

**Séance n°3**  
**Commission de prévention des**  
**risques liés à l'utilisation des**  
**catégories de produits de santé**

**mai 2014**

---

**Compte-rendu de la séance du 6 février 2014**

**Approuvé par voie électronique le 26 mai 2014**

---

**PARTICIPANTS**

**Membres de la Commission :**

Noël AMOUROUX  
Joël ANCELLIN  
Benyounes BELHANINI  
Marion BERTHON  
Serge BOARINI  
Yves CHANCERELLE  
Didier CUGY  
Catherine DUMARTIN  
Vincent HARDIN  
Pierre KOUAM  
Amédée MULLER  
Alain-Claude ROUDOT  
Marie WELSCH

**Membres de la commission absents ou excusés :**

Jean Louis BLACHE  
Armelle DELEVAY-RAMBOURG  
Christine IMBERT

**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  
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

**Intervenants de l'ANSM :**

François HEBERT, directeur général adjoint chargé des opérations  
Carole LE SAULNIER, directrice des affaires juridiques et réglementaires (DAJR)  
Nicolas THEVENET, directeur des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT)  
Pascal DI DONATO, DMDPT, chef d'équipe produits plateaux techniques  
Alexandra DANET, DMDPT, équipe produits plateaux techniques, évaluatrice contrôle de conformité  
Najib HAMIDA, DMDPT, équipe produits plateaux techniques, évaluateur matériovigilance

**Autres participants de l'ANSM :**

Brigitte HEULS, directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS)

Cécile VAUGELADE, DMTCOS, directrice adjointe

Marianne DESCHENES, direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques (DMDPT), chef d'équipe produits dispositifs médicaux de diagnostics, radiothérapie et logiciels

Dany BONNET, direction de la communication et de l'information (DIRCOM), pôle information des professionnels et du public, chargée de mission

Céline GOULART, direction des affaires juridiques et réglementaires (DAJR), pôle juridique, administrateur-juriste

Alexandre GUILLAUD, DMDPT, équipe produits dispositifs médicaux de diagnostics, radiothérapie et logiciels, évaluateur contrôle de conformité

**Autres participants :**

Maud DRAPIER, rédactrice société Ubiquis

Claude POUPARD, Films de l'Arche

Lisa BLIN, Films de l'Arche

Marion NAVARRO, Films de l'Arche

## Ordre du jour réalisé

<b>1. MODIFICATION DU REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION : ARTICLES 11-1, 11-2, 11-4, 13-4 A 13-6 ET 14 (POUR AVIS)</b> .....	<b>5</b>
<b>2. ANNONCE DES CONFLITS D'INTERETS (POUR INFORMATION)</b> .....	<b>7</b>
<b>3. CATEGORIES DE PRODUITS</b> .....	<b>7</b>
3.1 Dispositifs médicaux	7
3.1.1 Défibrillateurs automatisés externes : projet de recommandations aux exploitants grand public (Pour avis)	7
3.1.2 Dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et pédiatrie et stérilisés à l'oxyde d'éthylène (OE) : Plan d'actions de l'ANSM (Pour discussion)	12
3.1.3 Mammographie numérique : Bilan national de la remise en œuvre du contrôle qualité (Pour information) – sujet reporté	17
<b>4. QUESTIONS DIVERSES</b> .....	<b>17</b>

*Le quorum est atteint avec 12 membres présents (13 à partir du point I)*

*Le président ouvre la séance à 13 heures 10.*

## **Introduction et point d'actualité (Pour information)**

François HEBERT rappelle que 2013 a permis d'installer les instances consultatives sur un modèle renouvelé, conçu à l'issue de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Ce modèle reposant sur quatre Commissions reste pertinent : il est néanmoins nécessaire de discuter du fonctionnement des différentes Commissions. Cela est particulièrement vrai pour celle de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits de santé, la plus complexe en terme de périmètre et en raison des sujets transverses qu'elle est amenée à traiter.

Afin de présenter des travaux de qualité à cette Commission, l'Agence a besoin de temps pour définir le programme et mûrir les dossiers. Ainsi, plusieurs décisions ont été prises :

- Jean-Claude Ghislain, directeur adjoint de la Direction de la Stratégie et des Affaires Internationales, expert interne en matière de dispositifs médicaux, assurera la coordination en interne des travaux de la Commission,
- cette Commission doit interagir avec l'ANSM dans ses travaux et dans ses propositions de thématiques à traiter. Il est souhaitable que ses membres puissent accompagner l'Agence dans ses travaux,
- cette Commission suivra les différents sujets présentés dans le temps, à différents stades de leur instruction.

Les Commissions de l'ANSM sont des « outils » en matière de transparence, de pédagogie et de communication sur des sujets complexes et sont indispensables pour conforter la position de l'Agence.

En raison du périmètre de la Commission de prévention des risques, l'ANSM n'attend pas de ses membres qu'ils soient des experts pointus. A ce titre, elle ne doit pas hésiter à auditionner des experts externes à l'Agence et peut décider de demander la réalisation d'études complémentaires.

Il rappelle que l'ANSM a la capacité budgétaire de promouvoir et conduire des études et lance chaque année des appels à projets ouverts ou guidés, permettant d'apporter des ressorts complémentaires sur les différents sujets abordés.

Par ailleurs, la Direction de l'Agence souhaite entendre les propositions de la Commission concernant l'amélioration de son mode de fonctionnement. Elle comprend et partage l'insatisfaction de ses membres quant au déroulement de l'année 2013 et souhaite se donner les moyens pour que 2014 soit satisfaisante.

Joël ANCELLIN indique avoir pu faire remonter les observations des membres de la Commission à l'occasion d'une discussion avec Dominique Maraninchi et les autres Présidents de Commission. Chacun a pu exprimer les avancées et les difficultés rencontrées au sein de sa Commission. Il apparaît important de resituer le rôle des membres des Commissions auprès de l'ANSM, non pas en tant qu'experts, mais plutôt en tant que « sachants » apportant leur expérience et leur réflexion.

*François Hebert quitte la séance.*

Amédée MULLER revient sur la journée d'information et d'échanges avec les associations de patients du 22 janvier 2014 à laquelle il a participé.

Il rappelle que l'objectif de cette journée était d'apporter des informations sur les activités de l'Agence aux représentants des usagers, qui ne connaissent pas nécessairement le fonctionnement de l'Agence et ses activités. Des interventions riches ont eu lieu sur les médicaments et les dispositifs médicaux. Ces interventions ont été complétées par une table ronde sur le bilan à un an de la place et du rôle des associations dans le fonctionnement de l'ANSM, de ses Commissions et du comité d'interface avec les associations. Cette table ronde était animée par le directeur général de l'Agence et un représentant des quatre Commissions consultatives de l'ANSM. Elle a révélé une certaine divergence sur la conception du rôle des représentants d'usagers du système de santé au sein de ces commissions : soit il reste attaché à son association et à sa spécialité, soit il essaie d'avoir un rôle transversal et doit largement sortir de sa pathologie. Dans ce cas, son rôle n'est pas médical, mais celui d'un observateur. Il est d'ordre pédagogique, éthique, psychosocial et orienté dans l'intérêt des patients et des usagers de la médecine. Ce point pourrait être un sujet de réflexion pour le comité d'interface qui se réunit régulièrement.

Un autre temps fort a été celui du témoignage d'une patiente qui a parlé de son parcours et de sa maladie rare avec une issue fatale à brève échéance et qui n'avait pas de traitement il y a encore 15 ans. Cette personne s'est portée volontaire pour expérimenter de nouvelles thérapeutiques qui existaient aux Etats-Unis et a réussi à vaincre sa maladie.

Joël ANCELLIN demande si la problématique de l'accès aux médicaments qui ne sont pas encore sur le marché a fait l'objet d'une discussion de la part des associations d'usagers.

Amédée MULLER répond que les personnes atteintes de pathologies graves et fatales, sont prêtes à prendre des risques, même si le médicament n'est pas encore sur le marché ou si les risques liés à sa prise sont mal connus.

Didier CUGY estime que ce point difficile touche à l'éthique médicale et que l'Agence pourrait aider à permettre une compassion raisonnée, en faisant en sorte que les outils et les moyens soient facilement mis à disposition des médecins ou de comités d'éthique vers lesquels les médecins pourraient se tourner. Une telle interaction est à créer entre le corps médical et l'Agence, qui a la connaissance des thérapies.

Jean-Claude GHISLAIN rappelle que la France a, grâce aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU), la chance de bénéficier d'un système permettant un accès précoce aux produits innovants. Un des axes majeurs de l'Agence est d'assurer un accès à l'innovation. Des réflexions internationales concernent des modes d'AMM progressive (*adaptive licensing*).

Carole LE SAULNIER précise que depuis la loi du 29 décembre 2011 il existe la notion de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) qui vise à mieux encadrer les prescriptions hors-AMM. Ainsi, l'ANSM peut élaborer des RTU en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée en vue de permettre l'utilisation de médicaments disposant d'une AMM dans des conditions d'utilisation ou des indications thérapeutiques non prévues par l'AMM. La loi actuelle prévoit que ces RTU ne peuvent excéder 3 ans. Dans les mois à venir plusieurs RTU sur des pathologies rares ou orphelines seront délivrées ainsi que pour le baclofène. Elle ajoute que le Comité d'interface entre l'ANSM et les professionnels de santé pourrait être saisi de questions générales liées aux RTU et des questions éthiques. Elle rappelle également que dans le cadre de ce nouveau dispositif, les prescripteurs informent les patients que le médicament est prescrit hors AMM, de ses risques et bénéfices ainsi que des conditions de prise en charge de celui-ci par l'assurance maladie.

Serge BOARINI souligne le fait que les usagers sont devenus des acteurs de leurs propres soins et non plus un public « captif » du corps médical.

Jean-Claude GHISLAIN confirme que cette situation majore la nécessité qu'a l'Agence de développer l'information et d'assurer une veille permanente sur ce qui peut être disponible ou en cours de développement.

## **1. Modification du règlement intérieur de la commission : articles 11-1, 11-2, 11-4, 13-4 à 13-6 et 14 (Pour avis)**

DAVID MORELLE rappelle que la Commission a adopté son règlement intérieur lors de sa première séance en avril 2013. Depuis, il est apparu nécessaire d'y apporter des modifications afin de le clarifier et d'harmoniser les règlements intérieurs des différentes instances de l'ANSM. La plupart des modifications porte sur la forme et certaines sur le fond.

Les articles 1 à 10 n'ont pas été modifiés.

L'article 11-1 précise désormais que « *le Président invite les participants à déclarer tout nouveau conflit d'intérêts avec les dossiers examinés* ».

L'article 11-2 précise que :

- Les experts externes et les personnes extérieures que la Commission entend « *n'assistent ni à la délibération, ni au vote* » (au lieu de « *ne participent pas* »),
- En cas de visio ou conférence téléphonique de personnes auditionnées, les termes « *dans les conditions permettant d'assurer la collégialité des débats* » et « *dont les débats sont retransmis de façon continue* » sont supprimés, ces notions étant déjà comprises implicitement dans les termes « *caractéristiques techniques garantissant une participation effective à la séance* »,

L'article 11-4 connaît un important changement. Désormais, en cas de vote à main levée, les votes sont consignés nominativement dans le compte-rendu, y compris dans la version publiée sur internet.

Par ailleurs, la notion de consensus est supprimée.

Il rappelle aussi que si l'un des membres le demande, le vote peut avoir lieu à bulletin secret.

L'article 13-4 a été modifié sur la forme.

L'article 13.5 précise que la communication sur les dossiers traités par la Commission est mise en œuvre « *par* » – et non plus « *de la responsabilité* » - de l'ANSM.

David MORELLE indique que dans les mentions qui ne sont pas rendues publiques, il est ajouté à l'article 13.6 la notion de « *nature des liens d'intérêts détenus par ses proches parents* ».

Enfin, l'article 14, relatif au caractère confidentiel des informations et à la transparence, a été réécrit afin d'éviter toute ambiguïté. Le principe étant la transparence, conciliée au respect de l'obligation de réserve et de la confidentialité qui sont nécessaires pendant le temps de la décision afin d'en préserver l'indépendance. Il rappelle que :

- l'Agence rend publics les ordres du jour, les comptes rendus, les extraits vidéo et les diapositives ;
- les débats des commissions sont confidentiels.

La notion de caractère préparatoire des données, dossiers et documents soumis à l'examen des membres est ajoutée. Ils peuvent en effet être rendus publics dès lors qu'ils ne revêtent plus de caractère préparatoire, c'est-à-dire dès lors que la décision de l'Agence sur le sujet examiné par la Commission aura été prise, sous réserve de l'occultation des éventuels secrets protégés par la loi.

Ces modifications du règlement intérieur ont été approuvées à l'unanimité par les trois autres Commissions.

Alain-Claude ROUDOT doute de l'intérêt de la mention nominative du vote, dans la mesure où l'avis est rendu par la Commission et non par ses membres individuellement.

Didier CUGY estime que cette publicité risque au contraire de fragiliser les membres sur lesquels une pression extérieure pourra être exercée. Seuls les membres qui en feraient la demande devraient voir leur nom indiqué avec leur vote.

Serge BOARINI souhaite s'assurer que les opinions minoritaires ne doivent pas être nécessairement justifiées. De même, il serait contradictoire qu'en cas de vote à bulletin secret, les opinions minoritaires doivent être expliquées.

David MORELLE répond que cela relève d'un souci de transparence du processus de décision de l'Agence et de la position individuelle des membres des Commissions. La loi impose que les détails et explications des votes (lorsqu'elles sont données), y compris les opinions minoritaires soient consignés au compte-rendu. Toutefois, chacun est libre d'expliquer ou non son vote.

Carole LE SAULNIER rappelle que cette exigence de transparence a été instaurée par la loi du 29 décembre 2011.

Pierre KOUAM abonde dans ce sens. Si le nom et le vote de chaque membre sont mentionnés, cela peut provoquer des pressions ou des sollicitations extérieures. Connaissant ce risque, il est possible que la Commission s'oriente le plus souvent vers un vote à bulletin secret, ce qui ne répond pas au souhait de transparence.

Alain-Claude ROUDOT donne pour exemple le sujet des amalgames dentaires présenté lors de la séance du mois de mai 2013. En effet, suite à la publication du compte-rendu, certains de ses collègues l'ont interpellé en citant des propos qu'il aurait tenus. En tapant son nom sur un moteur de recherche, il a trouvé de nombreuses références au compte-rendu mentionnant notamment son nom et des citations. Ainsi, le vote nominatif pourrait empêcher les membres de s'exprimer librement et les candidats potentiels aux Commissions. Par ailleurs, l'avis est rendu par la Commission, non par les individus. Toutefois, il lui paraît important que les opinions minoritaires puissent s'exprimer.

Davis MORELLE invite ainsi les membres à être attentifs au projet de compte-rendu avant approbation. Par ailleurs, les séances des Commissions étant filmées, il est aisé d'identifier les membres lorsqu'ils lèvent la main pour voter.

Alain-Claude ROUDOT propose que les passages des votes à main levée soient coupés.

Carole LE SAULNIER confirme que seuls des extraits des vidéos sont sur le site internet. Toutefois, si un tiers demande l'intégralité de la vidéo, l'ANSM est dans l'obligation de lui communiquer en application de la loi dite « CADA » du 17 juillet 1978 sur la liberté d'accès aux documents administratifs.

Par ailleurs, dans le cadre d'instructions judiciaires, il peut être nécessaire pour certains experts ou membres de commission de retrouver leurs propos.

Serge BOARINI rappelle que Dominique Maraninchi avait précisé lors de la réunion plénière de février 2013 que l'ANSM était pleinement et juridiquement responsable des décisions prises.

Didier CUGY suggère de prévoir une clause de secret pour la durée du mandat des membres.

Marion BERTHON confirme l'importance de la transparence, mais considère que les votes nominatifs doivent être consignés en interne par l'ANSM sans être rendus publics. Elle rappelle que la Commission rend un avis consultatif au directeur général de l'ANSM qui, lui, prend des décisions.

Serge BOARINI ajoute que le souci de transparence ne doit pas être contreproductif et fausser la sincérité des débats.

Aucun membre ne demandant le vote à bulletin secret, le président met au vote les propositions de modification du règlement intérieur de la Commission. Il propose de procéder à deux votes : le premier portant sur les modifications des articles 11-1, 11-2, 13-4 à 13-6 et 14 et le second sur l'article 11-4.

*La Commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits de santé, après en avoir délibéré, approuve à l'unanimité<sup>1</sup>, les modifications de son règlement intérieur relatives aux articles 11-1, 11-2, 13-4 à 13-6 et 14.*

*Par ailleurs, la Commission approuve, par 7 voix pour, 4 voix contre et 2 abstentions<sup>2</sup>, les modifications de l'article 11-4 relatif aux modalités d'adoption des avis.*

## **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 6 février 2014.*

## **3. Catégories de Produits**

### **3.1 Dispositifs médicaux**

#### **3.1.1 Défibrillateurs automatisés externes : projet de recommandations aux exploitants grand public (Pour avis)**

Un évaluateur présente le projet de recommandations de l'ANSM concernant les défibrillateurs automatisés externes (DAE) à destination des exploitants grand public. Le projet présenté ce jour est en cours de rédaction avec un groupe d'experts et sera revu avec des associations d'usagers et les fabricants.

#### Les défibrillateurs automatisés externes (DAE) grand public

La norme NF EN 60601-2-4 définit le DAE comme un défibrillateur qui, à son activation par l'opérateur, analyse l'électrocardiogramme obtenu par les électrodes placées sur la peau du patient, identifie les rythmes cardiaques qui nécessitent un choc électrique et met le défibrillateur en marche automatiquement lorsqu'un tel rythme est détecté. Il existe deux types de DAE : les semi-automatiques nécessitant une activation manuelle du choc par l'opérateur et les automatiques qui délivrent le choc sans intervention de l'opérateur.

Depuis un décret du 4 mai 2007, toute personne est autorisée à utiliser des DAE. Depuis cette date, la diffusion de ces dispositifs dans les lieux publics (mairies, structures sportives, aéroports) et chez les particuliers est importante. Or, les exploitants « grand public » ne sont pas des professionnels de santé et n'ont pas l'habitude de gérer ce type d'équipement.

Concernant les conditions de mise sur le marché, Najib HAMIDA indique que les DAE doivent être marqués CE au titre de la directive n°93/42/CEE, qui a fixé les exigences de sécurité et de performance des dispositifs médicaux (DM). La vente est réalisée en général par les distributeurs et la distribution n'est pas soumise à monopole. Par ailleurs, il existe en France une obligation de maintenance des DM.

#### Les problématiques mises en évidence dans le cadre de la matériovigilance

L'ANSM reçoit les signalements d'incidents sur ce type de dispositif émanant des établissements de santé, de particuliers, de fabricants... Les fabricants ont par ailleurs l'obligation d'informer l'ANSM de tout problème de sécurité sur ces appareils. Ils doivent également en informer les utilisateurs afin que ces derniers réalisent les mises à niveau nécessaires.

Dans le cadre de la matériovigilance, certaines problématiques sont ressorties, touchant tant les fabricants que les exploitants :

---

<sup>1</sup> 13 voix pour : Noël AMOUROUX, Joël ANCELLIN, Benyounes BELHANINI, Marion BERTHON, Serge BOARINI, Yves CHANCERELLE, Didier CUGY, Catherine DUMARTIN, Vincent HARDIN, Pierre KOUAM, Amédée MULLER, Alain-Claude ROUDOT et Marie WELSCH

<sup>2</sup> 7 voix pour : Noël AMOUROUX, Joël ANCELLIN, Yves CHANCERELLE, Catherine DUMARTIN, Vincent HARDIN, Amédée MULLER et Marie WELSCH ; 4 voix contre : Benyounes BELHANINI, Didier CUGY, Pierre KOUAM et Alain-Claude ROUDOT ; 2 abstentions : Marion BERTHON et Serge BOARINI

Des difficultés de mise en œuvre des actions correctives ont été notamment constatées par les fabricants, du fait d'une non-maîtrise du circuit de distribution et d'une méconnaissance des utilisateurs finaux. Par ailleurs, il a été constaté que les fabricants identifient les défauts, mais ne proposent pas toujours de les éliminer. L'ANSM leur a donc demandé de procéder à une mise à niveau du parc et non plus seulement à des recommandations.

Concernant les exploitants, les lieux d'implantation des DAE ne sont pas toujours traçables. Par ailleurs, il a pu être constaté que plusieurs mois après le début des actions correctives, une majorité du parc n'a pas été mis à jour. Enfin, les exploitants n'ont pas toujours connaissance de leurs responsabilités).

L'ANSM propose ainsi d'agir à deux niveaux :

- Elaborer un projet de recommandations destinées aux exploitants « grand public » de DAE pour les informer des précautions à prendre afin de garantir la sécurité de fonctionnement des appareils,
- Rappeler aux fabricants leurs obligations de suivi après la mise sur le marché (traçabilité des dispositifs, correction des défauts au-delà des recommandations aux exploitants).

#### Le projet de recommandations aux exploitants « grand public » de DAE

Ce document traite des aspects réglementaires et pratiques, de l'achat à l'exploitation du produit. Il est didactique et sera disponible sur le site internet de l'ANSM. L'ANSM souhaiterait le voir intégrer au conditionnement du dispositif.

Plusieurs axes de recommandations ont été identifiés :

- Maintenance : nommer un responsable de la gestion du DAE, définir les grands axes de la maintenance (inventaire, registre de traçabilité des opérations de maintenance, localisation des appareils),
- Contrôles périodiques à effectuer : vérifier régulièrement le témoin d'autotest automatique, vérifier la date de péremption des électrodes, assurer la traçabilité des contrôles effectués,
- Formation à l'utilisation des DAE : prévoir un plan de formation du personnel, décrire les types de formations possibles,
- Lieu d'implantation des DAE : les placer à un endroit facilement accessible et visible, réfléchir aux températures auxquelles peut être exposé le DAE,
- Traitement d'une défaillance sur des DAE en cours d'utilisation : contacter le responsable de la gestion du DAE, déclarer l'incident en matériovigilance à l'ANSM,
- Proposition d'étiquette à apposer sur les DAE afin qu'y figure un certain nombre d'informations (coordonnées du responsable à contacter, date de péremption des électrodes...).

En parallèle à ces recommandations, une enquête téléphonique sera menée vers les mairies et les entreprises afin de mesurer la connaissance des produits et des obligations afférentes. Cette enquête permettra de disposer d'informations quant au nombre de mairies/entreprises qui possèdent un responsable de DAE, qui réalisent des contrôles réguliers...

Les prochaines étapes prévues sont :

- Consultation des fabricants afin de recueillir leurs remarques sur le projet de recommandations et pour leur rappeler leurs obligations réglementaires,
- Consultation d'associations d'utilisateurs,
- Présentation au groupe de travail des dispositifs médicaux de diagnostics et du plateau technique le 5 juin 2014 pour une diffusion des recommandations début juin 2014.

Concernant la communication vers le public concerné : communiqué de presse de l'ANSM, diffusion à un certain nombre d'institutions (ministères, préfetures, ...) et associations d'utilisateurs pour qu'elles relayent l'information.

Il est demandé à la Commission de prévention des risques de rendre un avis sur le projet de recommandations de l'ANSM destinées aux exploitants « grand public » de DAE concernant la gestion de ces appareils.

Joël ANCELLIN confirme qu'il s'agit d'un sujet vaste et complexe. On trouve un très grand nombre de fournisseurs potentiels sur le marché, qui ne sont pas tous sérieux. Le critère discriminant pour l'acquisition de ces dispositifs est le prix, ce qui n'encourage pas les fournisseurs à développer les arguments sécuritaires, de formation...

Noël AMOUROUX se dit sensible à deux difficultés :

Celle de la traçabilité des lieux d'implantation et cite l'exemple d'un lycée dont le personnel ne savait pas où se trouvaient les DAE. L'enquête envisagée est donc une bonne démarche.

Celle de la sauvegarde des données recueillies par l'appareil vis-à-vis de l'équipe de secours qui se présente sur place. Dans certains cas, il n'existe pas de système de recueil. Il souhaite que cette question de transfert des données figure dans les recommandations.

Yves CHANCERELLE cite l'exemple d'un DAE qui s'est arrêté à trois reprises au cours d'un cycle avant de délivrer le choc. Cette situation s'est soldée par le décès de la personne. L'appareil a été examiné par un technicien de maintenance spécialisé, qui n'a relevé aucun défaut apparent. Il a ensuite été transmis au



fournisseur qui a mis en évidence un problème de mise à jour du logiciel et a adressé un document à l'ensemble des exploitants concernés afin qu'il leur adresse un nouveau logiciel. Il déplore que les appareils n'aient été vérifiés que par certains exploitants. Cette absence de remise à niveau générale s'explique par le fait que l'information n'a pas été reçue ou qu'elle a été reçue, mais que les éléments n'ont jamais été transmis au fournisseur.

Nicolas THEVENET explique que ce commentaire est très illustratif des constats réalisés par l'ANSM. Lorsque le fabricant est volontaire pour retrouver ses appareils, il éprouve des difficultés à le faire faute d'une traçabilité validée. Par ailleurs, certains exploitants ont reçu l'information, mais n'ont pas retourné les données au fabricant, ce qui ne permet pas les mises à niveau. La volonté de l'ANSM est donc de créer ce lien. L'ANSM a rencontré les fabricants et distributeurs à de nombreuses reprises et leur a imposé de faire des communiqués de presse, faute d'avoir une mise à jour du parc dans des proportions suffisantes. Le délai de mise à jour augmente les risques de perte de chance. Les DAE sont en nombre très conséquent et le risque de dysfonctionnement doit être réduit.

Il revient sur la remarque relative au transfert de données aux équipes de secours et estime en effet nécessaire que tous les appareils disposent de fichiers log permettant aux soignants de savoir ce qui s'est passé avant, pendant et après un choc. A ce jour, l'ANSM ne sait pas si l'ensemble des produits disposent de ce type de fichier.

Marie WELSH demande quelle est l'estimation du nombre de DAE en France et de signalements d'incidents. Elle se demande s'il n'est pas nécessaire de commencer par améliorer la traçabilité, qui fait souvent défaut pour l'ensemble des dispositifs médicaux.

L'évaluateur répond qu'il existe plusieurs dizaines de milliers de DAE en France et environ 200 signalements par an, incluant ceux faits par les fabricants.

Nicolas THEVENET répond, concernant la traçabilité, que les exploitants n'ont pas d'obligation à ce jour de déclarer s'ils possèdent un défibrillateur. Des réflexions, hors de l'ANSM, sont menées pour constituer des fichiers régionaux et nationaux et les structures d'urgence commencent à s'organiser pour faire une cartographie des DAE afin de trouver les appareils les plus proches.

Par ailleurs, lorsqu'un produit n'a pas fonctionné, il est nécessaire de réaliser une déclaration de vigilance. Plus le nombre de signalements en situation est élevé, plus il est facile d'évaluer les éléments. Il convient de dissocier la remontée d'information auprès du fabricant ou d'une structure, de la notion de traçabilité des produits dans un but d'identification.

Jean-Claude GHISLAIN rappelle que les directives relatives à la mise sur le marché des DM ne s'adressent qu'aux fabricants. De nouveaux règlements sont en cours de discussion au niveau européen, et imposeront également aux distributeurs d'assurer leur part de traçabilité. Il restera cependant toujours l'échelon final de l'acquéreur qui n'a pas d'obligation de fournir l'information sur le lieu d'implantation.

Didier CUGY suggère de s'inspirer du processus de maintenance des extincteurs. Le projet d'étiquette qui devra être collée sur le DAE prévoit bien la référence au constructeur, mais pourrait également faire référence à un centre de maintenance qui collecterait les différents appareils et prendrait en charge les problèmes de traçabilité et de maintenance.

Vincent HARDIN considère que la traçabilité représente un travail ambitieux et que la solution doit venir des fabricants vers les clients. Concernant la maintenance, il prend pour exemple les courriers de rappel de contrôle technique des véhicules. Il ajoute que le fabricant ne perdra pas à relancer les clients en raison du coût des batteries. Il suggère qu'un retour d'information du client vers le constructeur valide la troisième année de garantie afin de les inciter à renvoyer le bordereau.

Nicolas THEVENET indique que ces éléments feront l'objet d'une discussion avec les industriels, sans entrer dans des discussions commerciales. L'objectif est que les recommandations soient livrées avec les appareils. Il serait également pertinent d'ajouter lors de la livraison une information identifiant le service qui assure la maintenance, le suivi et la fourniture des accessoires. Il sera alors nécessaire que l'acheteur retourne le bordereau auprès de la structure identifiée pour créer le lien.

Pierre KOUAM rappelle qu'un arrêté du 16 août 2010 précise les formats d'étiquettes à respecter pour alerter le public de la présence de défibrillateurs. Ces normes ne sont pas toujours respectées. Un lien d'information vis-à-vis du public est nécessaire, ainsi que vis-à-vis des industriels pour que ces affichages soient respectés et que le recensement puisse être fait par les fournisseurs et distributeurs. D'autre part, l'arrêté du 31 août 2012 mentionne également un formulaire à remplir par les services de secours qui interviennent sur le lieu, afin de créer un fichier national identifiant les lieux d'implantation des DAE.

Nicolas THEVENET répond que si ce texte prévoit des recommandations en lien avec les lieux d'implantation, il conviendra de les rappeler aux exploitants.

Benyounes BELHANINI considère que l'on ne peut pas assimiler les DAE aux extincteurs, dans la mesure où les premiers relèvent de la classe II b, avec une obligation de maintenance.

Il se demande si en réduisant le nombre d'exploitants grand public, on ne réduirait pas le nombre de responsables de lieu d'implantation. Il suggère en ce sens que la région ou le département soient responsables.

Joël ANCELLIN objecte que si les structures publiques sont faciles à identifier, ce n'est pas le cas de la multitude d'exploitants privés.

Yves CHANCERELLE ajoute que l'idée d'une centralisation du nombre d'exploitants et d'une responsabilité des collectivités territoriales risque de faire diminuer le nombre d'appareils. En effet, comme il n'y a pas d'obligation de se doter d'un DAE, ces structures publiques ne vont pas vouloir les financer. Il estime par ailleurs qu'il est essentiel de sensibiliser l'acheteur sur ses responsabilités de maintenance et sur le bon fonctionnement de l'appareil.

Didier CUGY explique l'analogie qu'il a faite entre le DAE et l'extincteur par le fait que toute personne, même non médecin, est habilitée à utiliser le DAE. Il suggère qu'il est peut être nécessaire de créer une classe spéciale pour ce dispositif ou de modifier la réglementation.

Marion BERTHON comprend que cette campagne de communication s'adresse à des personnes publiques et privées sur des questions de maintenance et de contrôle. Pour éviter une mauvaise utilisation, elle demande si le rôle de l'ANSM n'est pas également de communiquer vers les non professionnels de santé sur les conditions d'utilisation.

Nicolas THEVENET répond qu'a priori, les fabricants cherchent à minimiser au maximum les risques d'utilisation et donc l'intervention humaine. Il ajoute qu'il examinera dans le projet de recommandations au paragraphe « *formation à l'utilisation de l'appareil* » la possibilité de rappeler aux exploitants les actes à réaliser au-delà du DAE (massage cardiaque, bouche-à-bouche...), mais qu'il ne s'agit pas de l'objet initial de ces recommandations, qui sont axées sur la prise en charge du produit (et non celle du patient).

Noël AMOUROUX ajoute que si la personne n'est pas en fibrillation ventriculaire, l'appareil ne délivre pas de choc. Par ailleurs, il rappelle que l'utilisation du DAE fait partie de la formation de sauveteur secouriste du travail (SST) et que le DAE est présenté aux élèves dès la 3<sup>ème</sup>.

Serge BOARINI demande qui est pénalement responsable en cas de dysfonctionnement de l'appareil.

Yves CHANCERELLE répond que c'est le fabricant dans le cas qu'il a cité, en raison d'un défaut logiciel.

Serge BOARINI estime que ce dispositif, qui est censé créer un sentiment de sécurité, révèle un certain désordre social. On ne sait pas où il est situé, ni qui en est responsable. Il se demande si, au regard des bénéfices attendus et des risques encourus, un intérêt autre que commercial est en jeu. Par ailleurs, il lui semble que la gestion de la fin de vie de l'appareil doit être prévue.

Nicolas THEVENET rappelle qu'auparavant, les DAE ne pouvaient être utilisés que par des professionnels de santé. Le débat national s'est organisé lorsque le grand public a pu y avoir accès. Sur la notion de responsabilité, c'est au juge de la déterminer. En revanche, il reconnaît que la traçabilité n'est pas fonctionnelle aujourd'hui. Le développement des règlements européens donnera des obligations aux distributeurs, les derniers acteurs à fournir le produit à l'exploitant, qui devront se mettre en lien avec le fabricant pour disposer d'information. Cette action ne pourra être mise en place que lorsque les règlements européens auront été validés.

Pierre KOUAM suggère, sous le paragraphe « *contrôle de l'appareil* » du document qui accompagne la note, d'ajouter « *fournisseur* » à la suite de « *revendeur* ».

Jean-Claude GHISLAIN précise que de nombreuses études ont démontré l'intérêt du déploiement des DAE dans la prise en charge des accidents cardiaques.

Catherine DUMARTIN estime que les fabricants doivent être parties prenantes avant même la diffusion de ces recommandations, afin de vérifier l'effectivité de leur mise en place. Elle s'enquiert des expériences des pays étrangers en matière de diffusion des DAE.

Pascal DI DONATO explique que l'objectif de l'ANSM est d'éclairer les utilisateurs et les exploitants sur leurs obligations actuelles, dont celle de maintenance (Code de la santé publique). Dans la mesure où les exploitants et les acheteurs n'ont pas tous la même perception de cette obligation de maintenance, l'ANSM souhaite publier des recommandations. Par ailleurs, il ne sait pas si les autres pays européens ont développé un texte similaire.

Jean-Claude GHISLAIN confirme que c'est pour cette raison que l'ANSM a choisi de présenter la problématique à la Commission à ce stade. D'autres étapes de réflexion vont suivre, avant de conclure sur ce texte. L'ANSM reviendra de nouveau devant la Commission avec un texte finalisé.

Marion BERTHON estime que si les particuliers ont une obligation de maintenance, il serait préférable de l'indiquer dans les recommandations plutôt que d'utiliser les termes : « *il est important que des maintenances soient réalisées* ».

Vincent HARDIN demande si la liste des dispositifs soumis à obligation de maintenance ne devait pas être établie.

Nicolas THEVENET répond que le texte présente des classes de produits où des produits explicitement. Sur le site internet, tous les dispositifs de classe II b et III sont identifiables par les communications des industriels. Il est difficile de déterminer une classe pour un produit qui varie selon ses finalités médicales et qui conditionne sa maintenance. Pour cette raison, l'ANSM n'a pas établi la liste des catégories de produits, mais a explicité ce qu'étaient ces produits au travers des communications de dispositifs de classe II b et III. Cette liste est quasiment exhaustive pour les produits mis sur le marché.

Jean-Claude GHISLAIN ajoute que le débat européen relatif à l'étiquetage est récurrent et que la question d'indiquer ou non la classe de dispositif sur l'étiquette est régulièrement posée. Certains pays y sont fortement opposés, d'autres y sont favorables. Concernant la notion de responsabilité des particuliers, rappeler la nécessité d'une maintenance pour jouir du plein bénéfice d'un appareil est différent de rendre responsable le propriétaire en cas de dysfonctionnement.

Joël ANCELLIN propose de conclure le débat et rappelle les différents points évoqués :

- Les problèmes liés à la traçabilité des acheteurs et des lieux d'implantation,
- La sauvegarde des données stockées par les appareils,
- Le rappel des obligations de maintenance,
- La nécessité d'examiner ce qui peut exister dans d'autres domaines (Ministère de la Santé, travaux associatifs...)
- La question de la gestion de fin de vie des appareils

Nicolas THEVENET indique que les fabricants de dispositifs médicaux ont les mêmes obligations en la matière que pour les autres DM. Un rappel sera fait.

Didier CUGY estime que les sujets évoqués nécessitent que les recommandations soient refondues et enrichies au regard de la population à qui elles s'adressent. Les DAE ne concernent plus le seul domaine médical, mais plus largement le grand public. Les politiques de diffusion de connaissances auprès des établissements scolaires sont fondamentales.

Nicolas THEVENET explique que l'objectif de l'ANSM est de s'adresser à des non spécialistes du domaine. Le document n'est pas définitif et sera étoffé en tenant compte des remarques de la Commission. S'il est trop volumineux, il ne sera pas lu par les exploitants, qui sont la cible. Le document pourra être dissocié sous la forme d'un flyer et d'un document plus exhaustif.

Serge BOARINI ajoute qu'à l'avenir, certains appareils amenés à intervenir dans le grand public seront à l'interface entre le monde de la santé et celui des particuliers.

Jean-Claude GHISLAIN répond que les autotests représentent une catégorie particulière dans la directive des diagnostics in vitro. Ils sont par nature conçus pour un usage par le public. La directive relative aux autres dispositifs médicaux n'identifie pas de catégorie spécifique pour les produits destinés à un usage par des non professionnels. Ceci sera probablement pris en compte dans le nouveau règlement.

Didier CUGY estime que la Commission peut rendre un avis défavorable à la publication des recommandations en l'état et un avis favorable à la poursuite du projet.

Serge BOARINI propose une abstention motivée, au regard du travail réalisé.

Yves CHANCERELLE rappelle qu'il s'agit d'un projet de recommandations destinées aux exploitants. Le document doit être synthétique, clair et utilisable.

Aucun membre ne demandant le vote à bulletin secret, le président met aux voix.

La Commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits de santé, après en avoir délibéré, rend, par 12 voix pour et 1 abstention<sup>3</sup>, un avis favorable à la publication de recommandations de l'ANSM à destination des exploitants grand public de défibrillateurs automatisés externes concernant la gestion de ces appareils, sous réserve notamment des remarques suivantes :

- traiter de la question de la traçabilité des acheteurs et des lieux dans lesquels ils implantent les appareils en faisant notamment un lien avec les textes réglementaires publiés sur le site internet du ministère chargé de la santé ;
- traiter de la question de la sauvegarde des données recueillies par les appareils (fichiers log) ;
- sensibiliser les exploitants sur leurs obligations de maintenance ;
- prévoir la question de la gestion de la fin de vie des appareils.

La version finale des recommandations sera présentée pour information à la Commission

### **3.1.2 Dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et pédiatrie et stérilisés à l'oxyde d'éthylène (OE) : Plan d'actions de l'ANSM (Pour discussion)**

#### Contexte, objectifs et démarches

Un évaluateur indique que l'ANSM a réalisé en 2012 un contrôle du marché portant sur les biberons, tétines et téterelles à usage unique stérilisés à l'oxyde d'éthylène (OE) et mis sur le marché en tant que dispositifs médicaux (DM). Ce contrôle portait notamment sur la procédure de validation, par les fabricants, de la méthode de stérilisation et sur le niveau de résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène pour ces dispositifs. L'Agence a réalisé des dosages sur des produits prélevés dans les établissements de santé. En avril 2012, la direction générale de la santé (DGS) a émis des recommandations sur leur usage et l'Agence a publié une note destinée aux fabricants, portant notamment sur la procédure de libération des produits.

#### Utilisation de l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation

Le ministère de la santé a ensuite sollicité l'ANSM pour évaluer le rapport bénéfice/risque des DM stérilisés à l'OE utilisés pour la nutrition entérale dans les services de pédiatrie et de néonatalogie et identifier les alternatives envisageables à ces DM susceptibles d'exposer les nouveau-nés et les nourrissons à des résidus d'OE.

L'ANSM a réalisé une enquête auprès du Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM) et de trois services de néonatalogie afin de faire un bilan de l'utilisation de l'OE comme méthode de stérilisation pour les DM utilisés en néonatalogie et pédiatrie. Il en est ressorti que 85 % des DM à usage unique utilisés dans les services de néonatalogie sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène. D'autres sont stérilisés par irradiation ou vapeur.

#### Réglementation et norme

La norme relative aux résidus de stérilisation à l'OE étant en cours de révision, l'ANSM a souhaité suivre le processus afin de s'assurer que les modifications souhaitées soient intégrées.

Elle rappelle que selon les Exigences Essentielles 7.5 (EE) de la directive 93/42/CEE, «*Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif. Une attention particulière doit être accordée aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction [...].*»

Pour respecter ces exigences, le fabricant qui utilise l'OE - carcinogène et mutagène de classe 1B - comme agent stérilisant, a la possibilité de mettre en application la norme NF EN ISO 10993-7 relative aux résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène. L'application de cette norme confère une présomption de conformité à l'EE 7.5. Son annexe précise toutefois «*qu'il convient de réduire l'exposition à une substance carcinogène génotoxique à des niveaux les plus bas possibles* ». La norme précise également «*qu'il est important de s'assurer que les niveaux de résidus d'oxyde d'éthylène (...) présentent un minimum de risque pour le patient lors d'une stérilisation normale du produit. Par conséquent, il est important d'envisager l'utilisation de matériaux et procédés de stérilisation alternatifs pendant le développement et la conception du produit* ».

En fonction de la durée d'exposition (<24h, entre 24h et 30j et >30j), la norme définit les limites admissibles d'exposition aux résidus d'OE (respectivement 4 mg/j, 2 mg/j en moyenne et 0,1 mg/j en moyenne). La norme indique ces limites d'exposition sans faire référence aux patients concernés et renvoie à une annexe pour le détail du calcul de l'exposition tolérable. Les limites données dans la norme correspondent à un adulte de

<sup>3</sup> 12 voix pour : Noël AMOUROUX, Joël ANCELLIN, Benyounes BELHANINI, Marion BERTHON, Serge BOARINI, Didier CUGY, Catherine DUMARTIN, Vincent HARDIN, Pierre KOUAM, Amédée MULLER, Alain-Claude ROUDOT et Marie WELSCH ; 1 abstention : Yves CHANCERELLE

70 kg et non à un nouveau-né. Par ailleurs, la norme précise aussi qu'il faut tenir compte de la concomitance d'utilisation de plusieurs DM stérilisés à l'OE sur un même patient et abaisser les limites d'exposition en conséquence. Elle donne la valeur par défaut du facteur de concomitance qui correspond à l'utilisation de 5 DM simultanément. La stérilisation peut faire apparaître d'autres résidus, tels que le 2-chloroéthanol, pour lequel des limites d'exposition tolérables sont également précisées.

#### Sondes de nutrition entérale : contrôle du marché

Le marché des sondes de nutrition entérale a été contrôlé d'avril à décembre 2013 : dosage des résidus en laboratoire et questionnaire fabricants sur la mise en œuvre de la norme.

Premièrement, 11 fabricants ont été sollicités et 24 sondes de nutrition entérale sélectionnées. Le référentiel utilisé correspond à celui préconisé par la norme. La méthode prévoit la congélation à  $-20^{\circ}\text{C}$  des échantillons prélevés directement, après la période de désorption contrôlée. Les dosages ont permis de rechercher les résidus d'oxyde d'éthylène et de 2-chloroéthanol. Sur le graphique, le dosage de certaines sondes a été mis à  $0\ \mu\text{g}$  (inférieur à la limite de quantification du système de mesure) car elles ont été fournies non congelées. Parmi les autres sondes, on constate une grande variabilité dans les dosages de résidus, qui vont de quelques microgrammes à  $765\ \mu\text{g}$ . Cette variabilité signifie qu'une marge de progression existe. Les dosages ont été réalisés sur la partie tube et sur la partie raccord, dont la contribution est importante pour la plupart des sondes.

L'ANSM a donc été amenée à attirer l'attention des fabricants sur l'importance du choix des matériaux au regard de leur comportement d'absorption et de désorption de l'oxyde d'éthylène et de la partie du DM choisie comme référence pour déterminer les paramètres de la période d'aération. Un pic de dosage est constaté immédiatement après la libération, suivi d'une décroissance.

La norme impose aux fabricants qu'ils fixent un seuil de libération : 8 des 11 sollicités ont choisi une limite à 4 mg et 3 une limite à 0,1 mg pour l'OE. Le respect de ce seuil à l'issue de la stérilisation n'a pas pu être déterminé pour 8 sondes sur les 24 testées, dans la mesure où les résidus dosés dans certaines sondes allaient au-delà de la limite supérieure du système de mesure du laboratoire de l'ANSM ou bien parce que le délai stérilisation-dosage est trop grand. Ces seuils étaient respectés pour 11 sondes sur 24, mais non respectés pour 5 sur 24. Les fabricants qui dépassent leur seuil de libération plus contraignant, car ayant choisi des limites adaptées au poids du patient, présentent des taux résiduels supérieurs à certains fabricants conformes à leur seuil, mais défini pour un adulte.

Deuxièmement, l'ANSM a soumis aux fabricants un questionnaire sur la manière dont ils respectent la norme. Tous utilisent l'oxyde d'éthylène pour la stérilisation de ce type de dispositifs. 5 d'entre eux ont toutefois envisagé une alternative durant le développement du produit. 4 étudient actuellement une alternative. Le choix de l'OE en tant qu'agent stérilisant est lié à la compatibilité du matériau, au coût et à une pratique historique.

Tous revendiquent la conformité et l'application de la norme ISO 10993-7. Malgré cela, seulement 3 libèrent les dispositifs en se fixant une limite de résidus d'OE correspondant à un nouveau-né de 2 kg. Les autres se sont basés sur un adulte de 70 Kg.

#### Lecture de la norme ISO 10993-7 appliquée aux DM utilisés en néonatalogie

L'ANSM a considéré le cas d'un nouveau-né prématuré de 1 kg soumis à une alimentation entérale fractionnée pendant quelques semaines. Quelle que soit la durée d'exposition au DM, la dose d'OE reçue durant les premières 24h ne doit pas dépasser  $60\ \mu\text{g}$  (versus 4 mg pour un patient de 70 kg). En effet, compte tenu de la masse du patient et d'un facteur de concomitance à sa valeur par défaut, le seuil maximal fixé pour un nouveau-né passe à  $60\ \mu\text{g}$  par DM.

Concernant la concomitance, le prématuré peut être en contact avec 24 DM liés à la procédure de nutrition sur 24 heures. Il peut aussi être en contact avec d'autres DM stérilisés à l'OE tels qu'une perfusion, des dispositifs assurant la fonction respiratoire, des pansements... Ainsi, l'ANSM considère que le facteur d'utilisation concomitante donné par défaut dans la norme (0,2), correspondant à l'utilisation simultanée de 5 DM, n'est pas pertinent.

Les résultats des dosages d'OE montrent que 75 % des sondes testées se trouvent au-dessus du seuil de  $60\ \mu\text{g}$  d'OE donné par la norme dans le cas d'un nouveau-né de 1kg.

L'ANSM insiste sur le fait que le processus de stérilisation doit être réfléchi au moment de la conception du DM et les alternatives examinées. La stérilisation à l'OE est à considérer en dernier ressort. Si elle est retenue, l'objectif doit être de chercher à obtenir le minimum de résidus. Le calcul des seuils doit à minima prendre en compte la masse corporelle du patient et le facteur de concomitance.

Les fabricants ayant une application très variable de la norme, l'ANSM souhaite voir la norme révisée afin de faire préciser les aspects cités pour la population cible des prématurés et avoir une application adaptée et harmonisée de la norme.

## Conclusions

L'évaluateur explique que l'ANSM préconise une meilleure application de la norme : La technique de stérilisation à l'oxyde d'éthylène doit être considérée en dernier recours et dans la mesure où les autres techniques ont été examinées et les autres alternatives considérées, ce qui signifie lors de la conception un choix de matériau supportant d'autres méthodes de stérilisation. Si l'oxyde d'éthylène est choisi comme agent stérilisant, le fabricant doit prendre en compte, dans le calcul des seuils, la masse corporelle de la population cible et la concomitance potentielle. L'objectif recherché est de minimiser autant que possible les résidus, en optimisant les paramètres de stérilisation, en favorisant la désorption dans la période d'aération, en allongeant la période d'aération par exemple. Ensuite, les recommandations envisagées par l'Agence portent sur un étiquetage adapté mentionnant la population cible en fonction du seuil défini par le fabricant ou précisant des contre-indications. Les fabricants sont aussi incités à développer des techniques ou des matériaux alternatifs.

Nicolas THEVENET précise que ce sujet est présenté à la Commission pour discussion à ce stade et qu'il fera par la suite l'objet d'un avis.

Il indique par ailleurs que l'ANSM a réuni la veille les fabricants de sondes de nutrition entérale et les opérateurs dont la fonction est de stériliser ces produits pour le compte des premiers. Ils n'ont pas remis en cause la lecture de la norme réalisée par l'ANSM ni les analyses qu'elle a menées et ont constaté que les seuils préconisés et devant être retenus, ne sont pas ceux effectivement appliqués. Ils ont souhaité que la démarche entreprise par l'ANSM se fasse dans le cadre d'une démarche européenne (marquage CE).

Jean-Claude GHISLAIN précise que l'Exigence Essentielle de minimisation du risque d'exposition à différentes substances toxiques a été précisément explicitée lors de la révision de la directive en 2007, entrée en vigueur en mars 2010. L'ANSM est donc dans une situation de contrôle d'application de la réglementation et de l'effet qu'elle produit ce qui explique que l'application de la norme mérite une intervention des autorités de régulation.

Vincent HARDIN suggère, compte tenu de la variabilité des populations concernées par ces dispositifs médicaux, de se diriger vers un étiquetage et des codes couleurs permettant aux équipes de faire rapidement la distinction.

Joël ANCELLIN demande si le degré de toxicité de l'oxyde d'éthylène est démontré et si les seuils sont « optimistes ou pessimistes ». Par ailleurs, il s'étonne de l'absence de développement d'alternatives de stérilisation et cite l'échec partiel de la stérilisation au gaz plasma.

Nicolas THEVENET répond que le calcul des seuils est basé sur une revue de la bibliographie scientifique lors de la rédaction de la norme. La remise en cause de ces seuils ne relève pas de la démarche actuelle de l'ANSM qui consistait à vérifier si la norme était appliquée. Or, ce n'est pas le cas alors que les fabricants la revendiquent. Il indique que concernant la question des alternatives, un des arguments des fabricants est qu'ils n'ont pas pu avoir accès à des matériaux permettant de supporter une irradiation avec des soudures de qualité. Un autre est le coût de développement de ces produits alternatifs pour des populations spécifiques et celui-ci sera porté par l'utilisateur/acheteur. La plupart des fabricants n'identifie pas ces enfants comme une population spécifique et retient les seuils prévus pour les adultes.

Marion BERTHON entend que des normes existent, mais ne sont pas appliquées, que des méthodes alternatives de stérilisation sans risque existent et que les arguments des industriels sont avant tout économiques. Elle considère que ces éléments ne sont pas recevables et estime nécessaire de mettre en place rapidement des mesures de précaution. Elle demande pour quelles raisons de tels produits sont conservés sur le marché et pourquoi les autres méthodes de stérilisation ne sont pas appliquées.

Nicolas THEVENET ajoute que concernant l'incapacité des fabricants à produire des DM avec des matériaux alternatifs, il ne sait pas, à ce stade, quelle en est la réalité, mais l'Agence a tout intérêt à ce que les matériaux alternatifs se développent, car l'OE est considéré comme toxique.

Concernant les alternatives de stérilisation, l'irradiation génère des comportements particuliers des matériaux et ce mode de stérilisation peut rendre incompatible l'usage des matériaux alternatifs.

Par ailleurs, il souhaite rappeler que les dosages des résidus d'OE ont été réalisés à la sortie de la chambre de désorption<sup>4</sup> ce qui ne correspond, en général, pas à l'utilisation du produit en situation réelle. Les industriels réalisent des tests biologiques sur leurs produits à la sortie de la chambre de désorption et les produits sont libérés plusieurs jours après (jusqu'à une semaine), lorsque les résultats de ces tests sont disponibles. Or, plus on s'éloigne du moment de la stérilisation, moins on trouve de résidus d'OE. Il existe en effet une désorption naturelle du produit. Le risque d'exposition est donc diminué grandement. Ce que l'ANSM précise est que ce délai<sup>5</sup> n'est pas suffisamment maîtrisé par l'industriel (temps de stockage<sup>6</sup>, transport et distribution) pour être pris en compte dans la désorption des résidus.

---

<sup>4</sup> Conformément à la norme.

<sup>5</sup> Ainsi que les conditions environnementales associées (température, humidité, ventilation..).

<sup>6</sup> avant/après lecture des résultats des tests microbiologiques.

Il est nécessaire d'éclaircir l'ensemble de ces étapes et que la norme soit respectée. Si les fabricants continuent à utiliser l'OE, une manière simple de réduire ce risque d'exposition est de définir des temps de désorption plus longs. Cette démarche a pour contrainte d'augmenter des volumes de stockage permettant à cette désorption de se faire, soit de manière maîtrisée dans des chambres dédiées, soit de manière naturelle lors du stockage. L'ANSM considère que cette solution est tout à fait réalisable et doit conduire les industriels à trouver des solutions sur les produits actuels.

Enfin, il tient à rappeler que la qualité de la stérilisation à l'OE de ces produits n'est pas remise en cause et que le bénéfice lié à la stérilité des produits n'est pas contesté.

Alain-Claude ROUDOT estime que les fabricants respectent la norme, qui ne donne qu'une limite de résidus et ne fait pas intervenir le poids du patient ni son exposition. Pour qu'elle soit adaptée aux différentes populations, Alain-Claude ROUDOT estime nécessaire de revenir à une exposition par individu. Dès lors que la norme sera exprimée en exposition, la norme sera applicable par tous. Le service de néonatalogie d'un hôpital qui souhaite utiliser ces dispositifs pourra vérifier ces derniers au regard du poids de l'enfant.

L'évaluateur rappelle que le détail du calcul est à disposition du fabricant afin qu'il détermine le seuil à respecter. S'il dispose d'informations complémentaires sur la population cible, il doit l'adapter.

Didier CUGY suggère qu'une date minimale d'utilisation soit exprimée, modulable en fonction du poids du patient. Le stock serait alors non plus géré par l'industriel, mais par l'hôpital ou les pharmaciens. Il alerte sur le risque du surcoût pour le consommateur.

Alain-Claude ROUDOT fait le parallèle avec les emballages en PET (polyéthylène téréphtalate) pour lesquels la norme impose d'attendre 24 à 48 heures avant utilisation. Or, en raison du problème de stockage par les fabricants, les bouteilles plastiques sont remplies immédiatement. Il pense que ce sera identique pour les DM.

Benyounes BELHANINI demande si le calcul des seuils est réalisé à la fin de la procédure de désorption, ou après les 7 jours de stockage. Il serait intéressant de savoir quel est le niveau d'oxyde d'éthylène au moment de la mise sur le marché.

L'évaluateur répond que les seuils sont déterminés pour la fin de la période d'aération contrôlée.

Nicolas THEVENET ajoute que le fabricant a la responsabilité de maîtriser les caractéristiques des produits et de minimiser les risques. Or, donner une date minimale d'utilisation du produit reviendrait à reporter la responsabilité sur l'utilisateur.

Par ailleurs, les fabricants ne peuvent pas ignorer qu'ils vendent des produits utilisés pour des prématurés et doivent intégrer cette information dans leur analyse de risque. Ils doivent retenir les seuils de la population la plus critique et donc du plus petit poids. S'ils veulent s'y soustraire, il est nécessaire de faire en sorte que leurs produits n'atteignent pas ce type de population (avec des logos identifiés par exemple). Il est à noter que 3 industriels ont identifié les enfants de moins de 2 kg comme population cible.

La notion de maîtrise des taux résiduels mérite d'être précisée et la norme doit évoluer à ce sujet, notamment sur la question de la concomitance.

Catherine DUMARTIN revient sur l'évaluation du bénéfice/risque. L'ANSM estime qu'il est nécessaire de protéger la population des nouveau-nés exposés aux DM stérilisés par l'oxyde d'éthylène, contre un risque ultérieur de toxicité ou de cancer qui devra être pris en charge par l'Assurance maladie. La question économique se pose donc à des échelles de temps différentes. Il est ainsi nécessaire d'identifier le problème de santé publique, le coût des mesures proposées (stockage, développement de nouveaux matériaux ou de nouveaux procédés de stérilisation) et le coût engendré par les problèmes de santé futurs. Si le coût de fabrication est augmenté, ce sera peut-être un moteur pour la recherche fondamentale qui peut entrer dans le programme de l'ANSM.

Alain-Claude ROUDOT rappelle que l'oxyde d'éthylène est un génotoxique qui doit être traité comme une substance sans seuil. L'objectif aujourd'hui étant de supprimer les produits génotoxiques, il pourrait être décidé qu'ils ne doivent plus être utilisés à échéance de 5 à 10 ans : dans ce cas, les industriels, qui l'utilisent par habitude, trouveront des alternatives. Concernant le coût, la stérilisation par l'OE vise à éviter un risque à court terme (infection). Or, si elle apporte un risque à long terme (chimique), le gain financier est nul.

Vincent HARDIN demande si les résidus d'oxyde d'éthylène ont été mesurés dans les circuits de ventilation dédiés aux services de néonatalogie.

Pierre KOUAM estime qu'en attendant que la norme soit modifiée, il faut chercher ce qui peut être facilement mis en œuvre par les utilisateurs et les fabricants : identifier, par une étiquette, les dates de stérilisation et retarder la date d'utilisation des produits pour les populations cibles de petit poids. Ces mesures ne semblent

pas coûteuses et n'occulent pas la nécessité d'encourager la R & D pour la mise en œuvre de solutions alternatives à 5 ou 10 ans.

Didier CUGY estime nécessaire d'informer les fabricants et personnels hospitaliers de l'existence du risque et du besoin de rétention de ces produits.

Nicolas THEVENET rappelle que l'ANSM adopte une approche de sécurité et vise à faire respecter la norme revendiquée par les industriels le plus rapidement possible. Ces derniers ont semblé convenir de la lecture que l'ANSM en avait faite. Il faut donc faire appliquer dès à présent cette norme et faire des recommandations aux fabricants, visibles également par les utilisateurs. La difficulté est de mesurer le temps de désorption tout en permettant aux produits d'arriver dans les services de soins. L'étiquetage pourrait apporter une notion d'indication ou de contre-indication selon la typologie des produits afin d'informer les utilisateurs. L'ANSM reviendra vers la Commission avec des recommandations pour avis.

L'aspect normatif dépend quant à lui d'un consensus international (norme ISO), qui peut être obtenu rapidement en s'impliquant beaucoup. Ensuite, il y a la phase d'implémentation par les industriels et c'est cela qui prend du temps puisqu'il faut aussi garantir la disponibilité des produits sur le marché.

Catherine DUMARTIN demande s'il est possible de retirer du marché les produits qui revendiquent la norme, mais qui n'y sont pas conformes.

Nicolas THEVENET répond par l'affirmative sur le principe. Il rappelle toutefois que les mesures sont faites sur un lot à un instant T. Si un industriel est non conforme à sa propre préconisation, l'ANSM a la capacité de prendre des mesures (retrait de lots par exemple) au cas par cas. La généralisation de cette démarche serait en revanche complexe sauf s'il est démontré des écarts permanents.

Yves CHANCERELLE craint que si l'ANSM indique à un industriel que le seuil de résidus doit être de 0,1 mg pour les prématurés, il décide de réserver l'usage de ses produits aux adultes et non plus aux nourrissons et nouveau-nés, ce qui peut entraîner des difficultés d'approvisionnement.

Il rejoint la proposition de Didier Cugy quant à une date minimale de début d'utilisation. En concertation avec les industriels, chacun pourrait mener une étude sur ses produits afin de déterminer le délai optimal après la date de stérilisation.

Il précise que les polymères utilisés actuellement supportent très mal les irradiations, qui les font prématurément vieillir. L'Agence a la possibilité d'influer sur les fabricants pour qu'ils proposent de nouveaux produits, pour lesquels elle pourra exiger que des études soient menées sur d'autres méthodes de stérilisation et qui conditionneront les AMM. Tout comme les médicaments, ces nouveaux produits devront faire la preuve qu'ils apportent quelque chose de plus par rapport à l'existant.

Jean-Claude GHISLAIN rappelle que les dispositifs médicaux sont régis par un autre cadre réglementaire que celui des médicaments. De ce fait, l'ANSM peut imposer des critères spécifiques au plan national s'ils sont déclarés au niveau européen, mais ne peut pas intervenir sur l'accès au marché. Les éléments soulevés au cours de la discussion permettent d'envisager des interventions à court terme et à un échelon européen. Il se déclare séduit par la notion transitoire de date minimale d'utilisation, qui pourrait intervenir sur la retenue des produits avant leur libération plutôt que dans le cadre d'un étiquetage.

Didier CUGY invite l'ANSM à ne pas perdre de vue la nécessité de changer de méthode de stérilisation.

Marie WELSCH s'enquiert de la position des autres Etats européens face à cette préoccupation.

Jean-Claude GHISLAIN répond que le sujet, né autour du dossier des biberons, n'avait pas soulevé un grand intérêt de la part des autres pays européens. La problématique de la stérilisation par l'oxyde d'éthylène est très « banalisée » et c'est la nouvelle approche autour de la minimisation de l'exposition de principe à toute substance toxique qui a fait entrer l'OE dans le débat. La France devra porter la problématique dans les groupes européens de surveillance des marchés et faire en sorte de clarifier la réglementation, dans la mesure où la norme n'est pas acceptable dans sa rédaction actuelle. L'enjeu est plus important que les seuls produits de nutrition entérale, qui sont le prolongement du dossier des biberons.

Benyounes BELHANINI souligne l'importance de l'incitation à de nouvelles alternatives techniques. L'oxyde d'éthylène a par exemple été remplacé par le peroxyde d'oxygène dans la stérilisation de certains dispositifs médicaux. Le problème vient du fait que plusieurs dispositifs sont utilisés sur un même patient.



### **3.1.3 Mammographie numérique : Bilan national de la remise en œuvre du contrôle qualité (Pour information) – sujet reporté**

Compte tenu de l'heure avancée, le président propose de reporter ce point.

#### **4. Questions diverses**

Joël ANCELLIN propose que les membres qui le souhaitent soumettent des thèmes dans les 15 prochains jours au Secrétariat en vue d'animer les prochaines séances.

*En l'absence de questions, le Président clôt la séance à 16 heures 53.*