dentaire en France, ne l'est pas. Les recommandations du bon usage de la prescription fluorée réévaluées par l'Afsaps sont les suivantes :

- la supplémentation fluorée doit être maintenue dans la prévention de la carie dentaire de la naissance à 12 ans.
- afin d'éviter la fluorose dentaire, les médecins et les chirurgiens-dentistes doivent établir un bilan personnalisé des apports (eaux de distribution et minérales, sel fluoré, médicaments, dentifrices) avant toute prescription.
- la dose prophylactique optimale est de 0.05 mg de fluor/kg/jour sans dépasser 1 mg/j tous apports fluorés confondus, dans les régions où l'eau de distribution contient 0,3 mg/l de fluor ou moins.

Dans les régions où l'eau de distribution contient plus de 0.3 mg/l de fluor, aucune supplémentation n'est nécessaire. Chez le nourrisson de 0 à 2 ans : la prescription de fluor (gouttes ou comprimés) est systématique. Utiliser de l'eau peu ou non fluorée pour les biberons. Chez l'enfant de 2 à 6 ans : moduler la prescription en fonction des habitudes familiales d'alimentation et d'hygiène (fluor apporté par eau embouteillée, sel de cuisine fluoré et dentifrice). Les enfants de moins de 6 ans doivent utiliser des dentifrices < ou = à 45 mg de fluor/100g (quantité = grosseur d'un pois - bien se rincer la bouche - recracher le dentifrice). Chez l'enfant de 6 à 12 ans : le fluor est éventuellement apporté par l'eau fluorée et le sel fluoré. Les dentifrices dosés à partir de 100-150 mg de fluor/100 g peuvent être utilisés. Chez la femme enceinte : la supplémentation en fluor pendant la grossesse n'apporte aucun bénéfice pour la dentition provisoire et définitive de l'enfant.