

Séance n°5
Commission de prévention des
risques liés à l'utilisation des
catégories de produits de santé

23 octobre 2014

Compte-rendu de la séance du 12 juin 2014

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Joël ANCELLIN
Benyounes BELHANINI
Yves CHANCERELLE
Didier CUGY
Armelle DELEVAY-RAMBOURG
Christine IMBERT
Pierre KOUAM
Alain-Claude ROUDOT
Marie WELSCH

Membres de la commission absents ou excusés :

Noël AMOUROUX
Marion BERTHON
Jean Louis BLACHE
Serge BOARINI
Catherine DUMARTIN
Vincent HARDIN
Amédée MULLER

Secrétariat de la commission (ANSM-Direction de la stratégie et des affaires internationales-STRAT) :

Jean-Claude GHISLAIN, direction de la stratégie et des affaires internationales (STRAT), directeur adjoint et chef du pôle coordination européenne et internationale
David MORELLE, STRAT, chef du pôle Coordination Conseil et commissions (COCOM)
Emilie NENOFF, STRAT, Pôle COCOM, coordinatrice
Corinne CHARDAVOINE, STRAT, Pôle COCOM, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, STRAT, Pôle COCOM, gestionnaire
Hédia MIZOURI, STRAT, Pôle COCOM, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Nicolas THEVENET, directeur des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT)
Dominique MASSET, direction de l'évaluation (EVAL), chef du pôle qualité pharmaceutique, sécurité virale et non clinique
Laurence FLUCKIGER, direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), Pôle réglementaire, évaluateur réglementaire
Mouna HOUDON, STRAT, Pôle coordination européenne et internationale, coordonnateur affaires européennes
Paul HOUETO, EVAL, Pôle qualité pharmaceutique, sécurité virale et non clinique, référent scientifique toxicologie
Corinne SAINT-REQUIER, STRAT, Pôle coordination européenne et internationale, coordonnateur affaires européennes

Autres participants de l'ANSM :

Brigitte HEULS, directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS)
Cécile VAUGELADE, DMTCOS, directrice adjointe
Sophie DUBUC, DMTCOS, équipe produits dispositifs médicaux grand public et cosmétiques, évaluateur préclinique

Autres participants externes :

Anne-laure BAILLY, expert externe
Maud DRAPIER, rédactrice société Ubiquis
Claude POUPARD, Films de l'Arche
Lisa BLIN, Films de l'Arche
Raphael SCHMIDT, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1. COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 6 FEVRIER 2014 (APPROUVE PAR VOIE ELECTRONIQUE LE 26 MAI 2014)	4
2. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (POUR INFORMATION)	4
3. CATEGORIES DE PRODUITS	5
3.1 Toutes catégories de produits	5
3.1.1 Recherches biomédicales (pour information).....	5
3.1.2 Perturbateurs endocriniens (pour information)	7
3.2 Médicaments	10
3.2.1 Révision de la ligne directrice sur les excipients à effet notoire (pour information).....	10
3.3 Dispositifs médicaux	14
3.3.1 Retraitement ou « reprocessing » des dispositifs médicaux (DM) à usage unique en vue de leur réutilisation : projet de réglementation européenne.....	14
3.3.2 Prévention des accidents consécutifs aux erreurs de connexion entre voies d'abord au cours des soins : travaux de normalisation (pour information)	17
4. QUESTIONS DIVERSES	19

Le quorum est atteint avec 7 membres présents (puis 8 pendant le point d'actualité et 9 à partir du point 3-1-1)

Le président ouvre la séance à 10 heures 40.

Introduction et point d'actualité

Jean-Claude GHISLAIN fait un point sur les suites du rapport relatif au mercure dans les amalgames dentaires, présenté à la Commission le 23 mai 2013. L'ANSM a missionné l'équipe Inserm du Pr Bégaud à Bordeaux afin de procéder à une revue exhaustive de la littérature. Le rapport devrait être disponible dans le courant de l'été. Il pourrait ainsi être examiné par la Commission lors de sa séance du 9 octobre.

Nicolas THEVENET informe la Commission sur la question du morcellement par coelioscopie pour une ablation chirurgicale de fibromes utérins. Il rappelle qu'il existe plusieurs voies d'abord : vaginale, coelioscopique et laparoscopique. Afin d'éviter de grandes incisions dans la voie coelio-chirurgicale, un morcellateur est utilisé pour réduire le fibrome et sortir les morceaux par les incisions. La Food and Drug Administration (FDA) s'est inquiétée du risque de propagation de sarcomes via l'utilisation de cet outil, sachant qu'il est difficile de discriminer le fibrome du sarcome au niveau préopératoire. Certains sarcomes sont donc opérés comme des fibromes et morcelés, ce qui peut entraîner un risque de propagation. La FDA déconseille donc l'usage du morcellateur dans le traitement des fibromes utérins et la société Ethicon a décidé de retirer ses produits du marché international dans l'attente des évaluations de la FDA. L'ANSM a donc pris contact avec plusieurs sociétés savantes françaises pour déterminer les mesures à prendre. Elle a rappelé le 20 mai dernier les recommandations en la matière : ne pas utiliser cette méthode de morcellation en cas de suspicion de sarcome et utiliser des sacs d'extraction afin d'éviter la dissémination. Les investigations se poursuivent afin de repositionner l'usage de cette technique dans cet acte chirurgical.

Jean-Claude GHISLAIN précise que cette information émane d'un fabricant. Il explique que la FDA met une forte pression sur les firmes quant à leur communication, notamment lorsque les notices manquent de précisions sur les risques encourus. Ceci peut donc générer des alertes importantes.

Nicolas THEVENET revient sur le dossier relatif aux dispositifs médicaux (DM) utilisés en néonatalogie et pédiatrie et stérilisés à l'oxyde d'éthylène (séance du 6 février 2014). Les contrôles en laboratoire de l'ANSM ont été jusqu'à présent réalisés sur des produits sortant du process de fabrication. Une autre phase de contrôle débute avec des produits collectés dans les établissements de soins afin d'être au plus près de la situation réelle d'utilisation. L'ANSM finalise un document à l'attention des industriels rappelant les règles de lecture de la norme ISO 10993 relative à la biocompatibilité. Il sera mis sur internet en juin. L'ANSM reviendra vers la Commission en fin d'analyse.

Jean-Claude GHISLAIN ajoute que l'ANSM souhaite présenter ce sujet général au niveau européen.

1. Compte-rendu de la Commission du 6 février 2014 (approuvé par voie électronique le 26 mai 2014)

Joël ANCELLIN rappelle que le compte-rendu de la séance de la Commission du 6 février 2014 a été approuvé par 10 voix pour et 6 abstentions. Le procès-verbal est désormais en ligne sur le site internet de l'ANSM.

2. Annonce des conflits d'intérêts (pour information)

Aucune situation de conflit d'intérêts majeur n'a été retenue, ni déclarée au cours de la séance de la Commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits de santé du 12 juin 2014.

3. Catégories de Produits

3.1 Toutes catégories de produits

3.1.1 Recherches biomédicales (pour information)

- **Réglementation en vigueur**

Un évaluateur rappelle la définition de la recherche biomédicale (RBM) du Code de la Santé publique : « *les recherches biomédicales portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité* ».

Il indique que la réglementation française est issue de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 ayant pour but d'harmoniser les recherches et essais cliniques de médicaments ayant lieu dans l'Union européenne et de garantir le même niveau de protection des personnes participant aux recherches (forte disparité de réglementation entre les Etats membres). La loi du 9 août 2004 et le décret du 26 avril 2006 transposent, en droit français, les principes de la directive.

Ces dispositions s'appliquent à toutes les RBM se déroulant en France (médicaments, dispositifs médicaux...autres produits), mais uniquement aux recherches dites « interventionnelles » (recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales) et non à celles dites « non interventionnelles » ou « observationnelles ».

Il ne peut y avoir de RBM que si :

- elle se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques,
- elle se fonde sur une expérimentation préclinique suffisante,
- le risque prévisible est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour les personnes qui s'y prêtent ou l'intérêt de la recherche,
- elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition,
- elle est conçue pour que ses inconvénients soient réduits au maximum.

Il s'agit d'une loi de protection des personnes, ce qui implique que pour participer à une RBM, la personne doit au préalable donner son consentement éclairé (écrit), après avoir reçu une information adéquate, exhaustive et intelligible de la part de l'investigateur. A l'issue de l'entretien, la personne doit se voir remettre un document écrit résumant toutes les informations relatives à la recherche (objectifs, bénéfices escomptés, risques susceptibles d'être encourus...). Des modalités particulières de recueil de consentement sont prévues pour la catégorie de « personnes vulnérables » (femmes enceintes ou allaitantes, mineurs...) définie par la loi. Ces personnes ne peuvent participer aux RBM que si les bénéfices qu'elles en retirent sont importants et que les risques et contraintes sont minimales.

Le promoteur (personne physique ou morale qui est responsable de la recherche, assure sa gestion et s'assure qu'un financement est prévu pour mener la recherche à bien) doit fournir gratuitement les produits faisant l'objet de la recherche. En cas de préjudice, le promoteur doit souscrire une assurance spécifique exigée par la loi, en cas de dédommagements. Si la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les victimes se retournent vers l'ONIAM (organisme national d'indemnisation des accidents médicaux). Les personnes participant à une RBM peuvent percevoir une indemnité en compensation des contraintes subies (4 500 euros par an maximum).

La loi distingue deux instances régulatrices d'évaluation de la RBM : les Comités de protection des personnes (CPP) et l'ANSM. Une RBM ne peut avoir lieu si elle n'a pas reçu au préalable un avis favorable de ces deux instances.

Il existe une quarantaine de CPP en France. Chaque CPP comprend 14 membres (un collègue issu de la société civile et un collègue scientifique). Ils doivent rendre un avis sur la RBM dans un délai de 35 jours. Le CPP est compétent pour examiner les recherches réalisées par les investigateurs situés dans leur ressort territorial (région ou inter-régions). Le CPP a compétence sur la protection des personnes (examen des informations écrites et de la procédure d'obtention du consentement, évaluation de la pertinence de la recherche et du rapport bénéfice/risque, adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, montants et modalités d'indemnisation, appréciation de la qualification des investigateurs et des modalités de recrutement).

L'ANSM est quant à elle la seule autorité compétente qui peut autoriser en France toutes les RBM portant sur les produits de santé, les produits cosmétiques, les produits de thérapie cellulaire, génique, les tissus et organes et celles qui ne portent pas sur des produits de santé (produit autre que ceux mentionnés à l'article

L. 5311-1 du code de la santé publique - CSP). L'ANSM est compétente au regard de la sécurité des personnes en considérant la sécurité et la qualité des produits utilisés, leurs conditions d'utilisation, les actes et méthodes utilisées, les modalités prévues pour le suivi des personnes au cours de la recherche.

Le régime général est celui d'une autorisation tacite (le silence de l'ANSM vaut autorisation) dans un délai de 60 jours pour les médicaments chimiques, dispositifs médicaux (DM), produits cosmétiques et essais en produits de santé et de 30 jours pour certaines catégories de DM (tels que ceux de classe I ou IIa à l'exclusion des dispositifs de classe IIa invasifs à long terme). Certains essais sont toutefois soumis à autorisation expresse (le silence de l'ANSM vaut refus) pour les médicaments d'origine biologique, issus des biotechnologies, de thérapie innovante, les organes, tissus d'origine humaine, produits sanguins labiles.

Au cours de la recherche, la loi prévoit que le promoteur est tenu de déclarer les données de sécurité à l'ANSM et au CPP, notamment les effets indésirables (EI) graves et inattendus survenus au cours de la recherche. Le promoteur rédige également un rapport annuel de sécurité qu'il transmet aux deux instances compétentes.

La directive du 4 avril 2001 a fait l'objet d'une révision qui a abouti à un nouveau règlement sur les essais cliniques.

- **Nouveau règlement**

L'évaluateur indique que la Commission européenne a constaté une diminution de 25 % des demandes d'essais cliniques entre 2007 et 2011, en grande partie liée aux lourdeurs administratives de la directive d'avril 2001 et des différences de transposition existant entre les Etats membres. La Commission a proposé un règlement en juillet 2012, qui a été adopté le 16 avril 2014. Ce texte a été publié le 28 mai 2014 et entrera en vigueur au plus tôt dans deux ans (28 mai 2016). La directive 2001/20/CE s'appliquera à titre transitoire jusqu'à fin 2019.

Ce nouveau règlement est d'application directe en France. Il s'impose ainsi à tous les acteurs des RBM (ANSM, CPP, promoteurs...). Ce texte ne visant que les essais cliniques de médicaments, il est nécessaire de supprimer du CSP, les dispositions les concernant. Les DM, produits cosmétiques et hors produits de santé restent régis par ce Code.

Les modifications majeures apportées par le règlement sont les suivantes :

- Une protection plus étendue des personnes vulnérables,
- Dans le cas de recherches menées en situation d'urgence et dans l'impossibilité d'obtenir un consentement préalable, le patient peut être inclus s'il obtient un bénéfice direct pertinent au niveau clinique et si le risque est minimal,
- Une dérogation au principe du consentement pour les essais de type « cluster trials » ou « essais en grappes » : répartition des médicaments expérimentaux par groupes de participants plutôt que de manière individuelle, information préalable à l'inclusion et non opposition du participant (plutôt que consentement), limitation aux essais à faible niveau d'intervention menés dans un seul Etat membre,
- L'introduction de la notion de co-promotion et de la possibilité d'avoir un promoteur établi hors Union européenne (UE),
- Une évolution de la vigilance des essais : les Etats membres coopéreront pour évaluer les effets indésirables graves et inattendus (SUSARs-suspected unexpected serious adverse reactions) et les rapports de sécurité de l'essai et les CPP ne seront plus informés des données de vigilance,
- Une coopération entre Etats membres en matière d'inspection des essais cliniques, coordonnée par l'EMA (European medicines agency). Les rapports d'inspection seront transmis aux entités inspectées et au promoteur via le portail européen,
- Le contrôle par l'UE pour vérifier le respect de ce règlement par les Etats membres et hors UE.

La mise en œuvre de ce règlement est conditionnée par le bon fonctionnement du portail européen et de la base de données (BDD) qui sont prévus par le texte. Ces outils informatiques seront mis en œuvre et gérés par l'EMA.

La BDD remplacera l'actuelle base européenne « EudraCT » et le portail permettra :

- aux promoteurs de déposer leurs demandes d'autorisation d'essais,
- aux Etats membres de déposer leurs rapports, d'échanger entre eux et de demander des informations complémentaires aux promoteurs.

Les fonctionnalités et l'accessibilité des données au public restent à préciser par l'EMA.

Dans le cadre de l'évaluation coordonnée entre Etats membres, la Commission a défini trois catégories d'essais :

- ceux à faible intervention : menés sur des médicaments expérimentaux autorisés (utilisés conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou selon un consensus scientifique validé) et qui présentent un risque minimal,
- ceux non à faible intervention,
- ceux de médicament de thérapie innovante (MTI).

Elle présente ensuite le périmètre d'évaluation. Cette dernière se déroulera en deux phases. La première concerne la partie scientifique, via une évaluation coordonnée entre Etats membres et la désignation d'un rapporteur. La seconde concerne la partie éthique et sera évaluée par chaque Etat membre et notamment par les comités d'éthique. Le promoteur peut réaliser un dépôt séquentiel (partie scientifique suivie de la partie éthique dans un délai de deux ans). Un élargissement ultérieur à d'autres Etats membres est également possible.

Le texte fixe des délais qui doivent être respectés dans la mesure où les autorisations sont désormais tacites.

En cas de désaccord d'un Etat membre avec la conclusion de l'évaluation, cet Etat a la possibilité de se retirer si le désaccord porte sur la sécurité des patients, la qualité et la robustesse des données soumises ou, s'il met en évidence :

- une différence notable en matière de « pratiques cliniques normales » susceptibles d'entraîner un traitement de qualité inférieure pour le patient dans l'Etat membre concerné,
- une violation de la législation nationale.

En conclusion, ce texte permet :

- une harmonisation des évaluations et des pratiques entre Etats membres,
 - une proportionnalité des exigences par rapport aux risques engendrés,
 - une simplification des démarches grâce au portail et au dossier unique déposé par le promoteur.
- Cette évolution devrait conduire à une diminution des coûts et permettre une attractivité de l'Europe en matière de recherches cliniques.

Joël ANCELLIN s'interroge sur la place de la France en Europe au regard des essais cliniques.

L'évaluateur répond que la France se situe dans le peloton de tête et participe fréquemment aux essais multinationaux¹.

Joël ANCELLIN comprend que le régime devient celui d'une autorisation tacite y compris pour les essais à risque et craint de ce fait le passage d'essais cliniques qui auraient mérité un regard plus solide.

L'évaluateur explique que la France avait souhaité maintenir un régime d'autorisation expresse pour les essais à risque. Le maintien des délais permet néanmoins une évaluation poussée par les agences qui devrait garantir la sécurité de ces essais.

Jean-Claude GHISLAIN rappelle qu'en France, le nombre d'essais régis par une autorisation expresse est faible au regard de la masse globale des essais cliniques de médicaments. La Commission européenne avait initialement proposé des délais d'évaluation trop courts pour relancer l'attractivité, mais non réalisables. L'ANSM a ainsi préféré opter pour des délais d'évaluation plus longs pour tous les types de recherche, en acceptant en contrepartie la généralisation du principe d'autorisation tacite.

Il rappelle également que ce nouveau règlement ne vise que les médicaments et qu'une négociation est en cours sur les règlements relatifs à la mise sur le marché des DM, à l'intérieur desquels des dispositions en matière d'essais cliniques sont prévues. Plusieurs éléments du présent règlement (évaluation coordonnée par exemple) seront également pris en compte pour les DM.

Didier CUGY s'enquiert du devenir des CPP et demande comment se dérouleront les évaluations scientifique et éthique.

L'évaluateur répond que la Direction générale de la santé (DGS) réfléchit au maintien du nombre actuel de CPP (40). La méthodologie de l'essai qui est aujourd'hui évaluée uniquement par le CPP fait partie de l'évaluation coordonnée européenne. La DGS réfléchit ainsi aux modalités de réalisation de l'évaluation par les CPP ou l'ANSM. Les CPP sont toujours compétents pour rendre au niveau national un avis décisionnel sur les aspects éthiques.

3.1.2 Perturbateurs endocriniens (pour information)

- **Stratégie nationale**

Un évaluateur rappelle que la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (PE) a pris naissance lors de la Conférence environnementale de septembre 2012. La France a souhaité être moteur dans la mise

¹ En France : 1948 essais cliniques autorisés en 2013, tous produits de santé confondus contre 1689 en 2012 (dont 899 de médicaments en 2013 et 705 en 2012 et 301 essais de DM en 2013 contre 296 en 2012). Au niveau européen, 4 400 demandes d'autorisation d'EC sont déposés chaque année. L'ANSM est impliquée dans la « Voluntary Harmonisation Procédure » (VHP), procédure permettant une évaluation conjointe des demandes d'autorisation d'essai clinique par l'ensemble des Etats membres. L'objectif est d'harmoniser et de faciliter la recherche biomédicale au niveau européen. En 2013, la France était impliquée dans 112 sur 143 essais autorisés dans le cadre de la VHP (91/116 en 2012) : source rapport d'activité ANSM 2013

en place d'une stratégie relative aux PE, tout en se calant sur le calendrier européen. La mise en place de cette stratégie a eu lieu de février à juin 2013, dans le cadre d'un groupe de travail constitué de parlementaires (français et européens), des représentants d'organismes publics de recherche, d'expertise et de surveillance, d'associations de protection de l'environnement et de défense des consommateurs, d'entreprises et organisations professionnelles et les Ministères de l'Ecologie et de la Santé.

Les objectifs stratégiques étaient de prendre en compte l'importance de la question des PE, de mobiliser une multiplicité d'acteurs autour de ces préoccupations et de contribuer activement à l'action européenne. Les enjeux de la mise en place de cette stratégie reposent sur une mobilisation croissante autour de l'interdiction du bisphénol A dans les biberons (juin 2010) et dans les matériaux de contact direct avec les denrées alimentaires (décembre 2012) et sur les études épidémiologiques réalisées (malformations génitales chez les garçons, augmentation d'incidence de certains cancers hormono-dépendants, baisse de la fertilité masculine...).

Les effets liés au mécanisme de perturbation endocrinienne ont tout d'abord été constatés chez les animaux (diminution d'épaisseur de coquilles d'œuf, décimation de populations..) puis chez l'homme avec le drame lié au distilbène® et le constat des effets possibles des composés organochlorés sur l'âge à la puberté et le risque d'obésité. Une étude danoise menée de 1952 à 1972 a mis en évidence une chute de la qualité spermatique (spermatozoïdes malformés).

Il n'existe à ce jour pas encore de définition harmonisée européenne ou internationale des PE. La définition de l'OMS définit le PE comme « *un agent exogène (substance chimique d'origine naturelle ou artificielle) ou un mélange de substances exogènes qui altèrent le système endocrinien et qui par conséquent produisent des effets délétères (ou néfastes) au niveau d'un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de sous-populations* ».

La stratégie a été élaborée autour de quatre principaux axes.

- *Axe A : recherche, valorisation, surveillance, formation*

Un état des lieux des actions achevées ou en cours a été réalisé (programme PNRPE, PNRM, US EPA, 2005, NIH/NIEHS...) ainsi que des actions de recherche (mécanismes d'action, effets sanitaires, solutions de substitution...) aboutissant à la proposition de création d'un centre de pré-validation. Des travaux de bio-surveillance des populations et des milieux ont été mis en œuvre. Enfin, une formation initiale et continue des professionnels est indispensable, ainsi que l'élaboration de recommandations.

- *Axe B : expertise*

Un état des lieux des actions achevées ou en cours a été réalisé (2^{ème} PNSE 2009-2013, études Inserm...). Plusieurs actions ont été prévues, notamment par l'Anses sur une quinzaine de substances sur 3 ans. L'objectif est d'identifier des substances présentant une forte suspicion PE et expertiser au moins 5 substances par an pour évaluer leur caractère PE. Trois types d'approche ont été décrits dans le cadre de l'expertise : en fonction du danger (par substance) ce qui a permis d'établir une liste prioritaire de 22 PE (étude Reach), en fonction du public sensible et en fonction des substances ubiquitaires.

- *Axe C : cadre réglementaire*

L'état des lieux relève une absence de définition harmonisée de la notion de PE et des critères de caractérisation des PE. Ces définitions doivent être rapidement élaborées. Les actions réglementaires prévues portent sur les substances préoccupantes entrant dans le cadre de Reach, les produits phytopharmaceutiques et biocides, les réglementations sectorielles, environnementales, la surveillance du marché, notamment les importations provenant de pays tiers à l'UE.

- *Axe D : communication et information*

L'état des lieux des actions achevées ou en cours a permis d'identifier les fiches Inpes, Inca, les informations obtenues sur les sites internet dédiés d'information sur les risques concernant les produits chimiques et leur utilisation. Des actions générales d'information et de sensibilisation grand public et professionnels de santé sont prévues, ainsi que des actions d'information du consommateur sur les produits (écolabel, étiquetage...), de soutien des initiatives locales. Il est également prévu d'intégrer la problématique des PE dans l'ensemble des plans de santé publique et/ou de protection de l'environnement et de la biodiversité existants.

Le 29 avril 2014, la Ministre de l'Ecologie et du développement durable et le Conseil national de la transition économique ont émis un avis favorable sur la stratégie nationale sur les PE, en mettant l'accent sur des produits qui déjà suscité des débats :

- phtalates présents dans les tickets de caisse et reçus bancaires,
- méthylparabène, acide orthoborique, BHA, DINCH, DEHTP qui seront expertisées par l'Anses,

- phtalates, parabènes et cyclotétrasiloxane qui sont expertisées par l'ANSM.

L'évaluateur explique qu'il reste à élaborer la définition juridique européenne harmonisée des PE, à fixer les critères d'identification des dangers et à valider les tests et leur disponibilité. La France, soutenue par le Danemark et la Suède, a demandé l'ajout de ce point à l'ordre du jour du Conseil des Ministres de l'environnement du 12 juin 2014.

Les perspectives et les enjeux économiques sont importants. Quelques craintes relatives au traité transatlantique ont été émises. En effet, l'approche sécuritaire appliquée en Europe consiste à vérifier le processus étape par étape alors que celle appliquée aux USA porte sur le produit fini. La définition des PE est également différente. La FDA a néanmoins déjà identifié les substances entraînant une perturbation endocrinienne et a établi depuis 2005 une liste de 67 substances. Une seconde liste élaborée en 2013 comportera 134 substances.

D'autres réunions se sont tenues. La première a été organisée par l'Union des Industries chimiques (UIC), partie prenante de la stratégie nationale, afin de faire avancer le processus d'élaboration de la stratégie. Un bilan sur l'état des connaissances a été réalisé afin d'adopter une approche par défaut dans le cadre de la maîtrise des risques. Au cours de cette rencontre, plusieurs notions ont été abordées : sans seuil (potency), effet à faibles doses et effet cocktail, bio-monitoring, CMR, substitution.

Plusieurs tests OCDE ont été validés depuis 2007 mais ne peuvent pas couvrir l'ensemble des domaines de recherche.

En conclusion, la stratégie nationale sur les PE intègre désormais le PNSE 3 (Plan national Santé Environnement) qui coordonne le PNRM (plan national résidus médicament) et le PNRPE (programme de recherche sur les PE).

• Travaux de l'ANSM et de l'Europe

Plusieurs saisines de l'ANSM (ingrédients cosmétiques reprotoxiques et PE) et de l'Anses (étude danger des PE) entrent également dans ce cadre depuis 2009.

Dans le cadre des médicaments, la problématique des PE a dépassé les frontières françaises. Une recommandation relative aux phtalates a été émise et des seuils ont été fixés aux industriels. D'autres travaux sont en cours en Europe sur les excipients PE. Enfin, un article publié en 2013 a présenté les résultats de cultures *in vitro* de tissus testiculaires humains incubés pendant 24 heures avec du paracétamol, l'aspirine et l'indométacine aux concentrations conseillées (posologie maximale). Au bout de 24 heures, il a été observé une baisse de la production de deux hormones : latestostérone et l'insuline-like factor 3, impliquée dans la descente des testicules chez le fœtus.

Joël ANCELLIN propose de faire part de deux remarques de Serge Boarini. Il souhaite savoir comment a été effectué le partage des tâches entre l'ANSM (3) et l'Anses (15) cette année et si les 3 substances citées pour l'ANSM sont les seules envisagées. Il souhaite également connaître les critères de sélection.

L'évaluateur ne peut pas répondre à la question pour l'Anses. Néanmoins, il souligne que l'acide orthoborique a déjà fait l'objet d'études démontrant des problèmes de fertilité. Concernant l'ANSM, les phtalates, le BPA et le D4 ont déjà fait l'objet d'un certain nombre d'études et d'essais européens. Il était nécessaire de se pencher sur ces produits largement débattus.

Dominique MASSET explique que la liste arrêtée par l'ANSM est basée sur des produits utilisés dans de nombreux produits de santé. Un grand nombre de produits listés par l'Anses se retrouvent dans des biens de consommation courante et dans l'alimentation. Pour les produits qu'elles ont en commun, l'ANSM et l'Anses ont établi un programme de travail afin d'harmoniser l'interprétation sur la caractérisation du danger. Les produits de la liste sont dictés par les exigences de la Commission ou de l'Agence européenne. Le programme de 3 produits par an est réalisable. Les 3 produits examinés en 2014 sont ceux actuellement vus par la Commission européenne et qui exposent le plus la population. Les autres critères de choix sont celui d'un accès aux données afin d'évaluer le risque et prendre des mesures réglementaires et un critère de contrainte de main d'œuvre.

Joël ANCELLIN indique que Serge Boarini souhaitait connaître l'impact que pourrait avoir les dispositions françaises si elles n'étaient pas suivies par l'UE (circulation de marchandises...).

Jean-Claude GHISLAIN confirme que des produits peuvent circuler sur le territoire en infraction avec la législation communautaire. Le cas d'une prise de mesure nationale transitoire peut être envisagé mais reste très dépendant de la souplesse de la législation communautaire. Par exemple, les seuils proposés pour certains produits font débat.

Didier CUGY évoque le cas du DEHB dans les DM, qui sont faciles à retirer du marché. Ce retrait est parfois plus difficile lorsqu'il relève du domaine du médicament. Les produits anti-douleurs mentionnés précédemment sont en automédication et ont des impacts nombreux et variés, qui ne sont pas toujours bien connus des médecins libéraux. Le discours des industriels sur les lobbys « anti-tout » peut occulter la vision des praticiens. Laisser le consommateur libre d'acheter des médicaments en automédication s'oppose à ce qu'apprennent les étudiants en médecine sur le fait que tout médicament efficace peut aussi être un poison. Faire passer des tests de PE à des produits qui interagissent avec des chaînes métaboliques ou enzymatiques sera complexe. Le corps médical libéral risque d'être perdu.

L'évaluateur répond que l'article sur les antidouleurs parle de prises régulières de médicaments à des fins préventives, notamment chez des athlètes. Par ailleurs, en réponse à la deuxième question de Serge Boarini, il précise que l'ANSM est couverte par la réglementation européenne. Des contrôles pourront se faire aux frontières sur les produits entrants, mais il est nécessaire de déterminer quelles mesures mettre en place.

Dominique MASSET estime que l'automédication est un nouveau challenge, car les médicaments sont des substances actives ayant des effets thérapeutiques mais aussi potentiellement toxiques. Certaines substances actives peuvent avoir des effets PE sur la reproduction ou des effets cancérogènes. Ces médicaments sont mis sur le marché dans le cadre d'une balance bénéfice/risque. L'automédication ne bénéficie plus de l'encadrement du médecin en termes de prescription et de conseil. Les autorités européennes font de plus en plus attention à ce qui entoure la substance active (excipients). Certains nouveaux standards en tant qu'excipients seront plus sécurisés que les principes, car ils adapteront les nouveaux standards incluant cette problématique des PE. Un important effort de communication et de pédagogie est nécessaire, dans la mesure où les personnes considèrent que tout produit commercialisé est sécurisé.

Jean-Claude GHISLAIN ajoute qu'il est nécessaire d'adopter la bonne démarche pour aborder la problématique sous l'angle de la législation européenne, qui prévoit qu'un fabricant doit minimiser ses risques au maximum : où mettre la barre ? Des mécanismes incitatifs permettant de faire bouger les lignes avec des échéances sont nécessaires, permettant aux opérateurs économiques de s'affranchir progressivement de certaines substances.

Didier CUGY en déduit qu'un des facteurs les plus importants est celui de la diffusion du produit.

L'évaluateur ajoute que la France a insisté sur la définition et le critère de *potency*. Il ne s'agit plus du cadre d'un médicament classique. Les effets relatifs aux courbes « non monotones » doivent être pris en compte. La législation de l'Union européenne impose aux entreprises de prouver que les produits chimiques qu'elles utilisent sont sans danger. La loi américaine prévoit quant à elle que c'est au gouvernement de prouver qu'un produit chimique est dangereux.

Didier CUGY estime qu'il est nécessaire d'apporter une formation à certaines structures, notamment les médecins conseils CCAM, les représentants des syndicats médicaux, les sociétés savantes, les compagnies d'experts (ex. : utilisation, dans un cadre hors médical, du silicone dans l'étanchéité des murs...).

L'évaluateur précise que cette approche « par fourche », où chaque étape du processus est contrôlée et traçable, est intégrée dans le processus européen. La diffusion et la formation doivent être les plus larges possibles.

Benyounes BELHANINI s'enquiert des actions mises en place par le Danemark et la Suède.

L'évaluateur rapporte que ces pays sont en faveur de la position française. Dans le cadre de la Conférence des Ministres de l'écologie prévue en juin, la France a préparé une stratégie et ces deux pays se mettent en ordre de marche pour appuyer ce point.

3.2 Médicaments

3.2.1 Révision de la ligne directrice sur les excipients à effet notoire (pour information)

- **Principes généraux**

Dominique MASSET indique que la révision de la ligne directrice de la Commission européenne sur les excipients à effet notoire (EEN) résulte de la volonté d'harmonisation de la prise en compte des excipients dans l'enregistrement des médicaments. La révision, menée par l'Agence européenne du médicament (EMA), a pour but de revoir l'étiquetage ainsi que les renseignements afférents qui doivent figurer dans la notice. Cette démarche qui a débuté deux ans plus tôt se poursuivra sur deux ou trois ans, compte tenu du nombre d'excipients à examiner.

Dominique MASSET indique qu'un excipient est ce qui entoure la substance active du médicament. Il est fréquemment considéré comme une substance inactive sans effets. Le Comité des spécialités pharmaceutiques des médicaments humains (CHMP) de l'EMA définit l'excipient comme une substance pharmaceutique autre que la substance active. On trouve parmi les excipients un certain nombre de composants ayant une finalité technologique (lubrification, coloration, antioxydant, conservateur, stabilisant, gélatine...) et donc une action sur le médicament. Ils jouent un rôle important sur la conservation du principe actif pour éviter sa dégradation ou sa contamination et optimisent la cinétique de la substance active. L'excipient peut donc modifier la biodisponibilité et avoir des effets nocifs. Ceux dits « à effet notoire » (EEN) sont connus pour être capables d'engendrer d'importants problèmes de santé (effets allergènes).

Tous les EEN ont été recensés dans une ligne directrice, issue de la directive 2001/83/CE, qui décrit les informations à faire figurer sur le « packaging » et dans la notice pour avertir le patient que le médicament contient un excipient susceptible d'engendrer un effet notoire. Ce texte ne s'applique ni aux substances actives, ni aux médicaments homéopathiques. Un tableau liste tous les excipients et détaille :

- leur nom (E-number lorsqu'il existe),
- leur voie d'administration, car la toxicité est fonction de la voie d'administration,
- le seuil, basé sur un critère toxicologique et un critère réglementaire à partir duquel l'industriel doit mentionner la présence de l'excipient (lorsque le seuil est placé à 0, une information sur la présence de l'excipient est absolument nécessaire),
- l'information sur la boîte et la notice, qui doit être compréhensible pour le patient,
- la dose maximale journalière qui peut être prise par le patient,
- les commentaires, destinés aux autorités compétentes évaluatrices ou aux industriels développeurs. Il donne pour exemple la notion de contre-indication. Un produit ne peut pas être contre-indiqué sur la base d'un excipient, qui par définition est sans danger et qui n'est pas lui-même le sujet de l'indication. Dans certains cas, un excipient susceptible de présenter un danger peut être utilisé sous certaines conditions d'utilisation et avec un bénéfice/risque favorable.

Depuis la dernière révision de la ligne directrice en juillet 2003, de nouveaux problèmes sont apparus avec la mise sur le marché de nouveaux excipients et certains aspects n'avaient pas été prévus initialement :

- la ligne directrice ne couvre pas l'utilisation des excipients dans la population pédiatrique. Or, il existe un règlement européen relatif aux médicaments pédiatriques depuis 2006. Désormais, les industriels ont l'obligation de développer des formes pédiatriques pour leurs produits car l'utilisation de certains excipients chez l'enfant pose des problèmes,
- la sécurité et les recommandations d'utilisation des excipients chez les femmes enceintes n'étaient pas prévues,
- toutes les voies d'administration n'étaient pas étudiées,
- précision des informations ou des connaissances supplémentaires liées à l'apparition de nouveaux excipients (ex. : cyclodextrines) ou liées à des excipients existants (ex. : phtalates),
- apport de recommandations supplémentaires aux industriels et aux autorités sur les modalités d'implémentation d'informations dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP).

Par ailleurs, la Commission a souhaité savoir si l'on pouvait utiliser des excipients classés dans la liste européenne des CMR (carcinogènes, mutagènes et substances reprotoxiques) élaborée pour la protection du travailleur, et dans quelles conditions les utiliser. Etant donné que les excipients sont nécessaires pour solubiliser ou augmenter la biodisponibilité de certains produits, le groupe d'experts de l'EMA a estimé que dans certains cas et en fonction des molécules utilisées, il n'est pas possible de se soustraire à l'utilisation des produits CMR. Si les produits CMR sont utilisés, leur utilisation est acceptable si et seulement si les trois critères suivants sont respectés :

- l'excipient ne peut pas être substitué par une alternative plus sûre,
- les effets toxicologiques relevés chez l'animal sont considérés comme non pertinents chez l'homme,
- l'excipient CMR doit être considéré dans la balance bénéfice/risque du produit examinée lors de l'AMM.

Neuf nouveaux excipients ont été ajoutés à la liste existante : acide borique (CMR reprotoxique, mais non perturbateur endocrinien (PE). Classé sur la liste des produits à haut niveau de préoccupation dans RICH), cyclodextrines, parfums allergisants, L-proline, Lauryl sulfate, maltodextrine et dextran, phosphates (notamment dans les gouttes oculaires), phtalates (CMR) et polysorbate.

Douze produits sont en révision (aspartame, chlorure de benzalkonium, alcool benzylique, acide benzoïque, éthanol, fructose et sorbitol, lactose, parabènes, gluten, propylène glycol ...) . L'information les concernant doit être renforcée en considérant les populations pédiatriques, les différentes voies d'administration et les nouveaux effets. Les parabènes sont notamment concernés par ce dernier point : il convient d'ajouter à leur effet allergisant un effet potentiellement reprotoxique.

Concernant les phtalates, il rappelle que les actions de l'ANSM avaient été présentées à la Commission lors de sa séance du 25 avril 2013. Les commentaires issus de la consultation publique européenne sont en cours de d'analyse. Il est probable que la dose journalière admissible (DJA) du phtalate de Dibutyle (DBP) descende à un niveau si bas que le groupe de travail qualité pharmaceutique doit rechercher une alternative technologique. De même, le phtalate de diéthyle (DEP) verra également sa DJA fortement diminuée. Des mesures d'interdiction ou de forte réduction des phtalates seront probablement prises.

Concernant les parabènes – pour lesquels la France est rapporteur – la DJA autorisée, basée sur des effets reprotoxiques chez la rate, est de 5 mg/kg/jour. Cette étude ne couvrirait toutefois pas la période juvénile, ce qui fait que la recommandation actuelle est de ne pas utiliser les parabènes chez les enfants de moins de 2 ans. Suite à la période de consultation, les syndicats de l'industrie ont fourni une étude couvrant cette période dite juvénile. Il précise que le parabène est le conservateur qui présente la toxicité la plus faible et reste un des seuls actifs contre les formes fongiques.

Les recommandations européennes devraient être publiées à l'automne.

- **Application : alcool benzylique, éthanol et acide benzoïque**

La révision des excipients est réalisée sous la forme d'un questionnaire qui permet de déterminer :

- la nature de l'excipient,
- son utilité,
- dans quel produit il est utilisé,
- ses effets toxiques,
- les raisons de la révision de la ligne directrice,
- les anciennes et les nouvelles recommandations.

L'alcool benzylique est utilisé comme conservateur dans l'alimentation, mais également pour ses propriétés antiseptiques et anesthésiques locales. Il est utilisé dans les produits à usage parentéraux et topiques, et en tant que principe actif dans certains produits antiseptiques comme la biseptine®. Les problèmes de sécurité concernent essentiellement la population juvénile (0 à 2 ans). En raison de l'immaturation de son métabolisme, l'alcool benzylique peut provoquer une accumulation plasmatique et entraîner des troubles neurologiques graves (gasp syndrome) voire le décès. Le seuil de recommandation actuel (90 mg/kg/jour) n'est pas adapté aux nouveau-nés et aux nourrissons. La ligne directrice a été révisée en tenant compte des différentes voies d'administration et en fixant un seuil à 0 mg/kg/jour. En effet, les professionnels de santé savent bien gérer le risque lié à cet excipient, à condition de connaître la dose d'alcool benzylique contenue. Les informations contenues dans le RCP ont été fortement alimentées.

La modification de la ligne directrice ne pourra se faire au niveau européen qu'une fois tous les excipients révisés. Ainsi, l'EMA a choisi de publier les recommandations sous forme de questions/réponses pour chaque excipient, permettant ainsi aux industriels de commencer à modifier leurs produits. Ces recommandations sont publiées sur le site de l'EMA et sont ouvertes aux commentaires.

Le deuxième produit actuellement en consultation publique est l'acide benzoïque, un métabolite du précédent. Son accumulation chez le jeune enfant peut déplacer la bilirubine des protéines et provoquer des troubles neurologiques graves. L'ancienne information était succincte et a été fortement renforcée, en demandant aux industriels d'indiquer les concentrations d'acide benzoïque utilisées.

Le troisième excipient en cours de révision est l'éthanol, classé CMR. Il est très utilisé dans les pays anglo-saxons, et pose problème chez les enfants en bas âge et les nouveau-nés. L'ancienne ligne directrice ne tenait pas compte de la posologie et de l'accumulation des produits qui contiennent de l'éthanol. Désormais, les nouveaux seuils sont indiqués en mg/jour/kg et peuvent être pris dans l'indication du produit. Les industriels pourront ainsi donner une information plus pragmatique aux professionnels de santé. Cette recommandation prend également en compte l'usage hors AMM de produits contenant de l'éthanol.

Le chlorure de benzalkonium, le gluten, les cyclodextrines et le propylène glycol sont en cours de consultation publique sur le site de l'EMA. A l'issue de la période de consultation de trois mois, les commentaires sont recueillis et discutés au sein du groupe chargé de la révision. Ce long processus est nécessaire, car il prend en compte l'aspect perturbateur endocrinien de ces excipients ainsi que leurs effets sur de nouvelles populations cibles.

Joël ANCELLIN demande pourquoi on n'applique pas aux excipients les mêmes règles que celles appliquées aux principes actifs.

Dominique MASSET rappelle que de nombreux excipients présents sur le marché sont connus depuis longtemps. Pour ces derniers, la littérature est la principale source d'informations sur le profil de sécurité. En revanche, pour tout nouvel excipient arrivant sur le marché, il est demandé au fabricant de déposer un dossier complet d'évaluation, comme pour une substance active (cinétique, toxicologie, études de cancérologie, reproduction, écotoxicité...).

L'évaluateur confirme que l'information sur les excipients déjà connus peut être facilement consultée.

Marie WELSCH signale que certains génériques contiennent des excipients à effet notoire alors que le princeps n'en contient pas (inexium® et esomeprazol®). Elle demande s'il a été envisagé de modifier cette situation qui peut créer des problèmes pour les patients.

Jean-Claude GHISLAIN ajoute à l'inverse qu'un princeps peut avoir un EEN et pas le générique.

Dominique MASSET confirme que le génériqueur peut utiliser un excipient à effet notoire du moment qu'il le précise sur son produit. L'autorisation de mise sur le marché ne peut pas être refusée dans ce cas, mais la Haute autorité de santé (HAS) peut dégrader le service médical rendu (SMR) si l'industriel utilise ce type d'excipient.

Pierre KOUAM demande si la recherche permettant de trouver des substituants est encouragée et à quelle vitesse sont menés les travaux.

Dominique MASSET répond que le passage de la recherche fondamentale à la recherche appliquée est long. La substitution d'un excipient commun ou courant dans un médicament est longue, car elle nécessite de refaire les études de stabilité et de conservation avant de remettre le médicament sur le marché. La recherche sur les excipients est un des motifs de révision des guidelines. Les excipients sont de plus en plus actifs, car la manière de servir est aussi importante que ce qui est servi. L'ultime étape de cette démarche est la nano-vectorisation du médicament, qui réduit l'exposition du patient à un principe actif qui peut être délétère et cible mieux son action. Cette recherche n'est toutefois pas active sur le champ des génériques, qui représentent 80 % des médicaments. L'aspect économique est important, car l'utilisation des excipients connus est technologiquement plus facile.

Jean-Claude GHISLAIN demande s'il existe déjà ou potentiellement des alternatives.

Dominique MASSET explique que la démarche se décompose en deux étapes. Dans un premier temps, il s'agit de déterminer si un risque existe et à quel niveau. Ensuite, si ce risque existe, il est nécessaire d'interroger les qualitateurs sur l'éventuelle existence d'alternatives technologiques. Si le produit est considéré comme porteur de risque, il est étiqueté comme tel. Pour certains PE, la question se pose d'indiquer sur la boîte le caractère reprotoxique de l'excipient.

Didier CUGY estime que le processus est complexe, car la possibilité de substitution s'interpose désormais entre la prescription et la délivrance. Le praticien peut prescrire un produit sous son nom commercial – ce qui permet de garantir la composition du médicament – ou en DCI, auquel cas il convient de préciser l'excipient si l'on veut éviter un excipient à effet notoire. Le pharmacien informe le patient qu'il ne sera pas remboursé s'il souhaite le princeps et lui propose une substitution. Or, le générique peut contenir un EEN que le patient ne tolérera pas.

Les recommandations doivent donc intégrer le fait que ceux qui délivrent les médicaments doivent savoir ce qu'ils font. Les préparateurs en pharmacie n'ont pas suivi le même cursus qu'un pharmacien ou un médecin et ne sont pas toujours informés de ces risques.

Dominique MASSET répond que la guideline apportera davantage d'informations sur la boîte et la notice. Il convient qu'une information soit apportée aux professionnels de santé sur les conséquences des substitutions. La majorité des personnes estime que les excipients n'ont pas d'effet.

L'évaluateur estime qu'il sera également nécessaire de mettre l'accent sur les produits dont les fenêtres thérapeutiques sont étroites et pour lesquels la substitution est difficile.

Il revient sur la question de Pierre Kouam et cite la stratégie d'alliance entre le privé et le public visant à promouvoir l'innovation et la recherche.

Yves CHANCERELLE doute que le prescripteur, en plus de la connaissance de tous les principes actifs, ait également la connaissance des excipients à effet notoire.

Didier CUGY rappelle que la substitution fait l'objet de conflits entre les médecins et les Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM). Certains confrères y portent une grande attention et sont de ce fait amenés à refuser plus fréquemment de prescrire le générique, ce qui déclenche des procédures et nécessite une défense syndicale, qui n'est pas toujours argumentée sur le plan scientifique. La rémunération du praticien se fait sur des objectifs de santé publique et est évaluée sur le nombre de génériques prescrits.

La séance est suspendue de 13 heures 25 à 14 heures 20.

3.3 Dispositifs médicaux

3.3.1 Retraitement ou « reprocessing » des dispositifs médicaux (DM) à usage unique en vue de leur réutilisation : projet de réglementation européenne (pour information)

Un évaluateur annonce en préambule qu'un projet de règlement européen remplacera les directives actuelles sur les dispositifs médicaux, sans nécessiter de transposition.

La Commission européenne définit le retraitement comme « *le procédé dont fait l'objet un dispositif usagé pour en permettre une réutilisation sûre, comprenant le nettoyage, la désinfection, la stérilisation et les procédures connexes, ainsi que le rétablissement de ses caractéristiques techniques et fonctionnelles en matière de sécurité* » et le dispositif à usage unique comme « *tout dispositif destiné à être utilisé sur un patient donné au cours d'une intervention unique* ».

La Suède et l'Allemagne autorisent le retraitement des dispositifs à usage unique et le Royaume-Uni le déconseille sans l'interdire. La France l'interdit, par circulaire de 1986 (n°669 du 14/04/86), confirmée par une circulaire de 1994 (n°51 du 29/12/94).

Ainsi, le Parlement européen souhaite harmoniser les pratiques au sein de l'Union européenne (UE), afin d'offrir le même niveau de protection aux patients européens. La directive qui a modifié celles de 1990, 1993 et 1998 précise qu'il est nécessaire de veiller à ce que le retraitement ne mette pas en danger la sécurité ou la santé des patients et de procéder à une analyse approfondie afin de prendre des mesures garantissant un niveau élevé de sécurité des patients.

La proposition de la Commission européenne a pris en compte l'avis du SCENHIR (Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux) et prévoit une clause d'exemption (« opt-out ») permettant aux Etats membres de maintenir leurs interdictions ou d'en appliquer. En 2010, le SCENHIR a mis en exergue trois grands risques :

- La subsistance d'une contamination,
- La persistance des produits chimiques issus des moyens de stérilisation mis en œuvre,
- L'altération de la performance du DM.

Ces risques sont particulièrement saillants pour les DM à usage critique, qui sont utilisés dans les procédures médicales invasives.

Le nouveau règlement de la Commission européenne propose des règles strictes sur le retraitement des dispositifs à usage unique, tout en permettant la poursuite de cette pratique selon des conditions bien définies :

- Seul un retraitement réputé sûr peut être réalisé,
- Une liste de catégories de DM pouvant être retraités sera établie,
- Une exemption nationale est possible, les Etats membres pouvant interdire ou maintenir l'interdiction de la pratique du retraitement, y compris concernant le transfert vers d'autres Etats membres.

La proposition prévoit que le retraitement d'un dispositif à usage unique équivaut à la fabrication d'un nouveau dispositif. Le retraitant doit donc répondre aux mêmes obligations que le fabricant.

L'adoption du projet de règlement passe par une procédure de codécision faisant intervenir le Parlement européen - qui a déposé ses amendements en avril 2014 - et le Conseil de l'Union européenne. Le Parlement s'est positionné en faveur d'une autorisation du retraitement des dispositifs à usage unique et prévoit l'établissement d'une liste d'exemptions de dispositifs pour lesquels la dangerosité d'un retraitement a été démontrée. Le Parlement admet ainsi la possibilité d'une exemption nationale. Les discussions du Conseil de l'Union européenne ne sont pas achevées, mais la France a déjà fait part de ses objections.

Les amendements du Parlement sont les suivants :

- Tout DM est apte au retraitement et réutilisable,

- Une définition du DM réutilisable est ajoutée : apte au retraitement et destiné à être utilisé sur de multiples patients ou durant de multiples procédures,
- La définition du DM à usage unique critique est supprimée,
- Une nouvelle définition du DM à usage unique est proposée : dispositif destiné à être utilisé sur un patient donné au cours d'une intervention et dont les essais ont démontré qu'il était impossible de le réutiliser,
- Nécessité d'apporter la preuve scientifique d'un retraitement en toute sécurité,
- L'exemption nationale est maintenue.

L'évaluateur indique que l'ANSM s'interroge quant à elle sur la pertinence d'un marquage CE identique pour un DM neuf et un DM retraité. Elle considère que pour certains DM, le retraitement peut relever d'une prestation de service au sein d'un établissement de santé, mais sans circulation en dehors de l'établissement.

En conclusion, si la proposition de la Commission européenne est maintenue (avec la possibilité d'exemption), chaque Etat membre devra définir une position nationale. Si les nouvelles définitions proposées par le Parlement sont adoptées, il sera nécessaire de mener une réflexion sur les arguments de santé publique qui devront être avancés pour ne pas permettre ce retraitement.

Jean-Claude GHISLAIN précise que les pays qui acceptent et encadrent le retraitement le font sous forme de prestation de service entre un établissement et un prestataire. L'ANSM considère que cet encadrement diffère de celui de la mise sur le marché d'un DM neuf et qu'il va à l'encontre de la volonté de renforcer la valeur du marquage CE des DM, car le retraitement et la fabrication n'offrent pas les mêmes garanties de qualité et de sécurité.

Le Parlement a deux préoccupations :

- que les fabricants justifient mieux l'utilisation du critère « usage unique », notamment en raison des conséquences environnementales liées à l'élimination des déchets ;
- assurer une protection harmonisée pour tous les citoyens européens.

Le débat poussera les fabricants à réfléchir à des procédés de retraitement. L'ANSM sera très vigilante dans le débat européen sur les conséquences possibles du retraitement pour les utilisateurs.

Yves CHANCERELLE rappelle qu'un DM réutilisable doit être nettoyé, stérilisé et réemballé. Ce processus exigeant du personnel et des moyens, ce type de DM est de moins en moins utilisé. Avec le retraitement, le risque est de voir revenir sur le territoire des DM reconditionnés à l'étranger sans avoir l'assurance qu'ils ont bien été stérilisés. Il espère ainsi que la clause d'exemption sera mise en œuvre par la France. Il considère qu'il serait plus pertinent d'établir une liste des produits « retraitables » plutôt qu'une liste des produits non « retraitables ».

L'évaluateur confirme que c'est l'option choisie par la Commission européenne dans le projet qu'elle propose.

Jean-Claude GHISLAIN précise que la clause d'exemption couvre aussi le fait d'accepter que les établissements mettent à disposition des DM qui partiraient à l'étranger y compris hors Union européenne. Il convient qu'il faudra mettre en place une surveillance du marché pour identifier les dispositifs retraités.

Pierre KOUAM demande qui va réaliser les essais « démontrant l'impossibilité de réutiliser les DM ».

Jean-Claude GHISLAIN répond que ce sujet soulève de nombreuses questions au sein du Conseil de l'UE.

Didier CUGY note que deux types de DM seront désormais disponibles : les DM « retraitables » et les DM non « retraitables » avec un marquage pour ce dernier.

Par ailleurs, les prescripteurs sont sensibilisés aux préoccupations de coût de retraitement et de gestion des déchets. Il estime que le retraitement est une bonne idée, mais qu'il faut éviter des voies non maîtrisées. Ça devrait donc se faire en intra-site.

Un deuxième niveau de retraitement est celui de l'intra-patient : certains DM élèvent fortement le coût de certaines pathologies et il sera possible d'imaginer des techniques permettant de retraiter les DM pour un même patient.

Jean-Claude GHISLAIN en convient, mais précise que ce n'est pas la cible de la réflexion.

La réglementation imposera les mêmes responsabilités et obligations aux retraiteurs qu'aux fabricants.

Joël ANCELLIN distingue la problématique intra-hospitalière, impliquant des produits aisément « retraitables » en interne, avec un avantage notamment financier significatif, de la problématique des dispositifs très innovants, mais très coûteux, qui en limitent l'utilisation comme c'est le cas dans le cadre de la technique d'électroporation. Il s'interroge sur ce qui différencie l'usage unique de ce type de DM d'une multitude d'accessoires chirurgicaux qui sont réutilisés sans problème après stérilisation. Il constate que certains dispositifs à usage unique ont la même fonction et le même fabricant que d'autres DM réutilisables. Il a la conviction que le rapport bénéfice/risque (B/R) serait très en faveur des patients si ces DM étaient

réutilisés. Il regrette d'ailleurs que le rapport B/R ne transparaisse pas dans la réflexion. Si le retraitement est pratiqué à l'extérieur, il échappe au contrôle et, dans ce cas, il convient qu'il faille être vigilant. Il confirme l'intérêt d'élargir le champ de la réflexion. Il rappelle que de nombreux DM considérés comme non réutilisables connaissent ensuite plusieurs vies dans le cadre du « marché humanitaire ».

Yves CHANCERELLE demande si le fabricant a été interrogé sur les raisons permettant de considérer le dispositif à usage unique.

Joël ANCELLIN répond que pour lui, ce choix est essentiellement financier. Le fait que la machine d'électroporation ne soit pas disponible à la vente et que seuls les consommables le soient et à des prix élevés, le prouve.

Jean-Claude GHISLAIN répond qu'en 2007, le Parlement avait suggéré de demander aux fabricants de justifier la mention « usage unique » de leur produit. L'écueil est de savoir qui va apprécier cette classification et sur quels critères. Par ailleurs, dans le projet de règlement, les « retraits » ayant les mêmes obligations que les fabricants, ils devront appliquer le raisonnement bénéfice/risque, mais la question demeure de savoir qui jugera ce rapport.

Christine IMBERT évoque le risque microbiologique. Elle explique que la stérilisation n'agit pas sur tous les micro-organismes ni sur toutes leurs formes. En outre, les traitements chimiques successifs altèrent les surfaces et favorisent la formation des germes sous forme de biofilms. Dans l'évaluation de l'efficacité des traitements antiseptiques et antimicrobiens, les modèles d'étude ne sont pas des biofilms, mais des micro-organismes planctoniques, sensibles à ces traitements. Elle soulève ainsi le problème de l'évaluation préalable de la réelle efficacité de ces traitements.

Pierre KOUAM ajoute que certains fabricants se sont positionnés à la fois sur le marché du DM à usage unique et sur le marché des DM retraités, avec le même produit, mais sous deux formes. Il cite l'exemple des lames de laryngoscope. Poussé par les évolutions réglementaires, les fabricants proposeront peut-être à terme seulement la forme « retraitable ».

Jean-Claude GHISLAIN répond sous réserve qu'il lui semble qu'il existe une disposition selon laquelle un même produit ne peut pas être présenté à la fois sous une forme réutilisable et sous une forme « à usage unique » selon le pays destinataire, mais elle ne couvre que les pays qui utilisent le marquage CE.

Marie WELSCH s'enquiert des expériences des pays qui pratiquent déjà le retraitement.

Didier CUGY s'enquiert quant à lui du volume de DM retraités en Allemagne.

Benyounes BELHANINI demande comment cette problématique est encadrée aux USA.

Jean-Claude GHISLAIN indique qu'à ce stade, il n'a pas la réponse et propose de transmettre aux membres de la Commission les références du rapport du SCENHIR qui a fait le bilan et d'apporter un complément d'informations lors d'une séance ultérieure, mais il existe peu de données. Les établissements allemands font appel à des prestataires spécialisés : le positionnement de l'Allemagne est attendu.

Le vrai débat est avant tout de savoir qui peut valider la pertinence d'un processus ou non et sur quels arguments s'appuyer pour être certain qu'un DM retraité est aussi efficace et sûr qu'un DM neuf.

Il ajoute qu'un débat a actuellement lieu au niveau des fournisseurs de matériaux servant à la fabrication des DM.

L'aboutissement des débats est attendu pour octobre 2015.

Didier CUGY estime que les établissements de santé devraient travailler sur le recyclage, au-delà des poches jaunes et blanches.

Jean-Claude GHISLAIN estime que cela engagerait les établissements à pratiquer des étapes préliminaires antérieures à la récupération des matériaux, ce qui engendrerait des coûts supplémentaires. Il rappelle que la motivation première de la Communauté européenne est d'harmoniser les pratiques.

Joël ANCELLIN signale que se tient ce jour-même une réunion des responsables du développement durable des établissements.

Par ailleurs, il fait part de deux observations de Serge Boarini absent ce jour :

- la nécessité de s'assurer du maintien des exigences de qualité du DM au long des retraitements successifs,
- selon quels critères fixer la fin de vie d'un DM retraité.

Il répond que certaines solutions existent déjà.

Anne-Laure Bailly, experte externe, rejoint la séance.

3.3.2 Prévention des accidents consécutifs aux erreurs de connexion entre voies d'abord au cours des soins : travaux de normalisation (pour information)

Anne-Laure BAILLY indique être médecin radiologue, et avoir participé à des groupes de normalisation sur les cathéters depuis 1991.

Elle explique que des accidents de connexions ont été mis en évidence dès les années 1990 dans le cadre de cette activité de normalisation. Elle a ensuite participé à des groupes de normalisation en charge des raccords médicaux de petit calibre, afin d'éviter ces accidents, depuis 1997.

Ces raccords ou connecteurs de petit calibre sont ubiquitaires dans les usages médicaux. Ils comportent une partie femelle et une partie mâle. On les trouve sur les seringues, les tubulures médicales, les poches contenant des fluides, les dispositifs d'administration de gaz médicaux, de nombreux dispositifs chirurgicaux et d'exploration, etc. Ils interviennent dans le raccordement entre un tube qui va vers l'intérieur d'un patient (aiguille, cathéter, drain, etc.) et un dispositif médical administrant (entrée) ou récupérant (sortie) un fluide. Les fluides (liquides ou gaz) sont stériles ou non, de nature variée (médicaments, liquides de nutrition, lait, air, gaz respiratoires...) et sont à basse ou haute pression. Jusqu'à présent, il existait une seule norme internationale pour ces raccords, à savoir la norme « Luer ».

Cette dernière norme a elle-même été créée à la suite d'un premier problème de connexion, qui est l'impossibilité de réaliser une connexion en urgence en intra veineuse (IV) : la seringue ne se connecte pas à la voie veineuse (aiguille/cathéter) pour injecter un produit susceptible de sauver la vie du patient. Elle cite l'exemple d'un accident survenu sur une base aérienne américaine en Allemagne en 1988, où les raccords utilisés par les équipes allemandes étaient différents de ceux utilisés par les américains. A la suite de cet accident, la norme Luer a été choisie comme norme internationale pour l'IV.

Malheureusement, l'existence de cette norme devenue universelle, non seulement sur les raccords, mais également sur presque tous les types de DM, a entraîné par la suite la prolifération d'un autre type d'erreur : l'erreur de connexion (« misconnection » en anglais), c'est-à-dire le passage d'un fluide ou d'un médicament dans le mauvais compartiment.

Un troisième type de problème est le lâchage de connexion, entraînant une fuite, des hémorragies ou une entrée d'air, et qui peut survenir sur des raccords de mauvaise qualité ou mal adaptés entre eux.

La seringue Luer a été brevetée en 1895 et popularisée au début du 20^{ème} siècle avec l'ajout d'un dispositif de verrouillage. La forme conique du raccord présente une pente de 6 %. Ce raccord dédié initialement à l'utilisation vasculaire (aiguille-seringue) est devenu universel. En effet, il est aisé d'utilisation et de fabrication, il présente des performances générales satisfaisantes, et le fait qu'il soit normalisé permet de connecter des tubes ou dispositifs de fabricants différents.

La première erreur de connexion publiée dans la littérature date de 1972 et a rapporté l'injection en IV de lait destiné à être administré dans une sonde entérale chez un bébé. Ces erreurs ont été identifiées régulièrement dans plusieurs pays : au moins 116 cas ont été rapportés dans la littérature aux USA, dont plus de la moitié mortels. Ces accidents sont très peu déclarés en matériovigilance. Ils sont un peu mieux déclarés en pharmacovigilance, pour les cas de mélange de voies d'abord impliquant des médicaments. L'accident le plus décrit est l'injection en intrathécale (autour de la moelle épinière) d'un médicament anticancéreux, la vincristine, au lieu d'une injection en IV, qui entraîne le décès du patient. D'autres accidents, survenant lors d'hémaphérèse, ont été déclarés en hémovigilance. Ces erreurs sont très souvent perçues comme des erreurs humaines. La Food and Drug Administration (FDA) a recensé les types d'accidents les plus fréquents. Outre ceux précédemment cités, on trouve des échanges de produits comme l'injection accidentelle en IV d'un anesthésique local destiné à une injection en péridurale, ce qui peut entraîner des troubles cardiaques allant jusqu'au décès.

Ces accidents sont connus depuis un certain nombre d'années, mais continuent de survenir, malgré les recommandations de pratiques. Le geste a en effet tendance à devenir automatique dès qu'il est permis par la connexion. Depuis les années 1990, des solutions ont été recherchées pour empêcher ces accidents. Une solution serait de créer plusieurs normes avec des connecteurs différents rendant la connexion physiquement impossible pour compléter la norme Luer qui serait réservée à l'intraveineux. Cette approche normative étant nouvelle (le travail normatif ne consiste habituellement pas à développer des solutions), il a été décidé au niveau européen de créer un premier groupe de normalisation expérimental (CEN BTTF 123) sur les connecteurs de petit calibre, afin de réaliser des cahiers des charges permettant de séparer ces voies et éviter ces accidents. De 2001 à 2006, ce groupe de normalisation a recensé des milliers de DM, les grands types d'applications et croisé les risques pour rationaliser cette approche et diminuer le risque sans multiplier les raccords à l'infini. En 2006, la FDA a intégré le groupe de travail et pris en charge sa coordination au niveau international en 2007.

Le principe général consiste à faire en sorte que les raccords utilisés dans des applications différentes ne se connectent pas entre eux. Plusieurs applications générales ont ainsi été déterminées grâce à l'analyse de risque : IV, ventilation/respiratoire (gaz et anesthésie/réanimation), entérale (introduction de liquides de nutrition dans le corps ou allant vers le tube digestif), sondes urinaires, brassards de gonflage, neuraxiale (injections péri-durale et intrathécale, anesthésies locales). La norme Luer a également été reprise afin de préciser des dimensions du Luer jusque-là non définies.

Dès qu'un projet ISO est lancé, ses porteurs ont 3 ans pour produire une norme internationale. La plus grande préoccupation du groupe est de ne pas créer de nouveaux risques. Des analyses de risque ont donc été reprises pour des situations dans lesquelles des changements de connecteur pouvaient poser problème. Plusieurs situations à risque ont été identifiées :

- Ne pas pouvoir utiliser une seringue en urgence, notamment dans le cas des ballonnets de gonflage autour des sondes d'intubation,
- Les connecteurs Luer sont assez petits, avec un faible espace mort. Si la taille de certains connecteurs alternatifs augmente, on peut observer une augmentation de l'espace mort, à prendre en compte tout particulièrement dans les cas suivants :
 - o augmentation de l'incertitude de doses lors de l'administration par la sonde entérale de médicaments déjà très dilués en néonatalogie avec un risque de surdosage,
 - o lors des mesures de débit de gaz à faible pression en respiratoire, le connecteur prévu, de gros volume et risque de poser des problèmes de précision des mesures en néonatalogie
- En néonatalogie (et en petite pédiatrie), se pose également la question de savoir s'il convient d'avoir un connecteur différent sur les brassards de prise de pression afin d'éviter des surpressions accidentelles sur les bras des nouveau-nés,

Joël ANCELLIN s'étonne d'entendre que ces accidents sont sous ou mal déclarés, dans la mesure où ils ont été fréquemment traités en matériovigilance dans son hôpital. Il reste très attentif à l'évolution de ces travaux et souligne notamment le paradoxe de la pédiatrie. Les pédiatres devront réguler leurs pratiques ou accepter certains compromis. Les incidents de perfusion rapportés sont souvent la constatation de la limite de l'épuration. Par ailleurs, il s'inquiète également de la baisse de vigilance de l'ensemble des soignants au moment de la connexion, qui ne prennent pas toujours le soin de vérifier les fluides injectés.

Anne-Laure BAILLY précise que le constat de sous-déclaration est mondial. La France a été parmi les premiers pays à tirer la sonnette d'alarme sur des accidents entre l'entérale et l'intraveineux. Quant à l'accident d'injection intrathécale, il a été déclaré tardivement en pharmacovigilance.

Par ailleurs, elle confirme la baisse de vigilance des soignants, mais l'intègre dans une évolution plus générale de la gestion de l'erreur, où tout est de plus en plus prévu dans un système intégrant de nombreuses sécurités, pour qu'une seule erreur individuelle ne provoque pas d'accident. Les soignants sont de moins en moins habitués au fait qu'une « première erreur » (comme raccorder le mauvais tube) ne soit pas rattrapable. Avant de créer de nouveaux connecteurs, le groupe de travail a réfléchi à différents systèmes de détrompage (codes couleurs, signaux sonores...). Il a considéré que le seul moyen sûr était bien celui d'une barrière mécanique créée par une incompatibilité dimensionnelle des connecteurs. Les industriels ont mis des ingénieurs à disposition et des modélisations des connecteurs ont été réalisées. Un connecteur principal pour l'entéral est prêt et les connecteurs dédiés au respiratoire et au neuraxial sont quasiment prêts. Les industriels ont été réticents sur les connecteurs pour les gonflages de brassard, mais un consensus semble avoir été obtenu.

Jean-Claude GHISLAIN annonce que l'ANSM reviendra ultérieurement vers la Commission sur la question de la néonatalogie. Si cela est nécessaire, l'ANSM se tournera vers les sociétés savantes afin d'envisager une adaptation des pratiques d'administration de certains médicaments.

Anne-Laure BAILLY précise que le problème en néonatalogie vient du fait qu'il existe peu de connecteurs utilisables. L'idée est d'avoir un grand cône avec une pente de 6 à 8 %, découpé en zones dimensionnelles afin que les différentes parties ne rentrent pas les unes dans les autres. Une autre solution est celle de raccords parallèles avec un système d'« encliquetement », identique à celui des brassards. Les diamètres disponibles sont là aussi limités.

Joël ANCELLIN s'enquiert d'une date de sortie des normes internationales et demande quel serait le surcoût éventuel de ces dispositifs.

Anne-Laure BAILLY répond que la date limite fixée par les Etats-Unis est janvier 2016. La prévision pour l'entéral est une sortie au premier trimestre 2015, pour le respiratoire mi 2015, et courant 2015 pour les autres. Dans la mesure où des connecteurs sont créés, des tests cliniques et mécaniques en cours sont nécessaires. Concernant le surcoût, elle doute qu'il soit très élevé. Les industriels devront investir pour modifier leurs moules, mais elle estime que l'amortissement sur de gros volumes permettra de ne pas augmenter les coûts de façon significative. En revanche, la gestion des différents raccords par les hôpitaux ne sera pas forcément simple.

Joël ANCELLIN suppose que des actions de communication et de formation des utilisateurs seront nécessaires et demande si cela a été pris en compte.

Anne-Laure BAILLY indique que le GEDSA (Global Enteral Device Supplier Association), un groupe d'industriels américains et européens, a monté une structure de communication sur la modification des connecteurs, sous la supervision de la « joint commission » américaine. La FDA a créé un site internet pédagogique relatif aux problématiques de connexion, repris par la suite par d'autres organismes.

Joël ANCELLIN note que les collègues pharmaciens membres de la Commission n'ont pas entendu parler de cette problématique.

Armelle DEVELAY-RAMBOURG demande pour quel organisme travaille Anne-Laure Bailly.

Anne-Laure BAILLY l'assure de sa totale indépendance (sa déclaration publique d'intérêts est à jour), dans la mesure où elle ne travaille pour personne.

4. QUESTIONS DIVERSES

En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 15 heures 45.