

*Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé*



# RAPPORT ANNUEL 2010



**R**établir la confiance dans le médicament et dans le système de sécurité sanitaire associé et placer le patient au cœur des missions de l'Afssaps, tels sont les objectifs qui m'ont été assignés lorsque j'ai accepté de prendre la direction de l'Afssaps en février 2011.

Cible de nombreuses critiques dans la gestion du dossier Médiator®, l'Afssaps est en proie à une crise sans précédent. Elle a fait l'objet de plusieurs enquêtes administratives et missions d'information parlementaires, et a été placée au cœur d'une large concertation nationale sur la refonte du système de sécurité sanitaire des produits de santé – incluant le médicament et les dispositifs médicaux.

Je veux considérer cette période de remise en question et de réflexion en profondeur comme une opportunité d'améliorer et de rendre plus performant le service et la sécurité que nous devons garantir aux Français. C'est donc avec engagement, détermination et respect que je suis arrivé à l'Afssaps avec l'objectif de redonner de la fierté à un personnel qui n'a pas démérité et de regagner la confiance des professionnels de santé et du public.

Plusieurs chantiers sont ouverts. La priorité a été donnée au renforcement des obligations de transparence et à l'amélioration du dispositif de gestion des conflits d'intérêts, ce qui s'est déjà traduit par la rénovation des modalités de fonctionnement de la Commission d'AMM : ses débats sont valorisés, transparents et reposent sur une gestion rigoureuse des conflits d'intérêts, assurant que des opinions divergentes puissent s'exprimer.

L'Afssaps est une agence d'expertise. Pour assurer la qualité de son évaluation et de ses décisions, elle doit avant tout compter sur une expertise interne, forte et irréprochable. Nous allons donc renforcer et valoriser cette capacité au sein de l'Afssaps afin de réserver l'expertise externe à des questions précises. Les patients et les associations qui les représentent auront un rôle plus important dans l'évaluation des produits de santé. Des premières mesures sont envisagées pour les associer de façon plus systématique aux travaux de l'Afssaps.

L'Afssaps vient de lancer un programme de révision des médicaments autorisés avant 2005. Ce programme, fondé sur une réévaluation

périodique du rapport bénéfice/risque des médicaments à toutes les étapes de leur vie, sera étendu à l'ensemble des médicaments. Nous allons également travailler sur les conditions d'utilisation de certains médicaments hors AMM.

Nous sommes engagés dans un processus d'amélioration de l'information que nous diffusons. Nous devons mieux communiquer auprès du public et des malades, mais avant tout auprès des médecins prescripteurs, et plus spécialement des médecins généralistes, qui sont au contact direct des patients et qui doivent être tenus informés en temps réel des évolutions du profil de sécurité d'emploi d'un produit de santé. L'Agence doit aussi améliorer la qualité de l'information transmise aux pharmaciens qui représentent un relais essentiel des messages qu'elle souhaite transmettre.

Je souhaiterais que l'Afssaps agisse également en plus grande coordination avec les autres acteurs du système de santé sur la base de programmes de travail annuels concertés.

Enfin, nous avons lancé un profond chantier de réorganisation interne, qui vise une remise à plat des missions et activités exercées par l'Afssaps pour une meilleure efficacité et efficience de notre action dans l'objectif d'élever le niveau de sécurité sanitaire des produits de santé dans l'intérêt des patients.

Je tiens à remercier tout particulièrement Jean Marimbert et Fabienne Bartoli pour leur action et leur engagement pour l'Afssaps ainsi que les équipes qui ont, en dépit de cette période de forte déstabilisation, poursuivi leurs activités avec conviction, rigueur et régularité, comme en témoigne la diversité et la qualité de ce rapport d'activité.

Dominique Maraninchi

## Éclairage

4

2010, une fin d'année marquée par l'affaire Médiateur®

4

## Agence d'expertise et de régulation

7

Les missions de l'Afssaps

7

Organigramme

8

Le Conseil d'administration et le Conseil scientifique

9

La place de l'Afssaps dans le dispositif de santé publique

9

La déontologie de l'expertise et la collégialité

10

La transparence des décisions

10

La prise de décisions de sécurité sanitaire

12

Le bilan du projet d'établissement 2008-2010

13

## Activités 2010

15

L'Afssaps en quelques chiffres

15

L'encadrement de la sécurité d'emploi du médicament

19

L'encadrement de la sécurité d'emploi des produits biologiques

28

Le contrôle du marché du dispositif médical

37

L'encadrement de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques

44

L'anticipation des nouveaux besoins de santé publique

49

L'action de l'Afssaps en Europe et à l'international

63

L'information et la communication

72

La gestion des ressources

82

Le budget

86

Organigramme juillet 2011

87

## Indicateurs d'activité 2010

88

Consultables sur [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

## 2010, une fin d'année marquée par l'affaire Médiator®

En novembre 2009, l'Afssaps a retiré du marché le Médiator®, en raison d'une balance bénéfice/risque jugée défavorable, compte tenu de l'ensemble des données recueillies en cours d'année: risque de valvulopathie, données d'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2. Le dossier Médiator® a jeté le discrédit sur le paysage de la sécurité sanitaire français et amorcé une réflexion en profondeur pour sa rénovation.

En novembre 2010, à la suite de la conférence de presse de l'Afssaps exposant les résultats de l'étude qu'elle avait demandée à la Cnamts sur « benfluorex, valvulopathies et décès », Xavier Bertrand, ministre du Travail, de l'Emploi et de la Santé, a saisi l'Igas de deux enquêtes administratives, demandé la constitution d'un comité de suivi des personnes exposées au benfluorex et lancé une réflexion nationale au travers des médicaments.

### La mission d'enquête de l'Igas

Cette mission, présidée par Aquilino Morelle, a rendu un premier rapport d'enquête sur le Médiator®, le 15 janvier 2011. Outre la responsabilité première et directe du laboratoire Servier, le rapport établit des défaillances graves dans le fonctionnement du système du médicament. Le second volet de la mission Igas, consacré au fonctionnement de l'Afssaps et à l'évaluation du dispositif de surveillance des médicaments, a été rendu public en juin 2011.

### Les Assises du Médicament

Cette large concertation nationale, pilotée par Edouard Couty, sur le système de sécurité sanitaire réunit l'ensemble des parties prenantes autour de six groupes de travail:

- Groupe 1 : Améliorer les conditions d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM);
- Groupe 2 : Renforcer le système de surveillance des médicaments;
- Groupe 3 : Encadrer les prescriptions hors AMM;
- Groupe 4 : Développer l'information sur les produits de santé;
- Groupe 5 : Optimiser la gouvernance et clarifier les missions des organismes intervenant dans les produits de santé;
- Groupe 6 : Renforcer le contrôle et l'évaluation des dispositifs médicaux.

### Le comité de suivi des patients exposés au benfluorex

Installé en novembre 2010 sous le pilotage du Directeur général de la Santé, il réunit des représentants d'associations de patients, de professionnels de santé, des autorités sanitaires et des épidémiologistes afin de mettre en place toutes les mesures nécessaires à une bonne prise en charge des patients.

### Les missions d'information parlementaires

Trois missions d'information parlementaires ont été mises en place :

- à l'Assemblée nationale sur l'organisation de la pharmacovigilance, présidée par le député Gérard Bapt et dont le rapporteur est le député Jean-Pierre Door;
- au Sénat sur l'évaluation et le contrôle des médicaments, présidée par le sénateur François Autain et dont la rapporteur est la sénatrice Marie-Thérèse Hermange;
- à l'Assemblée nationale sur le système des agences de sécurité sanitaire, présidée par le député Yves Bur.

## ACTIONS DE L'AFSSAPS

- ▶ Mise en place d'une plateforme téléphonique en décembre 2010 pour répondre aux interrogations des patients. Depuis sa mise en service, la plateforme a reçu plus de 34 000 appels (décembre 2010-avril 2011).
- ▶ Constitution d'un groupe d'action et d'information sur le suivi des personnes exposées au benfluorex. Ce groupe est chargé de décliner les décisions du Comité de suivi ministériel auprès des intervenants de l'Agence et de ses interlocuteurs directs, de centraliser l'information sur le recueil des cas (patients et médecins), d'élaborer des recommandations destinées aux médecins et aux patients. Il fait appel dans sa composition à des intervenants Afssaps mais aussi à des représentants d'associations de patients.
- ▶ Mobilisation des associations de patients exposés au benfluorex pour faire remonter les fiches de déclarations d'effets indésirables qu'elles-mêmes avaient reçues de patients. Depuis novembre 2010, plus de 1 000 fiches ont été collectées.
- ▶ Sollicitation des cardiologues. En complément, des mesures spécifiques pour fournir les recommandations les plus adaptées à la prise en charge des patients exposés au benfluorex, les cardiologues ont été mobilisés en décembre 2010 pour recueillir et transmettre toutes les informations permettant de mieux caractériser le risque de fuite valvulaire à partir des échographies cardiaques réalisées sur leurs patients. 2 576 dossiers ont été transmis à l'Afssaps. Leur analyse est en cours.
- ▶ Lancement d'une étude, confiée à l'Inserm, de suivi du potentiel évolutif des fuites valvulaires chez des patients exposés au benfluorex incluant 1 000 patients. L'étude est lancée depuis le printemps 2011 à partir de données recueillies auprès de soixante centres d'échographies.



## Les missions de l'Afssaps

L'Afssaps a été créée par la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998, relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Mise en place en 1999, elle a succédé à l'Agence du médicament. Il s'agit d'une agence investie d'une mission de sécurité sanitaire fondée à la fois sur le regroupement, sous une compétence unique, des produits de santé et d'hygiène corporelle destinés à l'homme et sur le rapprochement des quatre métiers – évaluation sur dossiers, contrôle en laboratoire, inspection sur le terrain, information – dont la complémentarité vise à répondre au mieux aux exigences de sécurité sanitaire.

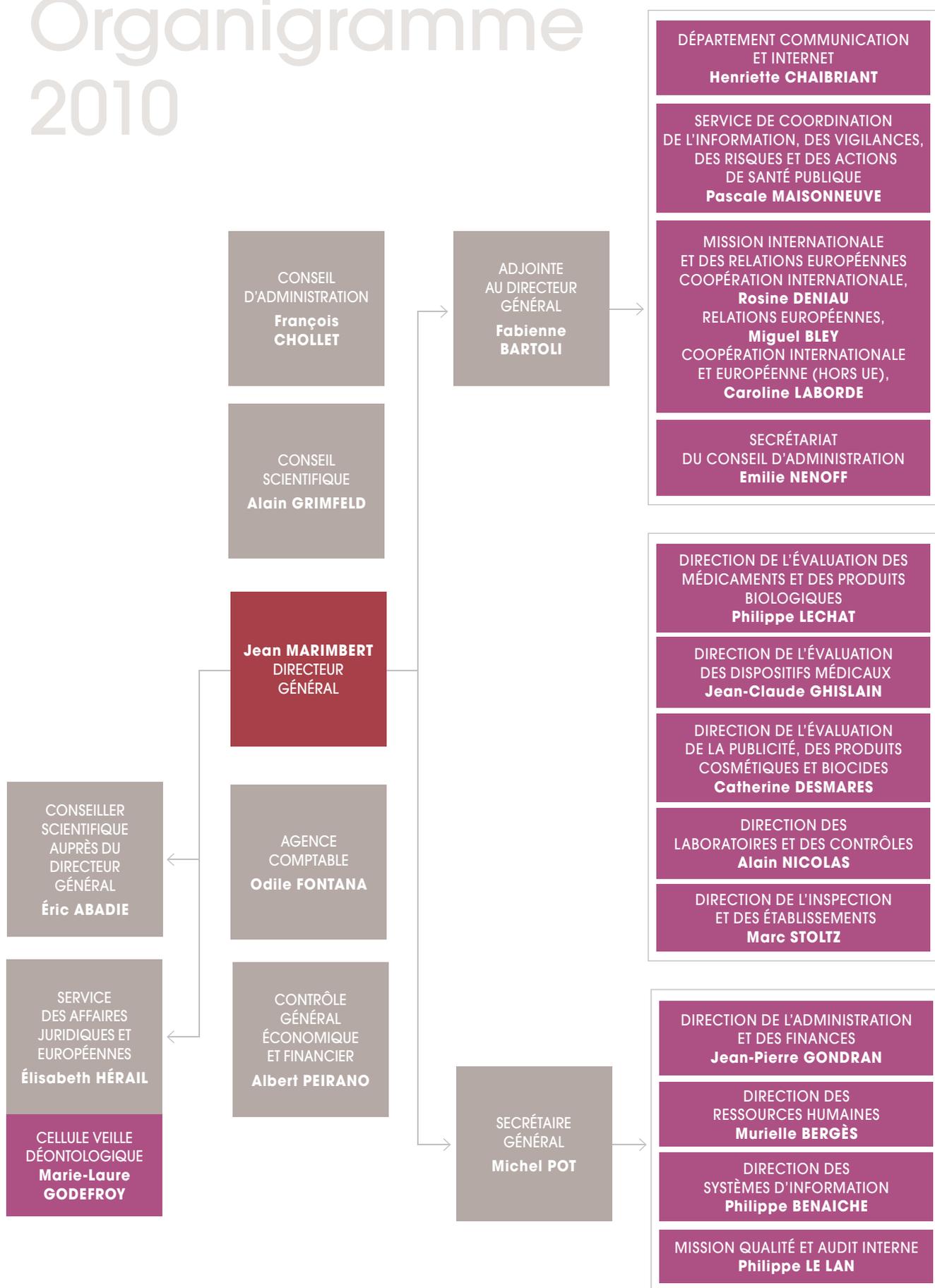
Le Directeur général de l'Afssaps exerce ses missions au nom de l'État au titre d'un pouvoir qui lui est délégué par l'autorité ministérielle.

En 2010, le budget de l'Afssaps s'élevait à 117,7 millions d'euros, et le nombre de personnes employées à 980 emplois, en équivalent temps plein. Pour remplir ses missions, l'Afssaps fait également appel à un réseau de 2000 experts externes, dont 1 500 interviennent dans des commissions et groupes de travail.

Lorsqu'un opérateur souhaite commercialiser un produit de santé, il doit s'assurer que son produit présente toutes les garanties de qualité et de sécurité d'emploi tout au long de sa vie, que ce soit avant la mise sur le marché s'il en est au stade du développement dans le cadre des essais de laboratoire ou des essais cliniques, et après dans les conditions réelles de prescription et d'utilisation du produit. Par ses missions, l'Afssaps veille à ce que les opérateurs assument cette responsabilité, sur la base des expertises qu'elle mène et des contrôles qu'elle conduit.

- Elle fixe les objectifs auxquels les opérateurs doivent répondre en s'appuyant sur la législation, la réglementation et les normes techniques en vigueur, et notamment les bonnes pratiques qu'elle peut elle-même édicter.
- Elle évalue la démonstration fournie par les opérateurs que les moyens mis en place répondent à ces objectifs et permettent de garantir au mieux la sécurité, la qualité et l'efficacité du produit, et contrôle ainsi l'activité pour le médicament, le dispositif médical ou le produit cosmétique.
- Elle suit les données susceptibles d'affecter le rapport bénéfice/risque des produits, qu'ils aient été ou non préalablement autorisés par elle.
- Elle contrôle les caractéristiques des produits de santé dans ses laboratoires.
- Elle inspecte sur le terrain les sites de fabrication, de distribution et d'essais.
- Elle exploite les données issues des signalements de défauts de qualité et de vigilances et prend les mesures correctives.
- Elle assure un retour d'information aux professionnels de santé et au public.

# Organigramme 2010



## Le Conseil d'administration et le Conseil scientifique

**Le Conseil d'administration** fixe les orientations de la politique générale de l'Afssaps. Il délibère sur son organisation et son règlement intérieur, se prononce sur le budget, le compte financier, les emprunts, les transactions financières, les subventions et les participations à des groupes d'intérêts publics. Il examine la politique immobilière de l'établissement, délibère sur certains dossiers relatifs à la gestion administrative et financière du personnel et se prononce sur le rapport d'activité. Présidé par François Chollet, le Conseil d'administration se compose de 9 membres de droit représentant l'État, 6 personnalités qualifiées et 3 représentants du personnel. En 2010, le Conseil d'administration s'est réuni à quatre reprises les 14 avril, 7 juillet, 20 octobre et 14 décembre.

**Le Conseil scientifique** assiste le Directeur général de l'Afssaps et son Président dans leurs fonctions. Il veille à la cohérence de la politique scientifique de l'Agence, et se prononce sur la pertinence de son programme annuel d'études, avec l'objectif d'émettre un avis général sur les orientations scientifiques majeures de l'Agence et sur les protocoles d'études susceptibles de bénéficier d'une subvention de l'Afssaps. Il statue également sur les orientations des programmes stratégiques des directions scientifiques et anime pour le personnel de l'Afssaps des conférences sur des thèmes de portée scientifique ou médicale générale. Présidé par Alain Grimfeld, le Conseil scientifique se compose de 12 membres de droit représentant l'État, 11 personnalités qualifiées choisies en raison de leur domaine de compétences et 5 représentants de l'Ordre des médecins, de l'Ordre des pharmaciens, de l'Inserm et du CNRS.

En 2010, les membres du Conseil scientifique ont été réunis cinq fois (le 17 février, le 7 avril, le 30 juin, le 13 octobre et le 8 décembre).

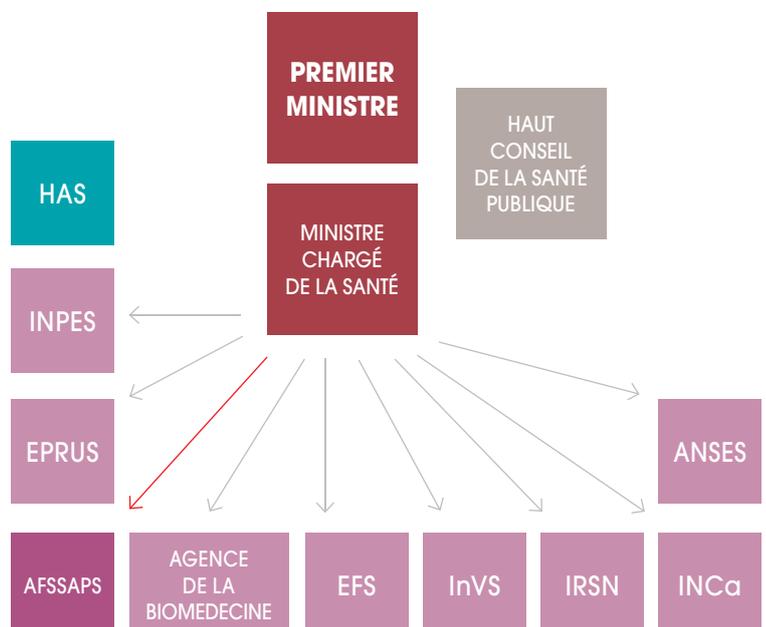
Dans le cadre des conférences du Conseil scientifique mises en place pour les équipes de l'Afssaps, trois thématiques ont été abordées : les accidents vasculaires cérébraux en janvier 2010, la grippe A en juin 2010 et le handicap sensoriel et auditif en septembre 2010.

## La place de l'Afssaps dans le dispositif de santé publique

L'Afssaps s'inscrit dans le dispositif de santé publique et met son expertise au service de la santé publique.

Dans ce cadre, elle agit sous tutelle de la Direction générale de la Santé et interagit avec les autres agences, organismes et opérateurs du champ sanitaire, InVS, HAS, ANSES, INPES, INCa, mais aussi EPRUS, ABM et EFS. Elle contribue aux programmes de santé publique, mène des actions de prévention et de lutte contre les menaces sanitaires émergentes, et participe, en tant que membre de droit, aux travaux du Haut Conseil de la Santé publique. L'Afssaps mène également des actions conjointes pour le contrôle et l'inspection des produits de santé (ARS et DGCCRF) dans le cadre des protocoles portant sur des champs de compétences partagés.

Dispositif de santé publique, anticiper, surveiller, alerter, agir, évaluer



## LA DÉONTOLOGIE DE L'EXPERTISE ET LA COLLÉGIALITÉ

Pour fonder et éclairer les décisions qu'elle prend chaque année, l'Afssaps s'appuie sur la compétence de ses équipes internes et sur un réseau d'environ 2 000 experts issus du monde de la santé et du soin, en qualité de membres de commissions et de groupes de travail ou d'experts extérieurs nommés sur liste auprès d'eux. Les instances collégiales siégeant auprès de l'Afssaps émettent des avis simples, consultatifs, qui ne lient pas l'Agence. Le Code de la santé publique précise les décisions pour lesquelles la consultation préalable d'une commission est obligatoire.

Le bilan annuel des déclarations d'intérêts des 2 000 experts, dont 1 500 membres des instances, ayant un mandat en cours en 2010, fait état de 1 777 déclarations d'intérêts. 88 % de ces déclarations datent de 2010 ou 2009.

Afin de faciliter l'utilisation du service de télédéclaration e-fides, une nouvelle fonctionnalité, opérationnelle depuis le 1<sup>er</sup> trimestre 2010, permet aux experts de recevoir automatiquement leurs codes d'accès au système. D'autres travaux sont en cours pour améliorer l'ergonomie du formulaire de télédéclaration des conflits d'intérêts.

En 2010, le Directeur général de l'Afssaps a accepté d'assurer le co-pilotage du projet de révision de la doctrine de l'Agence européenne du médicament (EMA) sur la prévention et la gestion des conflits d'intérêts. L'Afssaps a participé aux discussions et propositions sur le

renforcement des règles déontologiques adoptées à l'automne 2010 par le Conseil d'administration de l'agence européenne. Désormais, chaque État membre doit décliner, dans ses propres procédures nationales, les règles de nomination d'experts européens et de nomination d'experts dans les instances nationales. À certains égards, ces nouvelles dispositions sont plus strictes que la doctrine actuelle de l'Afssaps. Un renforcement des exigences d'indépendance des experts chargés de l'élaboration des recommandations de bonne pratique sur les médicaments a été initié en 2010, et conduira à revoir les modalités d'élaboration des recommandations.

En ce qui concerne la déontologie des agents de l'Afssaps, une procédure spécifique a été mise en place à compter du 2<sup>ème</sup> semestre 2010, lors de l'examen des candidatures, tenant compte des risques de conflits d'intérêts et des éventuelles incompatibilités de service en raison d'anciennes fonctions exercées dans le secteur privé.

## LA TRANSPARENCE DES DÉCISIONS

La démarche de transparence répond à l'attente de plus en plus forte des professionnels, des patients et de la société dans son ensemble pour comprendre dans quelles conditions et sur quelles bases sont évalués les bénéfices et les risques des produits, et en conséquence les décisions qui en découlent.

L'Afssaps s'est engagée dans cette démarche en devenant la première agence en Europe à publier au début

de l'année 2006 des comptes rendus de commissions, sans attendre la transposition formelle de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant le Code communautaire du médicament par la loi du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.

Ces deux articles (article 126<sup>ter</sup> de la directive et article 27 de la loi) prévoient que l'autorité compétente (Afssaps) « rende accessible au public son règlement interne et celui de ses comités, l'ordre du jour de ses réunions, les comptes

rendus de ses réunions, assortis des décisions prises, des détails des votes et des explications de vote, y compris les opinions minoritaires ».

Par ailleurs, l'Agence a choisi de s'engager dans cette démarche au-delà de son obligation législative portant sur les commissions relatives au médicament, en étendant progressivement la publication des comptes rendus à l'ensemble des commissions scientifiques placées auprès d'elle.

#### Publication des travaux des commissions

COMMISSION	COMPTES RENDUS PUBLIÉS EN 2010	CUMUL DEPUIS 2006
Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM)	14	91
Commission nationale de pharmacovigilance	7	30
Commission nationale des stupéfiants et psychotropes	4	13
Commission du contrôle de la publicité sur le médicament	10	44
Commission du contrôle de la publicité en faveur des Objets, Appareils et Méthodes	7	13
Commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	1	4
Commission nationale des dispositifs médicaux	3	10
Commission de cosmétologie	2	2
Commission nationale d'hémovigilance	0	3
Commission nationale de biovigilance	2	3
Commission nationale de thérapie génique et de thérapie cellulaire	7	7
Commission nationale de la Pharmacopée	1	6

## La prise de décisions de sécurité sanitaire

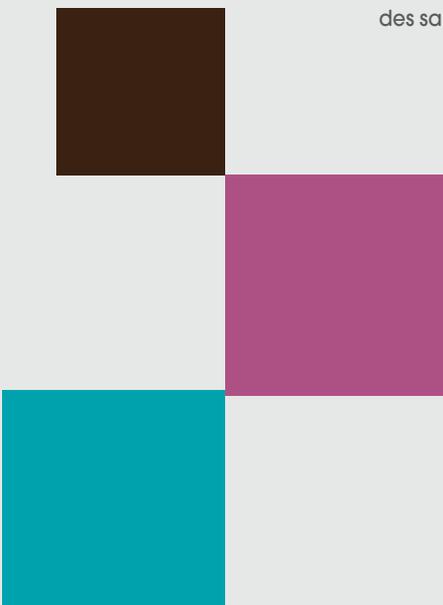
L'Afssaps prend chaque année un nombre élevé de décisions qui concernent une gamme étendue de produits de santé. Ces décisions s'appuient sur une expertise multidisciplinaire, à la fois scientifique et médicale. Elles sont le fruit d'une comparaison entre l'évaluation des risques pour la santé et les bénéfices attendus pour les patients. En cas de suspicion de danger pour la santé publique, le Directeur général de l'Afssaps est investi de pouvoirs de police sanitaire et peut prendre des mesures temporaires et des mesures définitives.

Pour les produits soumis à un régime d'autorisation, d'enregistrement ou de certification préalable (spécialités pharmaceutiques, médicaments homéopathiques, préparations de thérapie génique, préparations de thérapie cellulaire, tissus, préparations de thérapie cellulaire xénogénique, produits thérapeutiques annexes, produits sanguins labiles), les mesures de police sanitaire sont prévues par la réglementation propre à chaque produit. Lorsque ces produits sont mis sur le marché, mis en service ou utilisés en infraction aux dispositions législatives ou réglementaires, l'Afssaps peut prendre une mesure de suspension de toute activité jusqu'à la mise en conformité de ces produits avec la réglementation.

Pour les produits non soumis à un régime d'autorisation, d'enregistrement ou de certification préalable, la loi institue des mesures de police sanitaire. Ces mesures s'appliquent notamment aux préparations magistrales, officinales et hospitalières, aux matières premières à usage pharmaceutique, aux produits sanguins labiles, aux produits cosmétiques et de tatouage, aux dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, aux organes, au lait maternel...

L'Afssaps est habilitée à prendre des mesures complémentaires en vue de la protection de la santé publique : retrait du produit en tout lieu où il se trouve, destruction du produit si celle-ci constitue le seul moyen de faire cesser le danger, diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi. Ces mesures peuvent être limitées à certains lots de fabrication.

L'Afssaps prend également des décisions relatives aux opérateurs en charge de la conception, de la fabrication et de la distribution des produits de santé par le biais d'autorisations, d'agrément ou d'enregistrements et peut, si nécessaire, prendre des sanctions à l'encontre de ces opérateurs s'ils manquent à leurs obligations.



## LE BILAN DU PROJET D'ÉTABLISSEMENT 2008-2010

Avec son 1<sup>er</sup> Projet d'établissement conduit sur la période 2005-2007, l'Afssaps s'est engagée dans plusieurs chantiers majeurs et structurants : modernisation de la politique de ressources humaines et de la gestion financière, conception et engagement du premier plan de développement du système d'information, démarche anticipatrice et volontariste de transparence des processus d'évaluation, ouverture du dialogue avec des partenaires extérieurs comme les associations de patients, nouvelle stratégie d'information et de communication, première démarche d'accompagnement de l'innovation, instauration d'un nouveau système de management par la qualité...

Le 2<sup>ème</sup> Projet d'établissement 2008-2010 a prolongé cette dynamique. Ce 2<sup>ème</sup> exercice, préparé en 2007 dans un cadre élargi associant notamment les chefs de département à la conception du projet, tient par ailleurs compte des objectifs fixés dans le cadre du Contrat de performance que l'Afssaps a signé avec l'État en 2007.

La mise en œuvre du 2<sup>ème</sup> Projet d'établissement a conduit à la mise en place de 17 plans d'action.

Huit ont atteint les objectifs qui leur étaient assignés parmi lesquels cinq affichent des résultats visibles déjà assimilés aux missions pérennes de l'Afssaps. Il s'agit des plans d'actions axés sur l'accompagnement de l'innovation, les partenariats avec les professionnels de santé et les associations de patients, la qualité, le plan de développement des systèmes d'information et le dispositif d'information et de communication. Les trois autres, destinés à formaliser et encadrer des actions déjà menées mais insuffisamment structurées, ont aussi produit des recommandations mais doivent encore faire l'objet d'une valorisation et d'une appropriation, en vue d'être intégrées aux missions de l'Afssaps. Il s'agit des plans d'actions axés sur l'anticipation et la gestion de la crise, les partenariats institutionnels et la santé publique.

Six plans d'actions appellent un prolongement. Ces plans, qui pointent le plus souvent des activités nouvelles, concernent la stratégie européenne et internationale, la maîtrise des dépenses, le pilotage par objectifs et l'animation managériale, le développement des compétences internes et externes, la cohésion interne et la démarche d'éco-responsabilité.

Ces 14 plans d'actions sont tous porteurs d'améliorations à court et moyen termes et structurants pour le fonctionnement et les prestations de l'Agence.

Trois plans d'actions doivent être reconsidérés et trouver un nouveau cadre dans un futur Projet d'établissement. Il s'agit des plans sur la cohérence des décisions, la systématisation du processus de réexamen des activités et la prise en charge des demandes externes.

### SES CINQ AMBITIONS ÉTAIENT :

- Être garante de la sécurité sanitaire des produits par l'adaptation de ses compétences, la transparence et l'indépendance.
- Être performante, adaptable, ouverte à l'innovation thérapeutique et réactive dans sa réponse aux besoins des patients, de ses partenaires et du public.
- Être acteur majeur de santé publique en France et porteuse d'une vision responsable de service public.
- Être influente et rayonnante en Europe et sur la scène internationale.
- Être unie par une forte cohésion interne et par une volonté commune de développement individuel et collectif de ses agents.

Il a partiellement atteint ses objectifs et sera prolongé dans un 3<sup>ème</sup> Projet d'établissement dont la préparation a déjà été engagée.

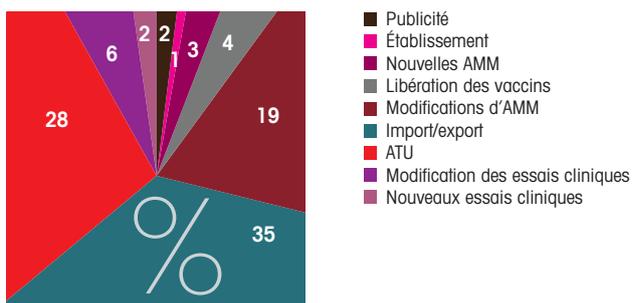
ACTED



## Quelques chiffres-clés d'activité

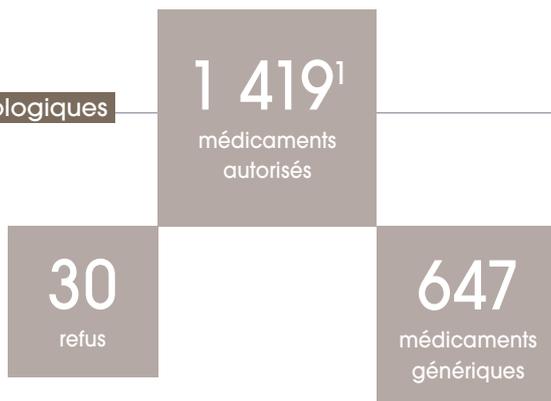
**81 950**  
décisions pour  
2010

Répartition par typologie des décisions de l'Afssaps



### Médicament et produits biologiques

#### Décisions sur AMM



### Dossiers évalués au niveau européen



<sup>1</sup> Exprimé en NL. Un NL correspond à un dossier. Plusieurs dossiers peuvent être évalués pour un même médicament. Exemple: forme sirop, forme comprimé, dosage.

### Surveillance des médicaments et des produits biologiques: nombre de signalements

Pharmacovigilance: 52 400

Erreurs médicamenteuses: 1 168

Hémovigilance: 9 783

Biovigilance: 184

Défauts de qualité: 1 332

### Essais cliniques: autorisation

Médicaments: 941 demandes initiales. 723 autorisations

Hors produits de santé: 561 demandes initiales. 541 autorisations

Produits de thérapie cellulaire: 22 demandes initiales

Produits de thérapie génique: 9 demandes initiales

Tissus: 4 demandes initiales

Produits sanguins labiles: 1 autorisation

Essais cliniques  
de médicaments:

**723**

autorisations

Pharmacovigilance

**31 780**

signalements transmis  
par les centres régionaux  
de pharmacovigilance  
(dont 18 364 graves)  
et 20 620 par les industriels

### Dispositif médical

Essais cliniques: 351 demandes d'autorisation. 316 autorisations

Contrôles de conformité: 177

■ dont 23 pour des nouveaux dispositifs

■ dont 26 aboutissant à des changements de statuts ou des reclassifications

### Surveillance des incidents et des risques d'incident

Matérovigilance:

**9 206**

Réactovigilance:

**1 369**

**Produit cosmétique**

Essais cliniques: **13** demandes, **4** autorisations

Dossiers d'évaluation du risque: **34**

Signalements de cosmétovigilance: **219**

Cosmétovigilance:

**219**

signalements

**Contrôle en laboratoire  
(Laboratoires à Saint-Denis, Lyon et Montpellier-Vendargues)**

Libération des lots de vaccins: **1 999** lots

Libération des lots de pools de plasma  
et de médicaments dérivés du sang: **1 121** lots

**Surveillance du marché français:  
Nombre de lots contrôlés**

Médicaments: **603** dont **36 %** en urgence

Dispositifs médicaux: **100** dont **33 %** en urgence

Produits cosmétiques: **161** échantillons dont **11 %** en urgence

Produits sanguins: **1 068**

Produits biologiques: **718** échantillons dont **61 %** en urgence

**1 999**

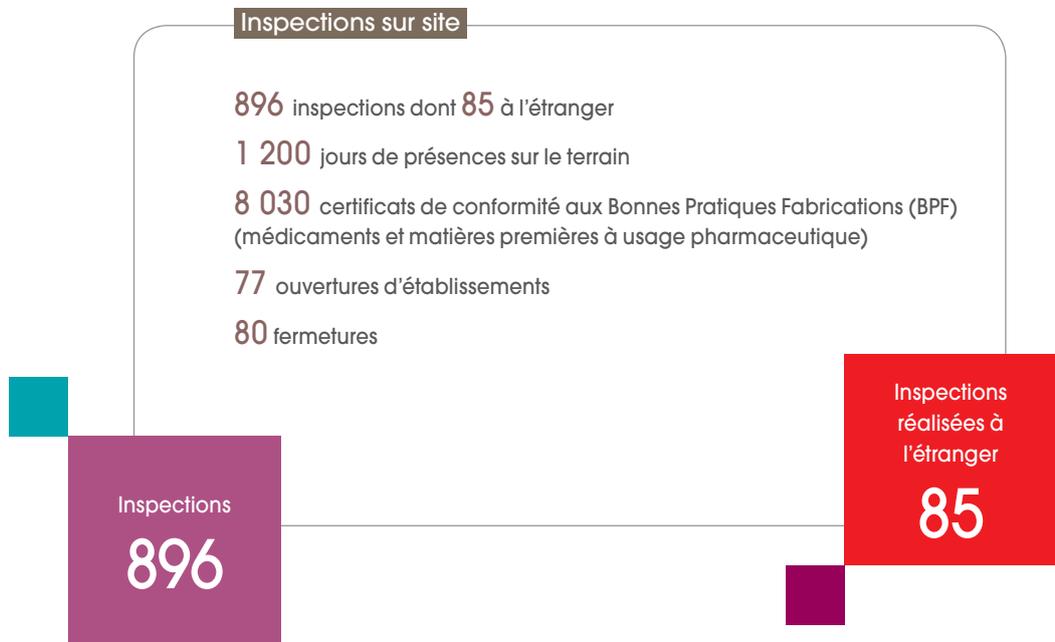
lots de vaccins  
libérés

Nombre de lots  
de produits  
sanguins contrôlés

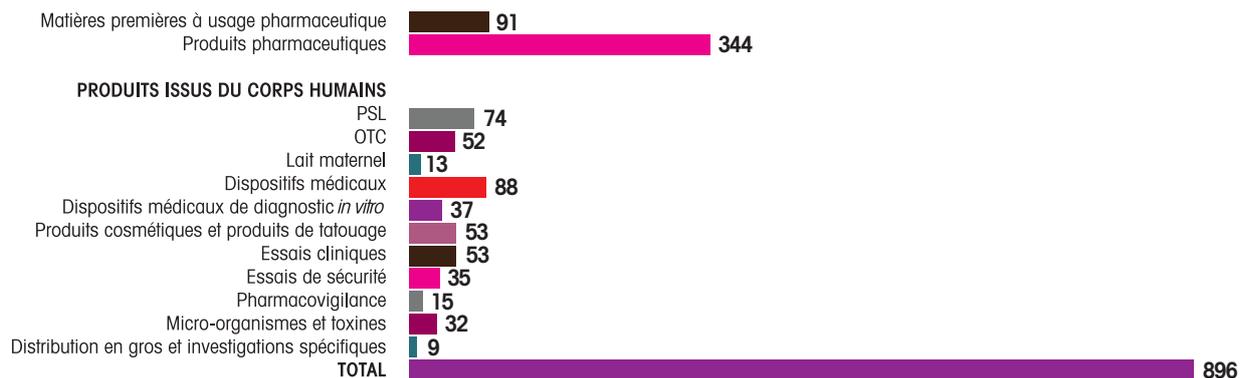
**1 068**

Échantillons  
de produits  
biologiques  
contrôlés

**718**



## Répartition des inspections par domaine



## L'encadrement de la sécurité d'emploi du médicament

### L'évaluation du rapport bénéfice/risque

Pour chaque nouveau médicament, l'Afssaps examine la revendication thérapeutique, les propositions d'indications de traitement et les posologies recommandées. Elle vérifie la qualité chimique, biologique ou microbiologique de la substance active et du produit fini, et évalue les effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence.

Pour apprécier l'ensemble de ces critères, l'Afssaps s'appuie sur la compétence de ses équipes scientifiques internes et sur un réseau d'experts externes réunis dans des commissions qui rendent des avis au Directeur général de l'Afssaps.

L'évaluation d'un médicament, au moment de son autorisation de mise sur le marché, se fonde sur les résultats des essais cliniques comparant le médicament à une ou plusieurs alternatives jugées cliniquement pertinentes dans le contexte des thérapeutiques disponibles. Mais les risques inhérents à un médicament au moment de son autorisation ne sont pas toujours connus car les essais cliniques font appel à une population restreinte. C'est pourquoi, à son arrivée sur le marché, le rapport bénéfice/risque continue à être étudié :

- au travers des données disponibles, au fur et à mesure de l'utilisation des médicaments dans leurs conditions réelles, de la disponibilité de nouvelles études cliniques ou pharmacoépidémiologiques, et des données pharmacologiques qui permettent de cerner de façon plus précise les bénéfices et les risques ;
- au travers de l'évolution du contexte thérapeutique, en particulier avec l'apparition de nouvelles options thérapeutiques.

La prise en compte de ces données explique que le rapport bénéfice/risque d'un médicament puisse lui-même évoluer en cours de vie.

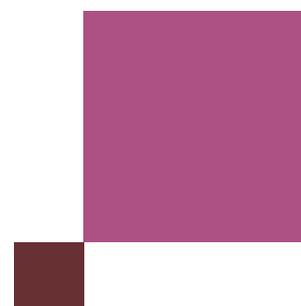
### Le contrôle en laboratoire

Le contrôle en laboratoire effectué par les équipes de l'Afssaps complète l'évaluation continue du rapport bénéfice/risque et apporte une expertise technique et scientifique sur la qualité des médicaments, leur sécurité d'emploi et leur activité (pharmacologique, biologique, toxique, etc.). Dans ce domaine, l'Afssaps exerce trois missions principales :

- la réalisation de contrôles en laboratoire ;
- le développement de méthodes alternatives de contrôle ;
- la contribution à l'élaboration des Pharmacopées française et européenne.

Ces activités se déroulent dans des contextes programmés, selon un plan de charge établi, ou dans des conditions d'urgence d'origines multiples (saisies, requêtes judiciaires, incidents et accidents). Les activités programmées correspondent, soit à des programmes annuels nationaux établis en interne en relation avec les autres directions de l'Agence ou en collaboration avec des partenaires externes

*« Le rapport bénéfice/risque d'un médicament continue à évoluer au cours de la vie du produit. »*



Pharmacovigilance

**31 780**signalements  
en provenance  
des CRPV**31**plans de gestion  
des risques

Pharmacovigilance

**20 620**signalements  
en provenance  
des entreprises  
pharmaceutiques

(DGCCRF, EPRUS), soit à des programmes européens de libération de lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, de surveillance de marché des médicaments en procédure centralisée et de reconnaissance mutuelle ou des programmes d'études collaboratives pilotés par la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (DEQM) pour l'établissement de substances de référence.

### L'inspection des sites

L'Afssaps inspecte les opérateurs, industriels ou institutionnels, qui exercent des activités de fabrication, d'importation ou de distribution des médicaments, qui mènent des essais cliniques ou non cliniques ou qui exercent des activités de pharmacovigilance, y compris au plan international.

L'Agence a également la possibilité de solliciter une inspection par les services de l'État (ARS, DGCCRF en particulier) selon des modalités de coopération, programmées ou ponctuelles. Ces inspections peuvent avoir un caractère préventif (par exemple dans le cadre de programmes périodiques ou thématiques) ou curatif (par exemple lors de l'évaluation d'un défaut qualité d'un produit de santé ou de fraudes sur des données). Ces inspections portent sur le contrôle du respect des dispositions législatives et réglementaires. Elle assure la gestion administrative des établissements intervenant dans les différentes étapes de fabrication et de distribution des médicaments. Elle évalue et traite tous les signalements portant sur les défauts de qualité des médicaments mis en évidence en France ou à l'étranger dès lors qu'ils sont commercialisés en France (1 332 pour 2010), puis procède au retrait de lots ou rappel de produits lorsque cela est nécessaire. Des retraits de lots ou de produits interviennent également à la suite de suspension ou de modification des conditions de mise sur le marché d'un médicament. Ce fut le cas en 2010 pour les spécialités Avandia®, Avandamet®, les mucolytiques, Ketum®, Sibutral®, et Parfenac® par exemple.

Au plan international, le métier d'inspection se réalise également au travers du renforcement des systèmes d'évaluation des bonnes pratiques, de l'harmonisation des pratiques d'inspection, des échanges d'information et de la mutualisation des moyens pour lutter efficacement contre la contrefaçon, la falsification et les détournements dans le circuit de distribution.

### Les verrous qui encadrent la sécurité d'emploi du médicament

L'Afssaps dispose de plusieurs outils qui permettent une prise en charge globale de la sécurité d'emploi des médicaments :

- la réévaluation d'une gamme thérapeutique, à l'image de ce qui a été fait en 2010 pour la prise en charge de la toux chez l'enfant de moins de 2 ans et les recommandations qui en ont découlé ;
- la pharmacovigilance pour les médicaments et l'addictovigilance pour les substances stupéfiants et psychotropes, qui reposent sur la déclaration par les professionnels de santé et les laboratoires de tous les effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. En 2010, 31 780 effets indésirables de pharmacovigilance en provenance des centres régionaux de pharmacovigilance et 20 620 en provenance

des entreprises pharmaceutiques ont été notifiés et analysés par l'Afssaps. À l'issue de l'évaluation des données de sécurité d'emploi, 49 médicaments (correspondant à 11 principes actifs) ont été retirés du marché, à titre provisoire ou définitif. Le potentiel de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné a été évalué dans 43 dossiers, portant à la fois sur des spécialités pharmaceutiques comportant des substances psychoactives mais aussi sur des produits illicites consommés dans un cadre festif comme des plantes ou des drogues de synthèse;

- le guichet des déclarations d'erreurs ou risques d'erreur médicamenteuse, dues à des confusions sur la dénomination ou la présentation de l'étiquetage, des défauts de conception ou d'information sur le conditionnement: 1 168 signalements ont été reçus et analysés en 2010;
- le guichet unique de déclaration des défauts de qualité survenus sur la chaîne de fabrication des médicaments: 1 332 signalements ont été reçus en 2010. 203 retraits de lots effectués à la suite de défauts de qualité ou de suspension d'AMM;
- les plans de gestion des risques, adoptés au moment de la mise sur le marché, pour des nouvelles substances actives ou pour des médicaments qui présentent un réel atout thérapeutique mais pour lesquels un risque a été identifié au moment des essais cliniques. 31 nouveaux plans de gestion des risques ont été adoptés en 2010, ce qui porte à 282 le nombre total de PGR évalués par l'Afssaps depuis 2005 (France et Europe);
- l'inspection de 344 sites de fabrication de médicaments, de 91 producteurs de matières premières et de 15 systèmes de pharmacovigilance.

1 168

erreurs  
médicamenteuses  
signalées en 2010

## L'INSPECTION DES SITES DE FABRICATION DES MÉDICAMENTS. BILAN 2010

En France, les inspections sont principalement réalisées dans le cadre d'un programme qui consiste à vérifier la conformité des sites de fabrication des médicaments aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et donnent lieu à l'établissement de certificats BPF. De nombreux établissements pharmaceutiques déploient des moyens importants pour remettre leur site en conformité à la suite des écarts et des mises en demeure notifiés par l'Afssaps.

En 2010, une attention particulière a été portée aux établissements fabriquant des produits stériles afin de vérifier l'effectivité de la nouvelle réglementation (ligne directrice LD1 relative à la fabrication des médicaments stériles). Les établissements avaient, pour la plupart, anticipé la mise en place de cette nouvelle ligne directrice. Les inspections ont néanmoins relevé une mauvaise appréhension du nouveau référentiel dans certains cas et des difficultés d'application pour les installations existantes.

De plus, une campagne d'inspections a spécifiquement été dédiée aux sites de stockage intermédiaire de gaz médicaux (AIS) afin d'évaluer les conditions de stockage de ces produits. Les résultats sont globalement satisfaisants. Toutefois, il a été recommandé aux opérateurs d'améliorer leur système de traçabilité des bouteilles de gaz afin de localiser précisément leurs lieux de stockage et d'améliorer la réactivité des acteurs en cas de rappel.

203

retraits de lots

1 332

défauts de qualité  
signalés en 2010**L'inspection de pharmacovigilance. Bilan 2010**

L'inspection de la pharmacovigilance permet de contrôler le système ainsi que les activités de pharmacovigilance et de gestion de données de sécurité issues des essais portant sur des médicaments déjà commercialisés. Elle se fonde sur l'évaluation d'un échantillonnage de médicaments couvrant tous les types d'enregistrement (AMM enregistrées en procédures européennes centralisée, de reconnaissance mutuelle, ou décentralisée, en procédure nationale, autorisation temporaire d'utilisation (ATU), autorisation de préparer et de délivrer des allergènes préparés pour un seul individu (APSI)) et sur le contrôle de la qualité et de la conformité des données de pharmacovigilance d'un ou plusieurs médicaments identifiés comme à risque. Le fonctionnement global du système de pharmacovigilance est également évalué.

En 2010, sur douze inspections réalisées (dont une pour le compte de l'EMA), plusieurs défaillances ont été soulignées, dont certaines entraînent des conséquences en matière de sécurité d'emploi des médicaments et remettent en cause la validité et l'exhaustivité des données de pharmacovigilance. Des mesures administratives ont été déclenchées visant notamment une suspension d'activité d'exploitation. L'instruction de demandes d'AMM a été suspendue pour ce laboratoire dans l'attente de la mise en conformité de son système de pharmacovigilance.

**LA GESTION DES SIGNALEMENTS  
DE DÉFAUTS DE QUALITÉ**

Des défaillances peuvent intervenir au cours des processus de fabrication et de distribution des médicaments. Lorsqu'un défaut est mis en évidence, un dispositif d'alerte est mis en place par l'Afssaps en liaison avec le fabricant. En 2010, plus de 1 300 signaux ont été reçus. Chaque signal est évalué en fonction de sa gravité, de son occurrence et de son caractère détectable par l'intermédiaire d'un outil de criticité, créé en 2010, pour détecter les signalements les plus critiques et leur allouer les ressources correspondantes. D'abord expérimenté de mai à octobre 2010 avec les laboratoires, cet outil, qui comprend un guide explicatif, un logigramme d'aide à la décision et une fiche produit, est désormais opérationnel.

Lorsque le médicament présente un défaut de qualité de nature à induire un risque pour le patient ou pour le professionnel qui le manipule et lorsque le retrait du produit

n'induit pas une rupture d'approvisionnement du marché sans alternative thérapeutique, les lots de produits concernés sont rappelés. En cas de risque de pénurie, des dispositions de retrait progressif et d'approvisionnement *via* des sources alternatives qualifiées et d'information des utilisateurs sont mises en œuvre. L'instruction du signalement peut parfois se poursuivre par une « inspection accident » dans les jours qui suivent ou générer des échanges avec le réseau d'alerte européen et celui du schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (PIC/S).

Pour le médicament, le dispositif de rappel ou de retrait utilise deux canaux de diffusion de l'alerte : celui des grossistes-répartiteurs pour les officines et celui des établissements de santé. Depuis novembre 2010, un nouveau dispositif est à l'étude en lien avec le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) qui utilise le dossier pharmaceutique. Ce dispositif plus rapide, plus exhaustif, remplacera à termes les outils existants. Les premiers tests lancés en 2010 pour le retrait des spécialités Avandia® et Avandamet® se poursuivront en 2011.

### Les campagnes de réévaluation. L'exemple de la campagne 2010 sur la prise en charge de la toux aiguë chez l'enfant de moins de 2 ans

En 2010, l'Afssaps a réévalué les médicaments utilisés dans le traitement de la toux du nourrisson et des troubles de la sécrétion bronchique. Le résultat de cette démarche a conduit l'Agence à redéfinir les modalités de la prise en charge de la toux chez l'enfant de moins de 2 ans, en travaillant avec un groupe d'experts en collaboration avec les sociétés savantes concernées et le groupe de travail référent des médecins généralistes de l'Afssaps.

### Les médicaments mucolytiques, mucofluidifiants et l'Hélicidine®

Ces spécialités ont pour objectif de fluidifier les sécrétions produites par les bronches. Chez le nourrisson (enfant de moins de 2 ans), en raison d'une moindre capacité à éliminer spontanément les sécrétions bronchiques par la toux, la prise de tels médicaments peut entraîner un surencombrement des bronches. À la suite du signalement de plusieurs cas d'encombrement respiratoire et d'aggravation de bronchiolite aiguë, les résultats de l'enquête de pharmacovigilance ont montré que plus de la moitié des 70 cas rapportés sont survenus chez des nourrissons de moins d'un an. La majorité de ces cas était grave et a nécessité une hospitalisation. En conséquence, l'Afssaps a contre-indiqué les médicaments mucolytiques, mucofluidifiants et l'Hélicidine® chez l'enfant de moins de 2 ans. Ces spécialités ne sont plus disponibles en pharmacie pour cette très jeune population depuis le 29 avril 2010.

### Suspension ou retrait d'AMM ou arrêt de commercialisation en 2010

Acétylcystéine :	EXOMUC® NOURRISSON 100 mg, FLUIMUCIL® NOURRISSON 100 mg, MUCOMYST® NOURRISSONS 100 mg/5 ml, FLUICIL 100 mg
Benfluorex :	suspension en 2009 et retrait en 2010 des AMM de MEDIATOR®, BENFLUOREX MYLAN®, BENFLUOREX QUALIMED®
Bufexamac :	PARFENAC®, PARFENOIDE®, BUFEXAMAC NOVALIS®, BUFAL®, BUFEXAMAC COOPER®, CALMADERM®
Huile essentielle de térébenthine :	OZOTHINE® NOURRISSONS 10 mg
Huile d'œillette :	LIPIOCIS®
Gels de kétoprofène <sup>2</sup> :	KETUM® 2,5 %, PROFENID® 2,5 %, KETOPROFENE ZYDUS® 2,5 %, TOPREC® 2,5 %, KETOPROFENE ARROW® 2,5 %, KETOPROFENE BIOGARAN® 2,5 %, KETOPROFENE EG® 2,5 %, KETOPROFENE MEDIFFUSION® 2,5 %, KETOPROFENE MENARINI® 2,5 %, KETOPROFENE MYLAN PHARMA® 2,5 %, KETOPROFENE QUALIHEAL TH® 2,5 %, KETOPROFENE RATIOPHARM® 2,5 %, KETOPROFENE RPG® 2,5 %, KETOPROFENE SANDOZ® 2,5 %, KETOPROFENE TEVA® 2,5 %, KETOPROFENE WINTHROP® 2,5 %, KETOPROFENE BGR® 2,5 %, KETOPROFENE MYLAN® 2,5 %, KETOPROFENE TEVA SANTE® 2,5 %, KETOPROFENE QUALIMED® 2,5 %, KETOPROFENE RATIO® 2,5 %, KETOPROFENE AGI PHARMA® 2,5 %
Immunoglobuline humaine :	OCTAGAM® 100 mg/ml, 50 mg/ml
Rosiglitazone :	AVANDIA® 8 mg, AVANDIA® 4 mg, AVANDIA® 2 mg
Rosiglitazone, metformine :	AVANDAMET® 2 mg/500 mg, AVANDAMET® 2 mg/1000 mg, AVANDAMET® 4 mg/1000 mg, AVANDAMET® 1 mg/500 mg
Rosiglitazone, glimépiride :	AVAGLIM® 4 mg/4 mg, AVAGLIM® 8 mg/4 mg
Sibutramine :	SIBUTRAL® 10 mg, SIBUTRAL® 15 mg

<sup>2</sup> Ces médicaments ont été remis sur le marché en 2011 à la suite d'une décision du Conseil d'État à l'encontre de l'Afssaps suspendant par ordonnance la décision du Directeur général de l'Afssaps.



## Les antitussifs antihistaminiques H1 de première génération et le fenspiride

Dans le prolongement de l'évaluation des médicaments mucolytiques, l'Afssaps a engagé une réévaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des médicaments antihistaminiques H1 de première génération et du fenspiride, dans la prise en charge de la toux et des troubles de la sécrétion bronchique chez le nourrisson. Au terme de l'évaluation, le rapport bénéfice/risque de ces médicaments a été jugé défavorable chez le nourrisson. En effet, ces médicaments n'ont pas clairement fait la preuve de leur efficacité et peuvent être associés à des effets indésirables. De plus, leur effet sédatif pourrait être nocif en cas d'encombrement bronchique. En conséquence, l'Afssaps a contre-indiqué chez le nourrisson les sirops et suspensions buvables d'antihistaminiques H1 de première génération ainsi que le fenspiride, utilisés dans le traitement de la toux. Cette mesure est entrée en vigueur en mars 2011.

## Information des professionnels de santé et du public

L'Afssaps a élaboré plusieurs documents d'information en direction des professionnels de santé et des parents. Une mise au point intitulée « Prise en charge de la toux aiguë chez le nourrisson de moins de deux ans » a été adressée en octobre 2010 aux médecins généralistes, aux pédiatres et aux kinésithérapeutes. Élaborée par un groupe d'experts, en collaboration avec la Société Française de Pédiatrie, la Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie et le groupe de travail référent des médecins généralistes de l'Afssaps, elle édicte de nouvelles recommandations pour la prise en charge de la toux aiguë du nourrisson.

Les principaux messages soulignent que la toux aiguë est un réflexe naturel de défense de l'organisme qu'il convient de respecter, qu'aucun médicament n'a démontré qu'il diminuait la durée ni l'intensité des épisodes de toux chez le nourrisson et que, dans la plupart des cas, la toux régresse spontanément en appliquant de simples mesures d'hygiène. En complément de la mise au point, un document « Messages clés » a été élaboré et diffusé spécialement aux médecins généralistes.

Compte tenu de la large utilisation de ces médicaments, l'Afssaps a également conçu plusieurs outils grand public pour informer les parents :

- un dépliant « Bébé touse ? » résume les mesures d'hygiène destinées à améliorer le confort de l'enfant et rappelle les situations qui requièrent un avis médical ;
- un Questions/Réponses, disponible sur le site Internet de l'Afssaps ;
- une affichette rappelant les messages clés a été distribuée aux cabinets médicaux, aux PMI, aux crèches et haltes garderies.

## L'encadrement réglementaire de substances à risque pour prévenir le potentiel d'abus et de dépendance

L'Afssaps participe à la surveillance et l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits psychoactifs illicites en lien avec la Direction générale de la Santé (DGS), l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT) et la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT). Elle s'investit dans le classement de substances stupéfiantes pour prévenir tout détournement d'usage et potentiel d'abus.

### Inscription de la 4-méthylmethcathinone ou méphédrone sur la liste des stupéfiants

La méphédrone, ou 4-méthylmethcathinone, est une drogue de synthèse dérivée de la cathinone, principale substance active des feuilles de Khat, plante d'Afrique utilisée pour ses propriétés stimulantes. Vendue sur internet en tant « qu'engrais pour plantes », « sels de bains » et parfois présentée comme une alternative « légale » à la cocaïne, aux amphétamines ou à l'ecstasy, elle faisait l'objet d'un intérêt grandissant des usagers. Elle est notamment consommée pour ses effets stimulants et entactogènes (favorisant la communication, la sociabilisation). La prise de méphédrone est généralement suivie d'une phase de « descente », décrite parfois comme violente, associée à des maux de tête, des crises d'angoisse et de paranoïa. Sont également observés des nausées, des vomissements, des hallucinations.

Les effets à long terme ne sont pas connus. Un premier cas de décès après la consommation de méphédrone a été décrit en Suède en 2008. Son origine est également suspectée en Grande-Bretagne dans plusieurs décès. En France, elle a été identifiée pour la première fois à la fin de l'année 2009. Le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a reçu les premiers signalements au début de l'année 2010. Après avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP), la méphédrone a été inscrite sur la liste des stupéfiants, par un arrêté du 11 juin 2010. Elle a été mise sous contrôle au niveau européen en décembre 2010.

### Inscription de la *Salvia divinorum* et de la salvinorine A sur la liste des substances vénéneuses

*Salvia divinorum* est une plante hallucinogène traditionnellement utilisée par les indiens Mazatèques. Depuis quelques années, une consommation pour ses effets psychoactifs est rapportée aux États-Unis et en Europe. *Salvia divinorum* peut être consommée par voie orale, sublinguale ou pulmonaire. Elle renferme de nombreux composés dont la salvinorine A, son principal principe actif, responsable de sédation, de dysphorie, d'analgésie et d'hallucinations. Les effets recherchés par les consommateurs sont des hallucinations, des effets psychédéliques, une modification de l'état de conscience. Un arrêté du 2 août 2010, pris après avis de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, a inscrit la *Salvia divinorum* et la salvinorine A sur la liste I des substances vénéneuses.

CEIP  
16

évaluations  
du potentiel d'abus  
et de dépendance

1 804

demandes de visas  
déposées pour  
des publicités  
à destination  
du grand public

8 199

dossiers déposés  
pour des publicités  
destinées aux  
professionnels  
de santé

### Le renforcement du bon usage au travers du contrôle de la publicité

Le contrôle de la publicité est un verrou supplémentaire d'encadrement de la sécurité d'emploi du médicament. En 2010, 8 200 dossiers de publicité destinée aux professionnels de santé ont été déposés, dont 13,4 % ont fait l'objet d'une demande de modification ou d'une interdiction de la part de l'Afssaps. 1 800 demandes de visas ont été déposées par ailleurs pour des publicités à destination du grand public, dont 4 % ont été refusées et 76 % corrigées.

Le contrôle de la publicité peut également intervenir très précocement au moment de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Tel est le cas pour certains médicaments de prescription médicale facultative qui font l'objet d'un plan de gestion des risques. En effet, lors de la mise sur le marché d'un nouveau principe actif en automédication, le contrôle de la publicité vient renforcer les conditions de mise sur le marché et les actions en place pour minimiser les risques.

### Le contrôle de la publicité en tant qu'outil de minimisation du risque

ALLI® est un médicament qui a été autorisé en 2009 dans la perte modérée de poids. Son autorisation a été subordonnée à des obligations strictes en matière de publicité. Dans les supports de publicité diffusés, le laboratoire doit systématiquement rappeler que la prise en charge de la surcharge pondérale doit être adaptée et globale et qu'elle nécessite une consultation médicale. Les supports de publicité doivent également comporter les mentions suivantes :

- patients de plus de 18 ans, dont l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 28 ;
- durée maximale de traitement de 6 mois, en association d'un régime adapté ;
- nécessité d'avoir recours à un avis médical en cas d'absence de perte de poids au bout de 12 semaines ;
- contre-indication chez la femme enceinte ;
- diminution de l'effet de la pilule contraceptive en cas de diarrhée sévère justifiant l'adjonction d'un moyen contraceptif supplémentaire.

### L'observatoire de la consommation des médicaments

L'Afssaps dispose des données de vente des médicaments provenant des déclarations annuelles des industriels. Il s'agit d'une source d'information importante pour la surveillance des médicaments, qui fait l'objet d'un rapport annuel statistique sur la consommation des médicaments en ville et à l'hôpital.

Ces données permettent de répondre aux demandes du ministère de la Santé, des agences sanitaires, d'organismes publics français ou étrangers, et de la presse. Elles contribuent au suivi des consommations de médicaments dans le cadre des plans de santé publique, antibiotiques et douleur par exemple. Elles alimentent également des projets européens comme ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption), qui assure depuis dix ans le suivi européen de la consommation d'antibiotiques. Les données transmises s'expriment en nombre de boîtes vendues ou en chiffres d'affaires mais aussi de plus en plus fréquemment, en nombre de « doses définies journalières » (DDJ) selon la méthodologie de l'Organisation Mondiale de la Santé. Reposant sur une posologie théorique attribuée pour chaque substance active, cette méthodologie – qui consiste à convertir le nombre de boîtes consommées en nombre de DDJ – facilite les comparaisons internationales en éliminant les difficultés de mesure liées à l'hétérogénéité des présentations commercialisées (dosages différents, tailles de conditionnement différentes, etc.).

## L'accompagnement d'une nouvelle réglementation

### Une plus grande place aux associations de patients dans le nouveau dispositif de pharmacovigilance

La participation des patients au système national de pharmacovigilance a pour objectif d'élargir la base de recueil à tous les acteurs du dispositif afin de détecter des signaux complémentaires à ceux rapportés par les professionnels de santé. Ainsi, pour certains dossiers sensibles comme les antirétroviraux, le Distilbène®, la cérivastatine, ou le vaccin contre l'hépatite B, l'Afssaps a établi des collaborations précoces avec les associations de malades afin de mieux identifier les effets indésirables et de prendre les mesures adaptées dans l'intérêt des patients.

De façon prospective, une étude-pilote a été menée en 2006-2007 dans le cadre du partenariat Afssaps/Associations afin d'évaluer les outils indispensables à la mise en place d'un tel dispositif et d'en cerner les apports qualitatifs. À partir des outils développés au cours de cette étude, la déclaration directe par les patients a été mise en pratique lors de la pandémie grippale de l'hiver 2009/2010 : 900 fiches de déclaration ont été collectées, représentant un total de 20 % des signalements reçus concernant des effets indésirables suspectés avec les vaccins A/H1N1 et les antiviraux utilisés pendant cet épisode.

La loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoire) prévoit dans ses dispositions l'introduction d'un dispositif réglementaire ouvrant la notification des effets indésirables aux patients et aux associations de patients. Un décret d'application a été promulgué en juin 2011.

## UNE NOUVELLE DIRECTIVE EUROPÉENNE POUR UNE DÉTECTION PLUS EFFICACE DES SIGNAUX

La directive 2010/84/UE et le nouveau règlement 1235/2010 ont été publiés au Journal Officiel de l'Union Européenne le 31 décembre 2010 et entreront en vigueur en juillet 2012. Ces textes visent une meilleure sécurisation de l'emploi du médicament et concernent l'ensemble des acteurs du système de pharmacovigilance (autorités compétentes, laboratoires pharmaceutiques, professionnels de santé et patients). Ils instaurent un nouveau dispositif pour augmenter la cohérence et l'harmonisation entre les États membres pour une détection plus efficace des signaux. La notion d'effet indésirable est élargie à toute réaction nocive et non voulue liée à l'administration d'un médicament. De cette nouvelle définition vont résulter d'importantes modifications du système de signalement et de la gestion de la base de données européenne. Une procédure d'arbitrage communautaire sera dévolue aux situations d'urgence lorsqu'une évaluation rapide de la sécurité d'emploi du produit et la mise en place d'actions de minimisation du risque sont envisagées. De plus, pour tous les

médicaments autorisés contenant une nouvelle substance active et les médicaments biologiques, les modalités de surveillance seront renforcées. Cette surveillance sera assortie de l'ajout d'un symbole spécifique sur le conditionnement du médicament et l'insertion d'une mention spéciale de cette surveillance dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice. Ces nouvelles exigences issues de la révision communautaire feront l'objet d'une transposition en droit national et seront intégrées dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) françaises actuellement en cours de révision.

En parallèle de la révision communautaire, une révision des bonnes pratiques de pharmacovigilance a été entreprise lors des ateliers nationaux de pharmacovigilance en mai 2009. Cette révision s'articule autour des acteurs principaux du système de pharmacovigilance avec des chapitres dédiés aux rôles de l'Afssaps, des centres régionaux de pharmacovigilance, des professionnels de santé, des entreprises pharmaceutiques et des patients. Des groupes de travail ont été constitués associant l'Afssaps, les centres régionaux de pharmacovigilance et l'industrie pharmaceutique mais aussi les ordres professionnels de santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes) et les associations de patients.

*« Les produits biologiques présentent un intérêt thérapeutique majeur associé à leur caractère innovant. »*

## L'encadrement de la sécurité d'emploi des produits biologiques

Les produits biologiques couvrent une large palette de produits de santé, le plus souvent issus du corps humain : produits sanguins labiles, organes, tissus, cellules, préparations de thérapie génique, préparation de thérapie cellulaire et produits entrant en contact avec ces produits au cours de leur conservation, préparation, transformation, conditionnement ou transport avant utilisation thérapeutique chez l'homme (produits thérapeutiques annexes-PTA). Certains sont parfois très anciens comme les médicaments extractifs (insuline) mais la plupart présente un intérêt thérapeutique majeur associé à leur caractère innovant.

Ces produits (à l'exception des organes greffés en routine) font l'objet d'une autorisation par l'Afssaps ou d'une inscription sur une liste fixée par décision du Directeur général pour les produits sanguins labiles. Depuis 2006, les recherches biomédicales les concernant sont également autorisées par l'Afssaps. La recherche dans le domaine de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire est particulièrement riche de perspectives. Les greffes d'organes ou multi-tissus sont également en développement, bénéficiant des avancées médicales (immuno-suppression) et chirurgicales.

L'Afssaps accompagne des projets de « premières chirurgicales » avant de les autoriser dans le cadre des recherches biomédicales (greffe de visage, mains et avant-bras, et, très récemment, greffe de bronche artificielle composite incluant un fragment d'aorte).

L'évaluation des produits biologiques repose sur les critères de bénéfice/risque appliqués au médicament : intérêt thérapeutique, efficacité, sécurité d'emploi, qualité pharmaceutique. L'Afssaps porte de plus un regard exigeant sur la sécurité virale vis-à-vis du risque de la transmission des virus et d'agents transmissibles non conventionnels (prions) compte tenu de l'origine des produits. Pour mener cette mission, elle évalue :

- la qualité du matériel de départ et des autres matières premières entrant dans la composition des produits ;
- les contrôles virologiques menés au cours de la production ;
- l'efficacité du procédé d'élimination et d'inactivation des virus.

## Chiffres clés 2010

Autorisations d'importation ou d'exportation en urgence de cellules souches hématopoïétiques:	921
Demandes d'autorisation de cellules souches hématopoïétiques:	49
<hr/>	
Autorisations de tissus:	
autorisations initiales	42
renouvellements d'autorisation (cornées)	33
<hr/>	
Dossiers de produits évalués en sécurité virale ou microbiologique:	147
<hr/>	
Déclarations d'hémovigilance:	9 783
dont 479 pour les incidents de la chaîne transfusionnelle	
1 024 pour les informations post-dons	
6 791 pour les effets indésirables chez les receveurs de produits sanguins labiles	
1 309 pour les effets indésirables graves chez les donneurs	
<hr/>	
Déclarations de biovigilance:	184
dont 108 pour les incidents de la chaîne de greffe	
74 pour les effets indésirables chez les receveurs	
2 effets indésirables chez les donneurs	
<hr/>	
Essais cliniques de thérapie cellulaire:	85
dont 22 demandes d'autorisation d'essai	
63 demandes d'amendement substantiel	
<hr/>	
Essais cliniques de thérapie génique soumis:	18
dont 9 demandes d'autorisation d'essai	
9 demandes d'amendement substantiel	
<hr/>	
Autorisations d'essais cliniques de tissus:	4
dont 2 autorisations d'essai	
2 autorisations d'amendement substantiel	
<hr/>	
Autorisations d'essais cliniques de produits sanguins labiles:	1
<hr/>	
Dossiers de produits sanguins labiles évalués:	30
dont 21 nouvelles demandes	
9 modifications	
<hr/>	
Inspections réalisées	139
dont 74 pour des produits sanguins labiles,	
52 pour des organes - tissus - cellules	
13 pour le lait maternel	
<hr/>	
Gestion des établissements:	
Autorisations d'activité ou de renouvellement de banques de tissus ou d'unité de thérapie cellulaire	20
Fermetures	4
Modifications relatives aux établissements de transfusion sanguine	3

« *L'hémovigilance et la biovigilance évaluent les incidents chez le receveur comme chez le donneur.* »

### L'encadrement de la sécurité d'emploi des produits biologiques

Les produits biologiques comportent des risques inhérents à leur nature et à leur utilisation, qui justifient la mise en place de systèmes de vigilance adaptés. L'hémovigilance porte sur les produits sanguins labiles et la biovigilance sur les autres produits issus du corps humain (thérapie cellulaire, organes, tissus) et sur les produits thérapeutiques annexes. Ces vigilances interviennent *a posteriori* pour traiter tout événement indésirable qui survient sur la chaîne d'utilisation des produits sanguins labiles et des organes, tissus et cellules. Elles évaluent les incidents chez le receveur comme chez le donneur, tout au long de la chaîne du prélèvement à l'administration.

L'inspection des établissements producteurs ou distributeurs apporte une garantie supplémentaire. Chaque établissement de transfusion sanguine et chaque banque de tissus ou unité de thérapie cellulaire bénéficie d'une autorisation d'activité délivrée par l'Afssaps et d'un contrôle sur site de la conformité aux bonnes pratiques qui leur sont applicables.

## HÉMOVIGILANCE : MIEUX ENCADRER LA SÉCURITÉ DU DONNEUR D'APHÉRÈSE

À la suite du décès d'une donneuse de plasma au décours d'une aphérèse en septembre 2009 et des autres incidents graves survenus chez des donneurs provoqués par la confusion entre des poches de sérum physiologique et d'anti-coagulants, l'encadrement des conditions de déroulement des aphérèses a été renforcé.

L'Établissement français du sang (EFS) a ainsi diffusé en 2010 un ensemble de procédures et d'instructions afin d'organiser et d'uniformiser l'activité de collecte des sites. La formation des personnels aux gestes d'urgence a été renforcée pour mieux gérer la prise en charge de ce type d'accident. Des défibrillateurs sont en cours de déploiement sur tous les sites de collecte.

L'Afssaps a mené plusieurs actions en liaison avec l'EFS, pour prévenir ce risque d'accident.

- La réflexion engagée avec les fabricants de dispositifs médicaux d'aphérèse et les utilisateurs a abouti à des modifications d'équipements dont la mise en œuvre interviendra au début de l'année 2011 pour permettre aux fabricants de modifier leurs appareils sans faire courir le risque d'une rupture de stock.

- Un groupe d'experts placé auprès de la Commission nationale d'hémovigilance a été spécifiquement mis en place sur l'hémovigilance des donneurs de sang.
- La décision du Directeur général de l'Afssaps, portant sur la déclaration des effets indésirables graves survenus chez des donneurs de sang, a été révisée pour mieux définir les cas au moment de la déclaration.
- Les possibilités de déclaration électronique ont été élargies pour améliorer l'accessibilité, l'exhaustivité et la réactivité.
- Les services d'inspection de l'Afssaps ont mené une campagne d'inspection afin de vérifier le respect des bonnes pratiques transfusionnelles ainsi que les points relatifs à la sécurité des prélèvements d'aphérèse. Cette campagne a permis d'avoir une vision large sur le déroulement des conditions d'aphérèse dans la presque totalité des établissements de transfusion sanguine. Les inspecteurs ont constaté tout au long de l'année l'application progressive des nouvelles instructions de l'EFS et ont relevé de moins en moins d'observations au cours des inspections.

ACTU

### Hémovigilance : prévenir le risque d'incident sur la chaîne transfusionnelle

En mars 2010, les possibilités de déclaration électronique des incidents d'hémovigilance (e-fit) ont été élargies, avec l'ouverture d'un portail d'hémovigilance qui couple la déclaration électronique des incidents graves et des effets indésirables graves chez le donneur de sang à la déclaration électronique des effets indésirables survenus chez le receveur de produits sanguins labiles. Du fait de sa plus grande accessibilité, le portail permet un recueil plus exhaustif des déclarations d'effets indésirables et une meilleure réactivité, analyse plus approfondie fondée sur la comparaison des données françaises aux données internationales.

9 783

signalements  
d'hémovigilance  
pour 2010

108

incidents de  
biovigilance  
déclarés en 2010

## BIOVIGILANCE : SÉCURISER LA CHAÎNE DE TRANSPORT DES TISSUS ET DES CELLULES

Entre juillet et octobre 2010, plusieurs déclarations de biovigilance ont été adressées à l'Afssaps portant sur un taux anormalement élevé d'anomalies sur les endothéliums de cornées rendant les greffons inutilisables. Les premières investigations auprès des centres déclarants et des fabricants des milieux de transport et de conservation des cornées n'ont pas relevé d'éléments confondants, mais potentiellement des causes multifactorielles. Une enquête auprès des banques de cornées nationales, élargie à l'ensemble des producteurs, a également montré que l'anomalie avait été observée dans près de la moitié des banques sans qu'aucun élément tangible ne permette de relier ce phénomène à une cause particulière. La campagne de vérification des milieux de conservation des cornées par les laboratoires de l'Afssaps a exploré plusieurs pistes, dont l'impact des conditions de transport des milieux.

L'augmentation des déclarations de biovigilance dans le domaine des cellules souches hématopoïétiques (CSH) a conduit l'Afssaps à globaliser sa réflexion sur l'amélioration des conditions de transport de ces cellules et a abouti à la diffusion d'une mise au point sur ce thème aux unités de thérapie cellulaire. Une étude collaborative complétera cette première communication. Ses résultats seront colligés avec ceux du contrôle de qualité externe réalisé depuis plus de 10 ans par les laboratoires de l'Afssaps. Ces travaux aboutiront à l'élaboration de recommandations techniques visant à améliorer la qualité de prise en charge des transports, indispensable à la sécurité des greffons dans l'intérêt des patients.

### Synthèse des inspections de dépôts de tissus

Les dépôts de tissus sont des lieux de stockage temporaire, situés dans un établissement de santé. Ils reçoivent des tissus validés, conditionnés et étiquetés provenant d'une banque de tissus autorisée, et les fournissent aux praticiens de l'établissement de santé, pour une utilisation immédiate. Une campagne d'inspections a été menée de 2005 à 2009 dans des établissements de santé disposant d'un ou plusieurs dépôts afin de vérifier l'application des textes réglementaires. Les inspections ont été réalisées dans un échantillon de 69 établissements de santé sur un total de 577. Les conclusions sont les suivantes :

- 61 % des écarts observés sont imputables à l'organisation et au fonctionnement des établissements de santé (personnel, locaux, équipements et documentation). Des points critiques relatifs à la traçabilité et aux conditions de conservation des tissus stockés dans des enceintes à températures dirigées (artères, veines et os cryo-conservés) ont été relevés ;
- 39 % des observations sont imputables aux banques de tissus (étiquetage, documents accompagnant les greffons, conditions de transport). Cette mise en évidence a donné lieu à une mise en conformité immédiate. En complément, une vigilance accrue est portée aux conditions de maîtrise de la traçabilité et aux conditions de stockage par les établissements de santé.

*« La France  
est le premier  
centre libérateur  
pour les vaccins  
en Europe. »*

### Les vaccins, des produits biologiques au statut réglementaire particulier

Dans le cadre de la politique vaccinale, l'Afssaps remplit trois actions : l'évaluation de la sécurité d'emploi des vaccins avant leur mise sur le marché et tout au long de leur vie, le contrôle de chaque lot avant commercialisation sur le marché français ou européen, et l'inspection des sites de production.

Les vaccins sont des médicaments.

Avant la mise sur le marché européen par un fabricant, chaque lot de vaccins doit être libéré par une autorité nationale, rôle exercé en France par l'Afssaps. L'expertise porte à la fois sur des contrôles en laboratoire indépendants en termes d'identité, d'efficacité et de sécurité du vaccin et sur une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle fournies par le fabricant. Pour chaque vaccin, les paramètres critiques à contrôler sont définis collégialement entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments à Strasbourg (DEQM - Conseil de l'Europe). Ce travail d'harmonisation permet une reconnaissance mutuelle entre les États membres et évite des duplications de tests inutiles.

La France est le premier pays en Europe sollicité par les fabricants de vaccins pour la libération de lots. L'activité de l'Afssaps dans ce domaine représente selon les années entre 35 et 40 % de la totalité des lots libérés en Europe, et environ 50 % des lots libérés en France. En 2010, 2 055 lots de 38 vaccins provenant de 5 fabricants ont été libérés par l'Afssaps, dont la majorité pour le marché européen (1 475), les autres lots étant destinés aux appels d'offre des Nations-Unies pour le compte de l'OMS, ou à l'exportation vers des pays tiers.

L'activité de libération de lots permet à l'Afssaps de disposer de suivis de tendances pour chaque vaccin en termes de qualité des procédés de fabrication, avant même la détection de non-conformités et de réagir dans des délais rapides en cas de défaut de qualité.

En définitive, ces données permettent indépendamment des éléments que fournissent les fabricants de mieux appréhender le niveau de risque réel, de définir rapidement des stratégies d'investigation notamment des paramètres complémentaires pertinents à contrôler, de fournir *a posteriori* des informations logistiques sur le nombre de doses ayant circulé en France et dans les autres pays d'Europe, ainsi que de transmettre les informations et investigations en cours dans ces autres pays.

L'expertise développée par les laboratoires de contrôle de l'Afssaps pour assurer le suivi des critères de qualité, d'efficacité et de sécurité des vaccins s'appuie sur la compétence d'experts internes qui travaillent sur les différentes familles de vaccins. Ces scientifiques sont également sollicités régulièrement pour l'évaluation des autorisations de mise sur le marché (AMM) de vaccins (nouvelle demande ou modification) pour lesquels ils assurent ou assureront la libération. En 2010, 6 dossiers d'AMM ou de demande d'essais cliniques et 76 modifications d'AMM ont été expertisés par des scientifiques des laboratoires, et 66 monographies ou lignes directrices de la Pharmacopée européenne ont été mises à jour.

## LA PLACE DES OUTILS ANALYTIQUES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DANS LA QUALIFICATION VIROLOGIQUE DES MÉDICAMENTS: L'EXEMPLE DES VACCINS À ROTAVIRUS

La sécurité virale est un temps important de l'évaluation des médicaments biologiques, qu'il s'agisse de médicaments dérivés du sang, de vaccins, de protéines issues des biotechnologies, ou de tout médicament dont le matériel de départ est d'origine biologique ou dont la fabrication implique des produits d'origine humaine ou animale. Les contrôles de sécurité virale font actuellement appel à des techniques classiques mais l'évolution des connaissances offre de nouvelles perspectives.

Au début de l'année 2010, une nouvelle technologie de séquençage à haut débit, utilisée par une équipe académique américaine, a mis en évidence la présence de

fragments d'ADN de circovirus porcins (PCV) dans le vaccin Rotarix® puis le vaccin Rotateq®. Cette découverte a déclenché une évaluation européenne et a conduit les agences à procéder à des analyses de risque et communiquer sur la sécurité d'emploi du vaccin.

En France, sans attendre les conclusions des investigations, l'Afssaps a publié deux communiqués, en mars et en mai 2010, pour sensibiliser le public sur le risque que pouvait comporter la présence de ces fragments d'ADN de circovirus porcins. En janvier 2011, au terme des investigations, l'Afssaps a levé sa recommandation d'usage restreint des vaccins Rotarix® et Rotateq®, en l'absence de risque pour la population.

La découverte de cette contamination a conduit l'Afssaps et les autres agences européennes à s'interroger sur la place des techniques les plus récentes de biologie moléculaire (métagénomique) dans la qualification virologique de certains produits de santé comme les vaccins. Une réunion coordonnée par l'EMA a conclu qu'il était trop tôt pour modifier la réglementation en raison de l'absence de standardisation de ces nouvelles méthodes. Néanmoins, ces méthodes pourront être utilisées comme outils additionnels aux méthodes classiques actuelles.

### Les médicaments dérivés du sang

Les médicaments dérivés du sang (MDS) répondent au même processus d'évaluation, d'autorisation et de libération de lots que les vaccins. L'Afssaps figure parmi les 5 premiers centres libérateurs de MDS en Europe.

## LES CONDITIONS D'AUTOSUFFISANCE DU MARCHÉ FRANÇAIS EN MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG

Pour donner suite au rapport de l'IGAS sur les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français, l'Afssaps s'est engagée à assurer chaque année le suivi de l'origine éthique des médicaments dérivés du sang (albumine, immunoglobulines polyvalentes et spécifiques, facteurs de coagulation) commercialisés en France.

Des bases de données ont été constituées et partagées avec les données des laboratoires titulaires d'AMM de médicaments dérivés du sang commercialisés en France, et celles du fichier national des lots fabriqués par le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) à partir du plasma des donateurs de sang bénévoles français.

Pour l'année 2010, sur 2 277 909 flacons administrés en France, seuls 20 % proviennent de donateurs rémunérés. 90 % des produits fabriqués par le LFB ont été mis sur le marché français. L'Afssaps a contrôlé et libéré le plasma utilisé pour la fabrication de 61 % des flacons de médicaments dérivés du sang commercialisés en France.

### Octagam®: le déroulement d'une alerte au niveau mondial

Octagam® est un médicament dérivé du sang, qui bénéficie de deux autorisations de mise sur le marché (AMM), selon la procédure nationale depuis 1999 pour la forme à 50 mg/ml et selon la procédure européenne de reconnaissance mutuelle depuis 2009 pour la forme à 100 mg/ml. Il s'agit d'une solution d'immunoglobulines utilisée par voie intraveineuse.

En août 2010, les laboratoires Octapharma ont informé l'Afssaps d'une augmentation significative des notifications spontanées d'effets indésirables de nature thromboembolique survenus avec l'administration de la spécialité Octagam®. L'Afssaps a mené plusieurs investigations et pris une série de mesures :

- enquête sur l'utilisation clinique et place d'Octagam® dans l'approvisionnement du marché français;
- enquête sur le procédé de fabrication d'Octagam®;
- bilan des lots libérés par l'Afssaps, qui est le laboratoire officiel de contrôle français;

- rappel des 5 lots d'Octagam® 50 mg/ml non conformes circulant en France;
- mise en quarantaine de tous les lots d'Octagam® 50 mg/ml circulant en France;
- rappel de tous les lots y compris ceux de la forme 100 mg/ml circulant sur le marché français suite à la recommandation de l'EMA (agence européenne du médicament) de suspendre les AMM d'Octagam®, en application de l'article 107 du code communautaire du médicament;
- publication par l'Afssaps d'une proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines par voie intraveineuse, en raison de la tension forte du marché français.

Au niveau européen, le CHMP<sup>1</sup> a déclenché sur proposition de l'Allemagne, qui est l'État membre de référence pour l'évaluation d'Octagam®, une procédure d'arbitrage prévue à l'article 31 du code communautaire qui prévoit que deux États membres agissent comme rapporteurs auprès du CHMP, ici l'Allemagne et la France. Dans ce cadre, l'industriel doit répondre à un certain nombre de questions et apporter des réponses sur le processus de fabrication de sa spécialité pour recouvrer son AMM.

Des tests analytiques supplémentaires ont été demandés au laboratoire. Dans ce cadre, 4 laboratoires officiels de contrôle (Allemagne, France, Grande-Bretagne et Autriche) ont été désignés pour apporter leur expertise analytique et réaliser en parallèle des analyses dans leurs propres laboratoires.

L'Afssaps a été désignée pour rechercher d'éventuels marqueurs biologiques en liens avec ces accidents thromboemboliques. Afin de définir les méthodes de contrôle les plus pertinentes, des études ont été organisées sur des panels d'échantillons. Elle a choisi d'inclure des lots d'Octagam® incriminés mais aussi d'autres immunoglobulines du marché national et de mettre en place un test de génération de thrombine. Parallèlement, une étude collaborative sous l'égide de la FDA et de la DEQM a été mise en place pour standardiser les méthodes et modifier éventuellement la monographie de la Pharmacopée européenne.

Des inspections dans deux des quatre usines des laboratoires Octapharma, où est fabriqué Octagam® ont complété cette démarche de réévaluation. Une première série d'inspections a été réalisée par les inspecteurs de l'Afssaps en Autriche et en France. Elles ont porté sur l'origine de la recrudescence d'événements thromboemboliques et la vérification du nouveau procédé de fabrication faisant appel à l'étape de chromatographie. Deux autres sites, en Suède et en Allemagne, seront inspectés fin 2011.

Fin 2010, les investigations étaient toujours en cours pour exclure tout risque du procédé de fabrication. Les échanges se poursuivaient au niveau européen, auxquels participent les évaluateurs, les inspecteurs et les spécialistes du contrôle en laboratoire de l'Afssaps, à côté d'experts de l'EMA et de la FDA.

*« L'Afssaps figure parmi les 5 premiers centres libérateurs de MDS en Europe. »*

<sup>1</sup> Équivalent de la commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments.

### Le lait maternel collecté en lactarium

Les lactariums sont des établissements intervenant dans le domaine de la périnatalité et particulièrement impliqués dans le suivi des grands prématurés. Le risque principal affectant l'utilisation de lait humain est celui de sa contamination microbiologique. Depuis l'ordonnance du 1<sup>er</sup> septembre 2005, l'Afssaps a compétence sur le lait maternel collecté, traité par les lactariums et prescrit par un médecin en tant que produit de santé.

La collecte, la préparation, la qualification, le traitement, la conservation, la distribution et la délivrance sur prescription médicale du lait maternel doivent être réalisés conformément à des règles de bonnes pratiques définies par l'Afssaps par décision (septembre 2007).

En 2010, un nouveau décret d'application est entré en vigueur. Il concerne les missions, l'autorisation et les conditions techniques d'organisation et de fonctionnement des lactariums. Il vise à assurer une meilleure intégration de l'activité des lactariums dans l'offre de soins et les orientations stratégiques des établissements qui en assurent la gestion, une meilleure efficacité du dispositif de collecte, de traitement et de distribution du lait maternel pasteurisé ainsi qu'une meilleure assurance de qualité et de sécurité du lait maternel. Il confie aux Agences régionales de santé (ARS) les missions de réalisation d'un état des lieux de l'implantation des lactariums au regard des besoins et de l'autorisation des structures en prenant en compte l'organisation des lactariums, la sécurité sanitaire et les aspects médico-économiques. L'Afssaps est chargée d'inspecter les lactariums et d'émettre un avis technique relatif à la conformité des éléments présentés dans le dossier au regard des bonnes pratiques des lactariums.

## ÉCLAIRAGE SUR LA CAMPAGNE PLURIANNUELLE D'INSPECTION DES LACTARIUMS 2009/2010

L'inspection des lactariums permet de contrôler les activités de collecte, de préparation, de qualification, de traitement, de conservation, de distribution et de délivrance sur prescription médicale du lait humain sur le territoire français et notamment la conformité aux bonnes pratiques qui leur sont applicables.

Quatorze lactariums ont été inspectés en 2009 et 5 en 2010. Globalement, le niveau de qualité s'est amélioré par rapport à la première vague d'inspections réalisée en 2006, leur système qualité repose sur de bonnes bases. Sept inspections ont révélé des écarts mettant en évidence un risque de contamination microbiologique. Des inspections de suivi ont été diligentées pour évaluer l'efficacité des mesures correctives mises en place par les établissements.

## Le contrôle du marché du dispositif médical

La mise sur le marché des dispositifs médicaux (DM) et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DIV) est régie par trois directives européennes dites de Nouvelle approche. Elles imposent aux fabricants de DM et de DIV l'apposition d'un marquage CE sur leur produit préalablement à leur commercialisation. Ce marquage matérialise la conformité du dispositif aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit. Le principe du marquage CE suppose une surveillance efficace et active du marché. Contrairement au médicament, les DM et DIV ne sont pas soumis à une procédure d'autorisation. Logiquement, lorsqu'un dispositif médical arrive sur le marché, il est placé sous la responsabilité du fabricant qui le commercialise.

L'Afssaps se mobilise après la mise sur le marché, par une évaluation du bénéfice/risque à froid dans le cadre de la surveillance du marché, ou à chaud à la suite de signalements de vigilance. Elle vérifie *a posteriori* les conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, et notamment la conformité à la réglementation. Dans la chaîne de contrôle du marché qu'elle exerce, l'Afssaps intervient principalement à quatre niveaux :

- l'exercice de la surveillance du marché par les activités d'enregistrement de certains dispositifs à risque, de contrôles thématiques du marché fondés sur l'identification de risques, et de vigilance (matériorvigilance et réactovigilance) fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident
- le contrôle de la qualité en laboratoire quand des recherches complémentaires sont nécessaires
- l'inspection des sites de fabrication pour vérifier la conformité des activités de mise sur le marché aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi que la conformité des produits fabriqués et de leurs conditions de fabrication au dossier technique produit à l'appui du marquage CE, la robustesse du système de vigilance
- le contrôle des organismes notifiés soit directement (organisme notifié français) soit indirectement par le biais des inspections de fabricants.

Le choix des activités inspectées résulte du croisement de plusieurs facteurs : signaux de vigilance, contrôle thématique présentant un enjeu particulier, non conformité détectée lors d'inspections précédentes. En complément, des campagnes de contrôle et d'inspection, le plus souvent sur les familles de dispositifs médicaux à risque plus élevé, sont menées. En cas de non-conformité, selon le niveau de gravité et la qualité des engagements formulés par l'opérateur pour se remettre en conformité, l'Afssaps peut déclencher plusieurs types de mesures : information de l'organisme notifié ayant délivré le marquage CE, suspension de tout ou partie des activités de l'opérateur et information des clients (hôpitaux, cliniques, laboratoires privés ou publics...).

En 2010 des moyens ont été mobilisés pour le contrôle des dispositifs médicaux, via une forte synergie entre les services d'évaluation et d'inspection de l'Afssaps. Les campagnes d'inspection ont porté essentiellement sur les produits de comblement des rides et de restauration des volumes, les prothèses dentaires, les structures en charge de la réparation des endoscopes, les implants mammaires à la suite de la découverte de fraude dans une entreprise du Var. Des synthèses d'inspection thématiques ont été diffusées à l'ensemble des opérateurs et publiées sur le site internet de l'Afssaps.

Dans le domaine des dispositifs médicaux de diagnostics *in vitro*, les inspections menées en 2010 ont porté sur des thématiques ciblées, prenant en compte les dispositifs innovants, les automates et logiciels et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* d'anatomopathologie.

« En 2010, des moyens ont été développés pour le contrôle des dispositifs médicaux via une synergie entre services d'évaluation et d'inspection. »

88

inspections pour  
les dispositifs  
médicaux

37

inspections pour  
les dispositifs  
médicaux de  
diagnostic *in vitro*

## CHIRURGIE RÉPARATRICE ET ESTHÉTIQUE: L'AFFAIRE PIP LANCE UNE VASTE CAMPAGNE D'INSPECTIONS DES IMPLANTS MAMMAIRES

Dans le cadre de sa mission de matériovigilance, l'Afssaps a détecté au cours du dernier trimestre 2009 une augmentation du nombre de ruptures de prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone fabriquées par la société Poly Implant Prothèse (PIP). À la suite de ces signalements et de plusieurs échanges infructueux avec le fabricant, l'Afssaps a effectué une inspection dans les locaux de cette société en mars 2010, qui a révélé l'utilisation frauduleuse d'un gel de silicone.

L'Afssaps a immédiatement suspendu la mise sur le marché et l'utilisation des implants mammaires PIP pré-remplis de gel de silicone. Cette décision de police sanitaire a été accompagnée de recommandations à l'attention des chirurgiens et des femmes porteuses des prothèses mammaires PIP, qui préconisaient la réalisation d'une échographie de surveillance annuelle. Un document de type questions-réponses destiné aux femmes porteuses de ces implants a été mis en ligne, et un numéro vert activé afin de répondre aux nombreuses interrogations des patientes. Au total, 30 000 femmes ont été implantées avec ces prothèses PIP sur un total de 500 000 femmes porteuses d'implants en France, tous fabricants confondus.

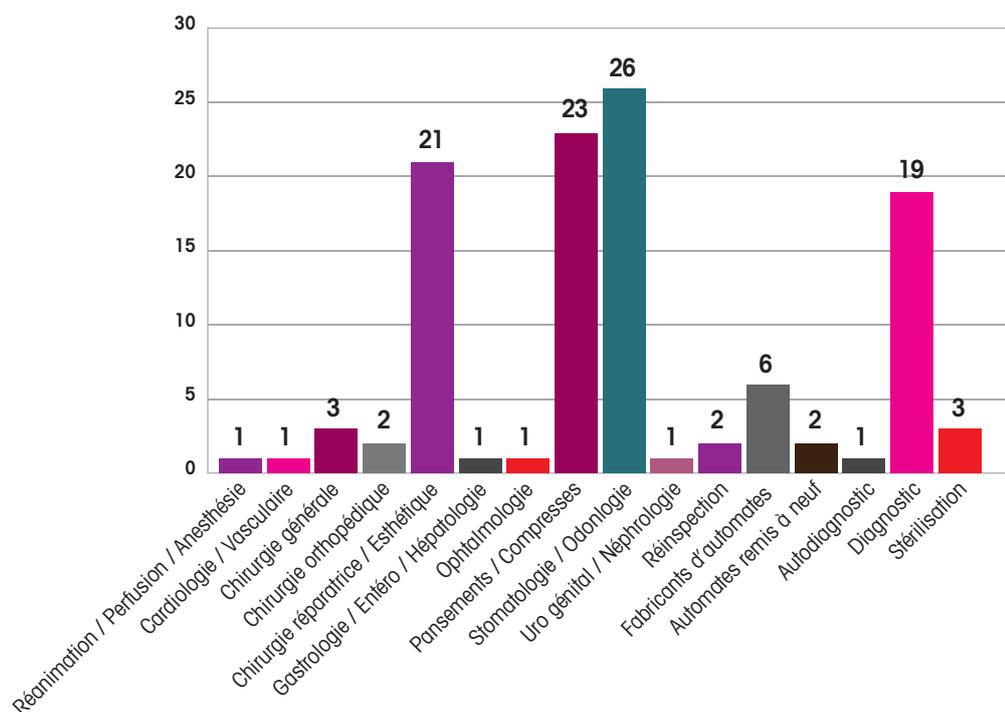
À la suite de la décision de police sanitaire prise en mars 2010, l'Afssaps a réalisé et fait réaliser, conjointement avec les autorités judiciaires, des analyses en laboratoire des prothèses mammaires saisies dans les locaux de la société PIP. Ces tests, menés de juin à septembre 2010, avaient pour objectif de caractériser les matières premières contenues dans les prothèses et les mélanges constituant les gels de remplissage. Ils devaient aussi déterminer la résistance des prothèses et évaluer leur biocompatibilité. Les résultats ont été rendus publics en septembre 2010. Les analyses physicochimiques réalisées dans les laboratoires de l'Afssaps ont confirmé que le gel de remplissage n'atteignait pas le

degré de qualité d'un gel de silicone médical. Les analyses mécaniques ont révélé une fragilité de l'enveloppe des implants PIP, ce qui corroborait le taux anormalement élevé de ruptures. Les analyses de biocompatibilité ont montré l'absence de cytotoxicité du gel, qui s'est cependant révélé irritant, pouvant conduire à des réactions inflammatoires chez certaines patientes. Les premiers tests de génotoxicité n'ont pas conclu de manière significative à l'absence ou à l'existence d'un risque génotoxique. Ces résultats ont conduit l'Afssaps à demander des tests complémentaires, dont les résultats ont été communiqués début 2011 et ont confirmé qu'il n'existait pas de risque génotoxique.

Tout au long de la gestion de ce dossier, l'Afssaps a veillé au suivi des femmes porteuses de prothèses mammaires PIP, en recommandant notamment un examen clinique complété d'une échographie datant de moins de 6 mois. Ces recommandations évoquent également l'opportunité pour les femmes d'envisager avec leur chirurgien l'éventualité d'une explantation préventive, c'est-à-dire sans signe clinique de détérioration de la prothèse. Ce choix est subordonné à l'évaluation par le chirurgien de la balance bénéfice/risque individuelle. Cette évaluation repose sur un bilan préopératoire qui prend en compte les antécédents médicaux et chirurgicaux ainsi que le risque anesthésique et les risques de complications inhérents à une nouvelle intervention. Pour faciliter cette discussion entre patiente et chirurgien, l'Afssaps a rédigé un document d'aide à la décision.

L'Afssaps a également décidé de conduire une vaste campagne d'inspections de tous les fabricants d'implants mammaires mis sur le marché en France, qui sera réalisée entre 2010 et 2011. Ces inspections consistent à vérifier que les opérations de production par les fabricants génèrent des implants strictement conformes au dossier de marquage CE. Elles vérifient la présence des principaux éléments de la documentation technique, la traçabilité des matières premières et des produits finis, la reproductibilité des procédés de fabrication, la maîtrise des points critiques de fabrication et la maîtrise des changements, la qualité du système de matériovigilance mis en place par le fabricant. Des prélèvements de matières premières et de produits finis sont effectués pour un contrôle complémentaire par les laboratoires de l'Afssaps.

Répartition des inspections de fabricants de dispositifs médicaux par domaine



## MÉDECINE ESTHÉTIQUE: PRODUITS DE COMPLEMENT DES DÉPRESSIONS CUTANÉES ET DE RESTAURATION DES VOLUMES

Le marché des produits de comblement des dépressions cutanées et de restauration des volumes s'est fortement développé au cours des dernières années. Il représente un volume de ventes en France de 600 000 seringues par an. Actuellement, 80 produits sont commercialisés en France par 25 fabricants.

Ces produits sont destinés à être injectés dans la peau pour combler ou remodeler les dépressions du visage. Ils sont vendus à l'état stérile, le plus souvent dans des seringues pré-remplies. Leur durée de vie après injection varie de 6 à 12 mois. Les séances d'injection se déroulent chez des médecins esthétiques. Elles consistent à injecter quelques millilitres de produit et peuvent durer jusqu'à 1 heure.

Les produits de comblement des dépressions cutanées et de restauration des volumes répondent à la définition du dispositif médical et sont soumis au marquage CE. Ce marché présente des risques de natures différentes: produit classé en tant que dispositif médical à risque en raison de la présence d'un agent réticulant potentiellement toxique dans la formulation de certains d'entre eux, plein essor, sites de vente par internet qui rendent leur achat et leur injection possible en dehors d'un circuit médical.

En 2010, l'Afssaps a finalisé une opération de contrôle du marché des produits de comblement des dépressions cutanées et de restauration des volumes, et établi une classification en trois catégories: produits résorbables, lentement résorbables et non résorbables. L'analyse de la littérature scientifique a également permis de lister la nature des risques associés à leur injection. L'ensemble de ces éléments ainsi que le rappel des conditions de mise sur le marché en France de produits de comblement ont abouti à la diffusion en mai 2010 sur le site internet de l'Afssaps d'un dossier thématique qui s'accompagne de recommandations aux praticiens et au public. Figure également la liste des produits mis sur le marché en France.

En complément, l'Afssaps a conduit une campagne d'inspections de 2009 à 2010 sur les sites des établissements qui fabriquent et commercialisent ces produits en France. Neuf fabricants et huit distributeurs ont ainsi été inspectés. Aucun de ces établissements ne commercialise de produits de comblement non résorbables. La plupart commercialise des produits résorbables à base de hyaluronate de sodium, ingrédient dérivé de l'acide hyaluronique. Trois fournisseurs de cet ingrédient ont été identifiés, le principal fournisseur se situant en France. La campagne a permis de vérifier que les produits de comblement mis sur le marché en France sont fabriqués, conditionnés, stérilisés, étiquetés et contrôlés dans des conditions satisfaisantes et conformes à la réglementation et aux exigences essentielles qui leur sont applicables.

Des contrôles de cytotoxicité, de stérilité et d'endotoxines bactériennes réalisés sur des prélèvements de produits ont été effectués dans les laboratoires de l'Afssaps et se sont révélés satisfaisants. Le contrôle en laboratoire du BDE résiduel de l'agent de réticulation a également été effectué. En définitive, cet agent ne subsiste que sous forme de traces et demeure cohérent avec les teneurs résiduelles revendiquées par les fabricants.

## STOMATOLOGIE ODONTOLOGIE: LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS DES PROTHÈSES DENTAIRES

Les prothésistes dentaires, et en particulier les importateurs de prothèses dentaires ont été médiatiquement exposés dans des revues de la presse écrite, radiophonique ou télévisée. Il leur était notamment reproché des imperfections en matière de qualité d'esthétique, de polissage, de sculpture, de traçabilité, de solidité, d'accroche du revêtement céramique, d'impuretés. Ces mises en cause ont pour fondement un environnement tarifaire disparate, les dentistes utilisateurs appliquant à leurs patients des prix globaux de prothèse et de pose très variables au motif principal que la rémunération en matière de prothèse permet de compenser la faiblesse des remboursements de soins pris en charge par l'Assurance maladie.

Une campagne d'inspections a été lancée en 2010 à la suite de signalements des services des Douanes, afin de

contrôler certains prothésistes se livrant à l'importation et à la sous-traitance de prothèses en provenance de pays extérieurs à l'espace économique européen.

Le plan d'inspections a été réalisé en référence au guide de mise sur le marché de dispositifs médicaux sur mesure applicable au secteur dentaire émis par l'Afssaps. Les opérateurs ont été sélectionnés principalement sur la base des informations communiquées par les services des Douanes, en fonction des importations déclarées. Tous les opérateurs inspectés se situaient en France. Des prothésistes non importateurs, réalisant la totalité de leur production en France, ont également été inspectés.

Le nombre de prothésistes en France étant très important, cette campagne ne représente qu'un sondage du marché français. La campagne a commencé par une pré-campagne afin de réunir les informations nécessaires et les conditions d'applicabilité du guide. Les premières inspections (30) ont eu lieu en 2010 et se poursuivront en 2011 avec l'objectif de rendre la synthèse d'inspections disponible pour la fin de l'année 2011.

## CONTRÔLE DU MARCHÉ DES DÉFIBRILLATEURS CARDIAQUES AUTOMATISÉS EXTERNES

Le décret n°2007-705 du 4 mai 2007 autorise désormais tout citoyen à utiliser un défibrillateur automatisé externe (DAE). Cette évolution réglementaire a fortement encouragé l'installation des défibrillateurs cardiaques dans les lieux publics. À la demande de la Direction générale de la Santé (DGS), l'Afssaps a réalisé une étude sur la qualité des messages vocaux délivrés par les défibrillateurs cardiaques: intelligibilité, compréhension, harmonisation. Elle a élaboré une grille afin d'évaluer la qualité intrinsèque du message vocal (compréhension, fluidité, prononciation, volume sonore, qualité globale du message en cas de choc ou en l'absence de choc), et la chronologie des étapes de la réanimation cardio-pulmonaire (RCP).

Une journée test en présence d'experts et de deux représentants d'associations de patients a été organisée afin d'évaluer sur un simulateur de rythme cardiaque les appareils mis à disposition par les fabricants.

Le constat général montre que tous les messages vocaux étaient en langue française et audibles. La problématique portait davantage sur la complexité des messages guidant l'utilisateur profane jusqu'au choc, et en particulier l'aide vocale à la réalisation de la réanimation cardio-pulmonaire. Même si tous les défibrillateurs cardiaques automatisés respectaient globalement les recommandations internationales sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque, il existait une hétérogénéité dans le nombre des messages et leur contenu.

À l'issue de ce test, un état des lieux des messages vocaux délivrés a été dressé. Avec la collaboration d'experts, l'Afssaps a dégagé les étapes considérées comme fondamentales dans le cadre de l'accompagnement d'un utilisateur profane (schéma attendu), et celles dont les messages d'accompagnement étaient perfectibles.

Des recommandations ont été émises à destination des fabricants afin qu'ils améliorent l'information délivrée par leur dispositif et ainsi permettent une meilleure utilisation de ces appareils.

## MATÉRIOVIGILANCE: RISQUE DE PIÉGEAGE DES « GRANDS ENFANTS » DANS LES BARRIÈRES DE LIT MÉDICAL

Entre 2005 et 2009, l'Afssaps a été informée de 5 décès d'enfants piégés dans des barrières de lits d'hôpital pour adultes. En effet, les grands enfants âgés de 3 à 11 ans, sont trop grands pour être couchés dans des lits-parcs classiques pour bébé mais leur morphologie ne correspond pas encore à celle d'un adulte et leur taille inférieure à 146 cm peut être à l'origine d'un risque de piégeage (passage de l'ensemble du corps entre les barreaux ou sous la barrière, à l'exception de la tête qui reste coincée à l'intérieur du lit).

Aujourd'hui, il existe 3 types de lits médicaux sur le marché français :

- des lits-parcs à barreaux verticaux destinés aux enfants de 0 à 3 ans environ : plan de couchage à hauteur des soins, emplacement pour potence porte-sérum, fonction de proclive/déclive... ;
- des lits pour adultes d'une hauteur variable, avec la possibilité de relever certaines sections, et une fonction de proclive/déclive... La majorité des lits médicaux pour adultes est équipée de barrières pour éviter la chute des patients lors de leur sommeil ou leur transport. Ces barrières n'ont pas une hauteur destinée à empêcher un patient de sortir de son lit. Ces lits sont conçus pour les adultes ayant une taille supérieure à 146 cm ;
- des lits juniors ayant les mêmes caractéristiques qu'un lit médical pour adultes mais d'une taille plus petite, de manière à ce que l'articulation des sections du lit soit plus adaptée à des enfants. Il en existe très peu actuellement en France.

Jusqu'en 2009, il n'existait pas de référentiel de conception de barrières pour enfant.

Les normes relatives aux lits médicaux pour adultes définissent que l'espace entre les barreaux doit être inférieur à 12 cm pour empêcher le passage de la tête. Les accidents rapportés en matériovigilance montrent que cette dimension est inadaptée pour les enfants. Or ces dimensions sont le plus souvent reprises pour les lits destinés aux juniors. Des travaux ont été engagés par l'Afssaps pour réduire le risque d'accident : rencontre avec les fabricants, élaboration de recommandations avec des experts, saisine de la Commission européenne, réunions inter-institutions avec la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS) notamment.

Depuis le 16 décembre 2009, l'Afssaps a diffusé un avis aux fabricants et des recommandations aux utilisateurs précisant que les lits médicaux équipés de barrières utilisés pour des enfants devaient présenter un espace entre les barreaux inférieur à 65 mm et un espace entre le sommier et le barreau inférieur de la barrière inférieur à 65 mm. Ces recommandations ont été suivies de la décision de police sanitaire du 26 avril 2010, qui comprend un arrêt de la commercialisation des lits juniors comportant un espace à risque de piégeage et une interdiction à partir du 1<sup>er</sup> mars 2011, de coucher des enfants dans des lits dont les barrières comportent un espace à risque de piégeage.

### Campagne d'inspections des tests de grossesse et d'ovulation

La large diffusion des tests rapides de grossesse et d'ovulation auprès des professionnels et du public a conduit l'Afssaps à mettre en place en 2010 un programme d'inspections dans le cadre de la surveillance du marché qui lui incombe, auprès des opérateurs intervenant sur le territoire national. Dans la plupart des cas, ces dispositifs présentent une bonne qualité, à l'exception d'une partie des tests vendus par internet qui présentent de grandes variabilités, notamment compte tenu des conditions de leur stockage et de leur transport, susceptibles d'impacter leurs performances.

70% des opérateurs déclarés et inspectés sont des professionnels du diagnostic qui disposent des compétences requises et d'un personnel qualifié. Ils ont mis en place un système de management de la qualité qui leur permet d'assurer la maîtrise de leurs activités. Ils disposent également, pour la plupart, de locaux et d'équipements adaptés et peuvent garantir une bonne maîtrise des conditions de stockage et de production des tests rapides.

Les opérateurs non déclarés, qui commercialisent pour la plupart leurs dispositifs par internet, ont présenté les principales non-conformités. Chez ces opérateurs, le circuit de distribution des tests d'autodiagnostic de grossesse et d'ovulation n'est pas toujours respecté. L'absence d'éléments portant sur l'évaluation des performances et la stabilité des dispositifs a été souvent mise en évidence ainsi que des défauts d'information sur le produit (notice d'utilisation et étiquetage) et l'absence de procédures effectives d'évaluation adéquates. Pour les distributeurs, des écarts ont été constatés sur le conditionnement des tests et les emballages pour l'expédition, ainsi que sur le stockage. De plus, la procédure nécessaire pour identifier un défaut qualité est le plus souvent absente.

Les opérateurs inspectés qui présentaient les principaux écarts ont été appelés à se mettre en conformité afin d'apporter les garanties nécessaires pour leurs produits et leurs services dans l'intérêt du consommateur. Tous ont intégré l'importance d'une démarche qualité et ont engagé les actions correctives.

Compte tenu de l'apparition constante de nouveaux opérateurs dans ce domaine, l'Afssaps attire régulièrement l'attention des distributeurs et des utilisateurs, qu'ils soient professionnels ou non, sur la nécessité de se conformer aux exigences du marquage CE, de présenter un étiquetage et des instructions claires et sur la responsabilité qui incombe au fabricant et au fournisseur des tests de grossesse et d'ovulation.

1 369  
signalements de  
réactovigilance  
pour 2010

9 206  
signalements de  
matérovigilance  
pour 2010

*« Les produits cosmétiques sont commercialisés sous la responsabilité du fabricant. L'Afssaps intervient a posteriori. »*

## L'encadrement de la sécurité d'emploi des produits cosmétiques

Les produits cosmétiques sont largement et quotidiennement utilisés par l'ensemble de la population. D'une manière générale, ils ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou normalement prévisibles d'utilisation conformément à la présentation du produit, aux mentions portées sur l'étiquetage, ainsi qu'à toute autre information destinée aux consommateurs.

Ces produits ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur commercialisation. De ce fait, l'ensemble des obligations à respecter incombe au responsable de la mise sur le marché, c'est-à-dire le fabricant qui doit mettre sur le marché des produits qui satisfont aux exigences législatives et réglementaires. En pratique, le fabricant doit constituer un dossier comprenant une évaluation de la sécurité d'emploi du produit fini tenant compte notamment du profil toxicologique des substances qui entrent dans sa composition et de leur niveau d'exposition. Ce dossier doit être tenu en permanence à la disposition de l'Afssaps et de la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF).

En complément, la réglementation prévoit l'élaboration de listes de substances interdites ou autorisées sous certaines conditions, établies pour garantir la sécurité d'emploi des produits cosmétiques et protéger la santé des consommateurs. Ces listes sont révisées régulièrement par les instances européennes, en présence des agences nationales. Elles sont ensuite rendues opposables dans tous les pays de l'Union européenne.

L'Afssaps exerce une mission de surveillance du marché au titre de la sécurité sanitaire des produits placés sous sa compétence, en évaluant et contrôlant la qualité des produits cosmétiques dans leurs conditions normales et prévisibles d'utilisation. Sur le terrain, elle inspecte les fabricants de cosmétiques, en vérifiant la conformité des conditions de fabrication aux règles de l'art, et notamment au travers de la norme ISO, qui engagent la qualité et la sécurité du produit, et les responsables de la mise sur le marché de cosmétiques, en vérifiant l'existence et la consistance du dossier sur la sécurité d'emploi du produit. Elle inspecte également les essais de sécurité et les essais cliniques. Si un risque est avéré pour le consommateur, elle prend des mesures de police sanitaire visant le retrait ou la restriction d'emploi du produit ou bien la fermeture de l'établissement et mène des inspections sur le terrain.

Dans ce domaine, elle travaille en collaboration avec la DGCCRF qui intervient au titre de ses missions générales de surveillance de la sécurité des produits. Un protocole de coopération avec la DGCCRF vise la préparation du programme annuel de surveillance du marché de produits de compétence conjointe. En 2010, ce programme a été établi au regard de l'identification de certains risques liés à des substances, à des catégories de produits ou encore à des pratiques observées concernant la mise à disposition de produits cosmétiques auprès des consommateurs. Il a porté sur les produits cosmétiques susceptibles d'être utilisés chez la femme enceinte ou allaitante pour évaluer leur potentiel reprotoxique ou perturbateur de la fonction endocrinienne, les produits cosmétiques destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants, les produits de maquillage pour enfants et pour adultes, les matières premières ou kits destinés à la fabrication à domicile de produits cosmétiques, les produits solaires « Bio » et les produits de dépigmentation.

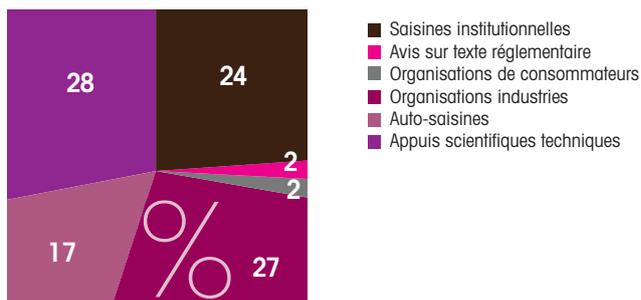
### Mesures destinées à mieux encadrer la sécurité d'emploi des produits cosmétiques

L'Afssaps prend des mesures destinées à mieux encadrer l'utilisation des substances présentes dans les produits cosmétiques sur la base d'une évaluation du risque, avec l'appui d'une communauté d'experts scientifiques indépendants, et assure la surveillance des effets indésirables liés à l'utilisation des produits cosmétiques.

Elle conduit plus particulièrement des travaux d'évaluation du risque des substances entrant dans la composition des produits cosmétiques. Pour la plupart, ces évaluations font suite à des saisines institutionnelles mais résultent également d'auto-saisines ou d'activités liées à la surveillance du marché en lien avec les services d'inspection et de contrôle en laboratoires de l'Afssaps ou avec la DGCCRF. En 2010, 34 saisines ont été évaluées et 219 déclarations de cosmétovigilance analysées.



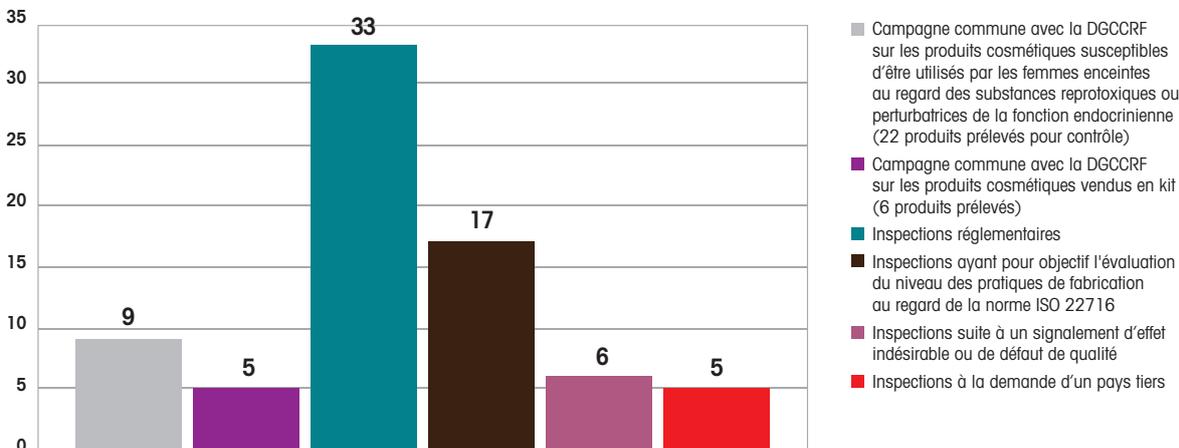
Répartition des 34 saisines par domaine d'activité



**219**  
déclarations de cosmétovigilance pour 2010

En complément, elle mène en liaison avec la DGCCRF des inspections sur le terrain pour vérifier les conditions de fabrication des produits cosmétiques.

Répartition des 52 inspections par domaine autour de 75 thématiques



### Résultats des enquêtes menées en laboratoire

L'Afssaps réalise également des contrôles dans ses propres laboratoires de produits prélevés lors des inspections. 152 produits cosmétiques ont été analysés dans les laboratoires en 2010, dont 16 en urgence. 28 non-conformités ont été détectées, notamment sur des eaux de toilette et des produits solaires. L'enquête sur les produits de blanchiment de la peau a été à l'origine du plus grand nombre de non-conformités avec l'identification de substances interdites dans les produits cosmétiques comme l'hydroquinone et les dermocorticoïdes. D'autres non-conformités ont traduit des problèmes de qualité microbiologique, qui ont abouti à des retraits de produits ou de lots. Parmi les 17 échantillons analysés en urgence, suite à des déclarations de cosmétovigilance ou à des suivis d'inspection, 8 ont été déclarés non conformes.



### Recommandations de bon usage des produits cosmétiques et des teintures capillaires permanentes

Dans le cadre de ses missions de promotion du bon usage des produits de santé entrant dans son champ de compétence, l'Afssaps a élaboré en 2010 deux documents rappelant les recommandations de bon usage des produits cosmétiques :

- un premier consacré aux produits cosmétiques en général
- le second relatif aux teintures capillaires permanentes, réalisées à domicile et en salon de coiffure.

À partir de ces recommandations, des supports didactiques, à destination du grand public et des professionnels de la coiffure, ont été déclinés. Il s'agit d'un dépliant sur le bon usage des produits cosmétiques et d'une affichette sur la bonne utilisation des teintures capillaires permanentes.

### TEST CLINIQUE FINAL DE SÉCURITÉ PHOTO-TOXIQUE (TCFSPT) D'UN PRODUIT COSMÉTIQUE

En 2009, une réflexion a été engagée par l'Afssaps afin d'évaluer les essais cliniques réalisés dans l'objectif de vérifier l'absence de potentiel photo-toxique d'un produit cosmétique avant sa commercialisation.

En effet, lorsqu'un produit cosmétique est susceptible d'entraîner des effets indésirables pendant ou après une exposition au soleil ou aux ultra-violetts artificiels, des tests cliniques sont réalisés afin de vérifier l'absence de photo-toxicité du produit cosmétique car il n'existe aucune méthode alternative à l'expérimentation animale permettant d'évaluer ce potentiel pour des produits cosmétiques.

Dans ce contexte, l'Afssaps a élaboré des recommandations afin de mieux encadrer les conditions de réalisation de ce test et d'homogénéiser les pratiques dans le but d'assurer une meilleure sécurité des sujets participant à ce type de test. Les recommandations décrivent les pré-requis et la démarche d'évaluation des risques à mettre en œuvre préalablement à la réalisation du test. Elles déterminent la méthodologie commune pour ce type d'essai et définissent les conditions d'inclusion et de suivi des sujets.

**Collaboration avec la DGCCRF : cas des produits de lissage capillaire**

À la suite d'alertes émanant d'autorités sanitaires européennes et américaines, l'Afssaps et la DGCCRF ont réalisé une enquête auprès des professionnels de la coiffure et des vendeurs des produits de lissage capillaire.

Ces contrôles ont permis de détecter la présence en France de plusieurs produits de lissage capillaire contenant du formaldéhyde à des concentrations supérieures à la limite réglementaire autorisée (0,2 %).

L'Afssaps a donc conduit une évaluation du risque relative à l'exposition du consommateur au formaldéhyde par voie aérienne dans les conditions d'utilisation<sup>3</sup> et rendu un avis sur la toxicité du formaldéhyde. Elle a notamment attiré l'attention sur le potentiel cancérigène du formaldéhyde au niveau du nasopharynx par voie respiratoire et son incrimination dans l'augmentation d'incidence de leucémies et de cancers des sinus et de la cavité nasale chez l'homme.

Elle a mis en évidence que le formaldéhyde peut provoquer des réactions d'hypersensibilité retardée se manifestant par des eczémas. Par ailleurs, en se référant aux résultats d'études d'exposition réalistes récentes menées aux États-Unis par « l'Oregon OSHA » dans des salons de coiffure utilisant des produits de lissage capillaire, l'Afssaps a pu fonder son évaluation du risque sur la base de conditions réelles d'utilisation de ces produits cosmétiques. Les résultats des mesures dans l'air ont montré épisodiquement des dépassements des valeurs limites d'exposition professionnelle et des dépassements des valeurs toxicologiques de référence.

L'Afssaps a estimé nécessaire que les produits dont les résultats de contrôle ont montré des concentrations supérieures à 0,2 %<sup>4</sup> soient retirés du marché. La DGCCRF a procédé à la saisie des produits cosmétiques concernés.

Une communication conjointe a été réalisée en direction des consommateurs, des coiffeurs et des opérateurs économiques pour les mettre en garde sur l'utilisation de ces produits considérés comme dangereux. La liste des produits de lissage capillaire contrôlés, dont la teneur en formaldéhyde est supérieure à la limite réglementaire et identifiés en France, a été mise en ligne sur le site internet de l'Afssaps. Elle est régulièrement mise à jour.

**Une coloration permanente, c'est...**  
une coloration des cheveux qui dure entre 4 et 6 semaines, résiste aux shampooings et couvrant 90% des cheveux blancs.

**Ce que vous devez faire** 😊  
 ✓ Lisez attentivement les consignes d'utilisation, présentes sur l'étiquette du produit ainsi que les précautions d'emploi et le mode d'utilisation, indiqués dans la notice.  
 ✓ Évitez tout contact de produit avec les yeux, le visage, la bouche, les mains ou tout autre partie corporelle. Rincez immédiatement si c'est le cas.  
 ✓ Portez tous les objets métalliques des cheveux de votre clientèle avant la coloration.  
 ✓ Vérifiez à partir des gants fournis avec le produit.  
 ✓ Respectez le temps d'application indiqué et rincez bien les cheveux après le temps indiqué.  
 ✓ Évitez les cheveux immédiatement à votre clientèle résident, pendant la coloration, des picotements, une sensation de brûlure et/ou des démangeaisons, ou toute autre réaction anormale.  
 Remettez une copie de l'emballage de la notice utilisée à votre clientèle. Les informations qui y figurent sont utiles en cas de réaction allergique.

**Attention**  
 Des produits de coloration peuvent provoquer des réactions allergiques, dont certaines graves, même si vous n'en avez jamais eu auparavant et si vous n'avez jamais eu de problèmes pour le pubis.  
 Des allergies peuvent apparaître.  
 Si vous n'avez pas de réaction sur le produit avant d'appliquer le produit sur les cheveux de votre clientèle, faites un essai sur vous-même.  
 Si vous ne pouvez pas vous assurer que vous n'avez pas de réaction avant une réaction allergique.

**De façon générale, respectez scrupuleusement les consignes d'utilisation des produits.**

**Ce que vous ne devez pas faire** ☹️  
 N'utilisez pas les teintures :  
 ✓ pour réaliser un tatouage éphémère sur la peau.  
 ✓ chez les enfants de moins de 16 ans.  
 ✓ en cas de réaction antérieure, après qu'elle soit à une teinture capillaire ou à un tatouage éphémère noir.  
 ✓ sur un cuir chevelu sensible, irrité ou abîmé et/ou en cas d'éruption cutanée au niveau du visage.  
 ✓ si les cheveux de votre clientèle ont été colorés avec du henné, des sels métalliques, une coloration progressive ou un produit de repigmentation.  
 N'utilisez pas d'outils ou de matériel.

En cas de réaction allergique, incitez votre clientèle à consulter son médecin.

www.afssaps.fr | afssaps

**152**  
Produits cosmétiques contrôlés par l'Afssaps

**28**  
non-conformités

**4**  
essais cliniques autorisés en 2010

3 Afssaps (2010). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé relatif aux risques sanitaires d'exposition au formaldéhyde contenu dans certains produits cosmétiques de lissage capillaire. En ligne sur: [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)  
 4 Afssaps (2010). Liste des produits de lissage capillaire contenant des concentrations en formaldéhyde supérieures à la limite réglementaire et identifiés en France. En ligne sur: [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

### L'évaluation des substances biocides

L'Afssaps participe, pour le compte du ministère de l'Écologie, du Développement durable, des Transports et du Logement et de l'Anses, aux travaux d'évaluation des substances actives pour certaines catégories de produits biocides, phase préalable au dépôt des demandes d'AMM des produits biocides mis sur le marché. Les catégories de produits concernent les produits de désinfection des mains saines, ainsi que des mains dans un cadre opératoire (TP 1), des produits destinés à la désinfection des surfaces en milieux de soins et des véhicules à usage sanitaire (TP 2) ainsi que des répulsifs corporels (TP 19) sans action thérapeutique sur la peau saine et destinés à repousser les insectes et les acariens.

Toutes demandes confondues, 37 dossiers ont été traités en 2010 que ce soit des saisines institutionnelles nationales ou européennes, de l'industrie, ou encore des appuis scientifiques et techniques.

### CO-EXPOSITION DES PROFESSIONNELS DE LA LUTTE ANTI-VECTORIELLE AU DEET ET AUX INSECTICIDES

L'Afssaps et l'Anses ont été saisies afin de mener une analyse critique d'une nouvelle étude (Corbel et al., 2009)<sup>5</sup> incriminant le N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET) en tant que neurotoxique par action anticholinestérasique, et d'apprécier la portée de cette étude chez les professionnels de la lutte antivectorielle (LAV) pouvant être co-exposés au DEET ainsi qu'à des insecticides ayant une action anticholinestérasique ou sur le système de neurotransmission cholinergique. De cette collaboration est né un rapport d'évaluation commun « Co-exposition des professionnels de la lutte antivectorielle au DEET et aux insecticides » consultable sur les sites Internet de l'Afssaps<sup>6</sup> et de l'Anses<sup>7</sup>.

Ce rapport d'évaluation souligne les difficultés liées aux concepts de co-exposition et rappelle en conséquence la nécessité de conduire des études spécifiques chaque fois qu'il est nécessaire d'évaluer le risque en cas d'expositions à des substances de manière concomitante. Il démontre par ailleurs que la nouvelle étude ne modifie pas l'évaluation européenne initiale relative à l'utilisation du DEET en tant que répulsif corporel.

L'Anses et l'Afssaps ont rappelé que le DEET permet de se protéger efficacement contre les piqûres de vecteurs de maladies graves (chikungunya, paludisme, dengue,...). Ainsi, toute recommandation ayant pour objectif une restriction d'usage du DEET par les professionnels doit être fondée sur une approche bénéfice/risque, considérant d'une part les connaissances sur la situation épidémique et d'autre part la toxicité de chacune des substances utilisées seules ou en concomitance.

5 Corbel V., Stankiewicz M., Pennetier C. et al. (2009). Evidence for inhibition of cholinesterases in insect and mammalian nervous systems by the insect repellent deet. BMC Biology 7: 47.

6 [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

7 [www.anses.fr](http://www.anses.fr)

## L'anticipation des nouveaux besoins de santé publique

L'évaluation efficace de nouveaux produits, l'identification de nouveaux risques, l'anticipation de nouveaux besoins de santé publique, et la participation aux réflexions nationales sur la recherche et l'innovation est subordonnée à une activité de veille scientifique et technologique robuste. L'Afssaps utilise plusieurs leviers pour conduire sa mission de veille : son service de documentation, les veilles réalisées par ses agents et ses groupes de travail dans le cadre des évaluations conduites, une veille thématique sur des sujets sensibles comme les tests de dépistage et le suivi des cancers, la médecine prédictive, la télémédecine ou encore l'innovation dans la prise en charge du diabète et une veille organisée transversale à l'ensemble des produits de santé sur 4 thèmes considérés comme prioritaires : les biothérapies, les agents émergents, les biomarqueurs et les nanotechnologies.

Si les veilles cherchent avant tout à améliorer la connaissance et l'expertise de l'Afssaps, elles participent aussi à l'identification d'innovations techniques, scientifiques ou thérapeutiques sur lesquelles l'Afssaps portera un regard particulier.

### La surveillance des risques émergents

Les agents émergents sont de deux grandes natures : les agents infectieux comme les arbovirus, les bactéries, les champignons, les parasites et les prions, et les agents non infectieux comme les toxines ou les produits chimiques. Au plan épidémiologique, il existe également deux situations : l'émergence d'un agent jusque-là inconnu et n'ayant jamais été responsable de pathologies chez l'homme, et la réémergence au sein de la population d'un agent (situation beaucoup plus fréquente) qui avait disparu ou qui occupe une zone géographique encore indemne.

L'Afssaps observe une surveillance attentive dans ce domaine car l'apparition d'un risque émergent peut avoir des conséquences directes sur les produits qu'elle encadre. Dans un but de prévention et d'anticipation du risque, elle étudie donc et évalue les agents émergents, émet des recommandations sur le traitement des maladies qu'ils induisent, inspecte les sites qui détiennent les micro-organismes et toxines hautement pathogènes et contrôle leurs conditions de conservation et de circulation sur le sol français.

Instaurée en 2006, la veille scientifique sur les risques émergents a évolué en 2010 vers un travail collaboratif entre agences de sécurité sanitaire (InVS – Institut national de veille sanitaire) et sociétés savantes (SPILF – société de pathologie infectieuse en langue française) dans le but de partager les travaux réalisés au sein de chaque structure et d'améliorer la réactivité institutionnelle en cas de risque pour la santé publique. Cette veille scientifique a pour objectif de participer à l'actualisation constante des connaissances et de mieux anticiper l'impact des mutations sanitaires et technologiques sur les missions de l'Agence. Le groupe de veille élabore et partage des notes d'étape régulières sur les avancées du domaine.

L'Afssaps intervient également en apportant son expertise sur les produits de santé à utiliser en cas de menaces sanitaires liées aux agents émergents identifiées dans les plans gouvernementaux. Dans ce domaine, elle a poursuivi son action en 2010 sur le contrôle de qualité des médicaments issus des stocks stratégiques nationaux. Elle participe également à la lutte contre le bioterrorisme. En 2010, elle a publié des fiches de prise en charge thérapeutique<sup>8</sup> des patients en cas d'attentats, d'actes de malveillance ou d'accidents industriels avec des matières biologiques, nucléaires, radiologiques ou chimiques. Ces fiches ont pour objectif de guider les intervenants sur le terrain, décrivent les recommandations et les réponses thérapeutiques d'urgence à mettre en œuvre. Elles s'adressent en premier lieu aux intervenants de médecine de catastrophe et aux services médicaux d'intervention d'urgence mais aussi aux professionnels de santé des services de réanimation et des centres antipoison.

## FICHES BIOTOX

- Introduction aux fiches biotox de prise en charge thérapeutique (24/10/2008)
- Fiche récapitulative (24/10/2008)
- Fiche 1 - Conduite à tenir en situation d'urgence avant identification de l'agent pathogène responsable (24/10/2008)
- Vademecum thérapeutique (24/10/2008)
- Indications et alternatives thérapeutiques aux fluoroquinolones (24/10/2008)
- Fiche 2 - Charbon (24/10/2008)
- Fiche 3 - Peste (24/10/2008)
- Fiche 4 - Tularémie (23/10/2008)
- Fiche 5 - Brucellose (24/10/2008)
- Fiche 6 - Agents des fièvres hémorragiques virales (24/10/2008)
- Fiche 7 - Variole (24/10/2008)
- Fiche 8 - Toxine botulique (24/10/2008)
- Fiche 9 - Fièvre Q (24/10/2008)
- Fiche 10 - Morve et mélioïdose (24/10/2008)
- Fiche 11 - Autres infections bactériennes (24/10/2008)
- Fiche 12 - Autres agents biologiques, pour lesquels aucun traitement spécifique ou prophylactique ne peut être recommandé (24/10/2008)

<sup>8</sup> Fiches Biotox (risque bioterroriste), actualisées en 2008

Fiches Piratox (risque chimique), actualisées en 2010

Fiches Piratome (risque nucléaire et radiologique), actualisées en 2010

## INTRODUCTION AUX FICHES PIRATOX ET PIRATOME

→ Fiche introductive (01/12/2010)

### FICHES PIRATOX

Prise en charge des intoxications aux agents chimiques (entrée par catégorie d'agent chimique)

- Fiche Piratox 1 - Cyanures et dérivés cyanés (01/12/2010)
- Fiche Piratox 2 - Hydrogène arsenié ou arsine (01/12/2010)
- Fiche Piratox 3 - Lewisite (01/12/2010)
- Fiche Piratox 4 - Organosphosphorés : neurotoxiques de guerre et pesticides (01/12/2010)
- Fiche Piratox 5 - Suffocants et phosphine (01/12/2010)
- Fiche Piratox 6 - Yperite et autres moutardes vésicantes (01/12/2010)

### FICHES PIRATOME

Prise en charge des contaminations internes à divers radionucléides (entrée par antidote, la fiche n°1 oriente le choix de l'antidote)

- Fiche Piratome 1 - Principes de traitement et choix des antidotes (01/12/2010)
- Fiche Piratome 2 - Bleu de Prusse (01/12/2010)
- Fiche Piratome 3 - DMSA/BAL (01/12/2010)
- Fiche Piratome 4 - DTPA (01/12/2010)

299

Dossiers de sécurité  
virale ont été  
examinés en 2010

### Encadrer le risque de transmission des agents infectieux émergents par les produits biologiques

L'Afssaps porte une attention particulière au risque de transmission d'agents infectieux par les produits sanguins, les organes, les tissus et les cellules utilisés dans un usage thérapeutique. Partant de son expérience sur la maîtrise du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, elle a lancé une réflexion pour prévenir le risque de transmission de la maladie de Chagas avec la mise en place d'un dépistage systématique au moment de l'entretien pré-don des donneurs de sang.

L'Afssaps porte également une attention particulière aux donneurs susceptibles d'être infectés par une arbovirose, c'est-à-dire une infection virale transmise à l'homme par des piqûres des vecteurs infectés comme des moustiques (infection à West Nile, Dengue ou Chikungunya). Le caractère saisonnier et imprévisible des épidémies d'arboviroses a motivé la création d'une structure qui puisse être facilement activée sur la base de critères et de seuils d'alerte prédéterminés, afin de prendre des mesures de prévention les plus appropriées pour limiter le risque de transmission de ces infections par les produits sanguins labiles et les greffons, que ce soit en France ou à l'étranger. Plusieurs mesures peuvent être prises pour sécuriser les produits sanguins labiles et les greffons en fonction de chaque alerte :

- un renforcement de la sélection clinique des donneurs
- la mise en place d'un dépistage spécifique ciblé lorsque les outils de détection sont disponibles
- des suspensions localisées de collecte.

La réflexion prend également en compte le risque de pénurie qui pourrait être engendré par la mise en place de ces mesures. Ainsi, en 2010, 7 recommandations ont été émises par l'Afssaps à la suite de signalements de l'InVS :

- épidémie de Dengue en Guadeloupe en janvier 2010
- épidémie de Dengue en Guyane en février 2010
- cas sporadiques de Chikungunya à la Réunion en avril 2010
- démarrage d'une épidémie de Dengue en Martinique en juin 2010
- mise en évidence de deux cas autochtones de Dengue à Nice en septembre 2010
- mise en évidence de deux cas autochtones de Chikungunya à Fréjus en septembre 2010
- survenue de cas d'encéphalites à virus West Nile en Grèce, Israël, Russie, Hongrie, Roumanie, Turquie, Espagne et Italie. Alertes successivement traitées d'août à octobre 2010.

### Prévenir le détournement à des fins terroristes

La ricine, molécule la plus toxique du règne végétal, est une arme biologique potentielle, qui peut facilement être isolée à partir de la graine de ricin. Elle entraîne dans les heures qui suivent l'intoxication, des vomissements et des diarrhées intenses, parfois sanglants, suivis d'un choc hypo-volumique (après ingestion), ou une toux et une détresse respiratoire suivis d'un œdème pulmonaire et d'un arrêt respiratoire (après inhalation). La mort survient par défaillance multi-viscérale.

Face à cette arme biologique, et en l'absence de kit de diagnostic disponible et de traitement spécifique, plusieurs programmes de recherche ont été engagés par l'Afssaps dans ses laboratoires. En 2008, ils ont déjà permis de mettre au point une méthode de détection de la ricine dans les cosmétiques<sup>9</sup>, un kit d'aide au diagnostic

<sup>9</sup> Dayan *et al*, Rapid detection of ricin in cosmetics and elimination of artefacts associated with wheat lectin, *J. Immunol Methods*, 336 (2008) 2: 251-254

## SURVEILLER LES MICRO-ORGANISMES ET TOXINES (MOT)

La mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines nécessitent la délivrance par l'Afssaps d'autorisations d'importation, d'exportation, d'acquisition, de détention, de mise en œuvre et de transport.

Cette mission implique deux niveaux d'intervention pour l'Agence : un travail d'évaluation sur dossier aboutissant à la délivrance des autorisations et l'inspection sur site des activités menées sur les micro-organismes et toxines (MOT). L'évaluation des risques induits par ces opérations, tant en matière de sécurité<sup>13</sup> que de sûreté<sup>14</sup> biologiques, conditionne la délivrance et le renouvellement des autorisations. Les inspections ont pour but de vérifier que les activités

exercées au sein des laboratoires sont conformes aux autorisations délivrées par l'Afssaps et que le fonctionnement et l'équipement des laboratoires répondent bien aux exigences de sécurité et de sûreté biologiques compte tenu du risque induit par ces MOT.

En 2010, 660 demandes d'autorisation ont été évaluées (dont une autorisation d'importation pour stérilisation, avant d'être présenté au public en France d'un spécimen de bébé Mammouth découvert en Russie et contaminé par des spores de *Bacillus anthracis*). Dix rappels à la réglementation ont été notifiés et un retrait d'une autorisation de détention, d'acquisition et de mise en œuvre prononcé.

32 inspections ont été réalisées. Les résultats de la campagne d'inspections ont montré que 2 laboratoires détenant et manipulant du matériel biologique ou génétique exerçaient sans avoir les autorisations requises. Cinq laboratoires exerçaient dans des installations inadaptées. Deux lettres d'avertissement et un avis défavorable à la recherche et la mise en œuvre de MOT transmissibles par voie aérienne ont été émis. Trois laboratoires ont fait l'objet d'un suivi spécifique afin de s'assurer que les non-conformités identifiées en 2009 étaient résolues. Enfin, une enquête a été diligentée suite à l'exposition potentielle d'un enfant à des MOT.

et à l'orientation thérapeutique sur puces à ADN, à partir d'un modèle murin d'intoxication à la ricine par voie intra-nasale développé dans le cadre de travaux collaboratifs avec le CEA-Institut de biologie et technologies de Saclay- SIMOPRO et SCBM / l'Institut Curie-Centre de recherche TSD / UMR5236 CNRS-UMI<sup>10</sup>.

En 2010, ce modèle a été utilisé pour tester des molécules inhibitrices (antidotes) de la ricine, en commençant par les inhibiteurs chimiques sélectionnés par l'équipe du CEA. L'Institut Curie a décrypté les mécanismes d'action de ces produits et les résultats de l'ensemble de ces travaux ont fait l'objet d'une publication en avril 2010<sup>11</sup>. En 2010 également, les potentialités préventives et/ou thérapeutiques d'anticorps monoclonaux dirigés contre la ricine (immunothérapie), développés par le CEA, ont été évaluées sur ce modèle. Ces anticorps ont montré *in vivo* une forte protection, aussi bien préventive que curative<sup>12</sup>.

<sup>10</sup> Gidrol *et al*, Puce à ADN pour l'aide au diagnostic après intoxication à la ricine, Poster Journées scientifique NRBC, CEA Saclay, 15 octobre 2009.

<sup>11</sup> Stechmann *et al*, The inhibition of retrograde transport protects mice from lethal ricin challenge, *Cell*, 141 (2010) 2:231-42.

<sup>12</sup> Julie Prigent *et al*, Novel Neutralising Antibodies against Ricin Toxin, *PLoS ONE* (soumis).

<sup>13</sup> Sécurité biologique : ensemble des mesures et des pratiques visant à protéger les personnes et l'environnement des conséquences liées à l'infection, à l'intoxication ou à la dissémination de microorganismes ou de toxines.

<sup>14</sup> Sûreté biologique : ensemble des mesures et des pratiques visant à prévenir les risques de perte, de vol, de détournement ou de mésusage de tout ou partie de micro-organismes ou de toxines dans le but de provoquer une maladie ou le décès d'êtres humains.

MOT

32

inspections  
de sécurité  
biologiqueMOT  
660demandes  
d'autorisation  
évaluées

903

nouveaux essais  
cliniques pour des  
médicaments

351

essais cliniques  
pour des dispositifs  
médicaux

## Le soutien à l'innovation

Dans sa démarche d'accompagnement et de soutien à l'innovation, l'Afssaps vise plusieurs objectifs: anticiper les besoins et identifier les domaines où les produits thérapeutiques font défaut pour inciter à leur développement, anticiper les risques nouveaux associés à l'innovation thérapeutique ou technologique, assurer une mise sur le marché précoce des nouveaux traitements répondant à des besoins de santé publique, accompagner les industriels dans leurs démarches d'innovation en leur apportant un éclairage à la fois médical et réglementaire, participer à l'effort national de recherche.

Depuis plusieurs années, l'Afssaps apporte son soutien aux industriels et aux patients en matière d'innovation. Elle s'est d'abord engagée dans une démarche d'appui à l'innovation avec l'adoption de référentiels sur des médicaments en développement et la mise en place d'une phase pilote d'autorisation des essais cliniques avant même l'entrée en vigueur du nouveau régime des essais cliniques en août 2006. Elle a ensuite ouvert un chantier destiné à mieux accompagner l'innovation, en particulier lorsqu'elle est de nature à servir un intérêt de santé publique avec la mise en place au cours du temps d'une offre de service à l'attention des développeurs couvrant l'ensemble des étapes du développement d'un produit de santé.

## LE SOUTIEN DE L'AFSSAPS À L'INNOVATION REVÊT PLUSIEURS FORMES:

- la poursuite d'une politique d'échanges avec les organismes de recherche et le monde des PME et des start-up par l'organisation de journées annuelles dédiées aux PME et académies innovant dans le domaine de la santé, et une présence sur des salons, et des symposiums en lien avec l'innovation dans le domaine de la santé.
- le développement de rencontres avec les porteurs de projets, académiques ou industriels, à des stades précoces du développement avec l'apport d'avis scientifiques et d'éclairages réglementaires. En 2010, 97 rencontres ont été organisées à la demande de développeurs et 55 avis scientifiques nationaux prononcés. Cette politique s'étend au niveau européen également puisque l'Afssaps a coordonné 80 avis rendus par l'EMA.
- la mise en œuvre d'une politique de diffusion de l'information réglementaire vers les porteurs de projets innovants ou les structures en lien avec l'innovation comme les incubateurs ou les pôles de compétitivité, l'édition d'un bulletin spécialisé, la création d'une rubrique dédiée à l'accompagnement de l'innovation sur le site Internet de l'Afssaps et l'élaboration de recommandations sur des thèmes d'intérêts comme celle sur « l'évaluation biologique des dispositifs médicaux contenant des nanomatériaux ».
- la participation aux stratégies nationales de recherche et d'innovation et aux plans de santé publique pour contribuer à l'effort national sur le développement de produits de santé sûrs, efficaces et adaptés aux besoins de la population. En 2010, l'Agence a été régulièrement sollicitée par la Direction générale de la Santé pour apporter son expertise sur des projets innovants présentant de véritables intérêts de santé publique et correspondant à de véritables innovations potentielles.



L'Afssaps est l'autorité compétente pour toutes les recherches biomédicales sur l'homme, quelle que soit la nature du produit de santé. En 2010, l'Agence s'est impliquée dans :

- la poursuite d'une politique d'évaluation attractive, avec une durée d'évaluation inférieure à celle imposée par les textes réglementaires. Les délais d'évaluation sont en moyenne de 40 jours pour les médicaments et de 31,5 jours pour les dispositifs médicaux, alors que le volume des dossiers présentés a augmenté de 21 %;
- l'anticipation de l'évaluation de dossiers complexes, avec la généralisation des procédures de pré-soumission des demandes d'essais cliniques, démarche initiée pour les médicaments, étendue en 2010 aux dispositifs médicaux et aux produits biologiques. Ce cadre permet aux promoteurs de solliciter l'avis de l'Afssaps lors de la préparation de leurs essais cliniques, et de soumettre des dossiers de meilleure qualité. Ces procédures de pré-soumission sont particulièrement adaptées aux produits innovants dont le développement et l'évaluation sont plus complexes;
- après la participation à l'élaboration du référentiel général de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs en 2009, l'Afssaps a proposé, en 2010, plusieurs formations aux unités de recherches cliniques académiques ainsi qu'aux industriels. L'objectif est de « professionnaliser » l'ensemble des acteurs de la recherche clinique sur lesquels reposent la qualité des résultats et la protection des personnes tout en augmentant la qualité des dossiers présentés à l'Afssaps pour permettre une évaluation pertinente et réactive;
- l'engagement au niveau européen dans le Clinical Trials Facilitation Group (CTFG), groupe placé sous l'égide des chefs d'agences européennes dont l'objectif est d'harmoniser et de faciliter la recherche biomédicale européenne. En 2010, l'Afssaps a été impliquée dans 70 % des dossiers présentés par les promoteurs dans le cadre de la « Voluntary Harmonisation Procédure » (VHP), procédure permettant une évaluation conjointe des demandes d'autorisation d'essai clinique par l'ensemble des États membres concernés. Sous l'impulsion de la France, cette procédure est aujourd'hui attractive avec un délai moyen d'évaluation de 47 jours. Le CTFG a également mis en place un work-sharing de l'évaluation des rapports annuels de sécurité dans le cadre des recherches biomédicales, auquel l'Afssaps participe activement.

*« L'Afssaps a généralisé la procédure de pré-soumission des demandes d'essais cliniques pour les médicaments, les dispositifs médicaux et les produits biologiques. »*

### Les essais cliniques de thérapie génique : vitrine de l'innovation

Le nombre de nouvelles demandes d'essais cliniques en thérapie génique est de l'ordre d'une dizaine par an. Pour près de la moitié, l'Afssaps est sollicitée très en amont du dépôt du dossier de demande d'autorisation officielle. En 2010, 7 projets ont été suivis dans le cadre du soutien à l'innovation :

- l'équipe d'Alain Fischer et de Marina Cavazanna-Calvo a été la première à démontrer l'efficacité de la thérapie génique. Le Déficit Immunitaire Combiné Sévère lié à l'X (DICS-X) est une maladie génétique rare qui provoque une déficience des moyens de défense contre les infections, causée par un défaut de développement des lymphocytes T. La thérapie génique est proposée comme thérapeutique alternative aux greffes de moelle osseuse provenant d'un donneur et consiste à insérer dans les cellules de la moelle osseuse du malade (qui sont les précurseurs des cellules sanguines – dont les lymphocytes) une copie normale du gène atteint. En mars 1999, une demande d'autorisation d'essai clinique déposée par le promoteur AP-HP a été autorisée et l'essai clinique a pu débiter à l'Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris). Ce traitement a permis de reconstituer une immunité efficace des lymphocytes T, permettant aux enfants de sortir de leur enceinte stérile (bulle) et de mener une vie normale. Pourtant, en 2005, l'essai a été suspendu par l'Afssaps en raison de la survenue de complications (de type leucémies) liées à la thérapie génique chez 4 des enfants traités. Avec dix ans de recul sur cet essai, sept enfants traités sur les dix sont guéris et mènent une vie normale ;

- d'autres essais de thérapie génique, dont certains sont toujours en cours en France, ont depuis démontré une efficacité chez les patients traités. Ainsi, l'essai mené par l'équipe de Patrick Aubourg à l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Paris dans l'adrénoleucodystrophie cérébrale, donne des résultats très encourageants, avec une stabilisation du processus de démyélinisation cérébrale. Il s'agit d'une première scientifique, puisque c'est le premier essai clinique utilisant un lentivirus en France ;

- la thérapie génique peut aussi contribuer à l'amélioration de la qualité de vie. En 2005, un essai clinique de thérapie génique a été autorisé par l'Afssaps pour le traitement des patients atteints de formes sévères de maladies de l'hémoglobine (hémoglobinopathies qui regroupent la drépanocytose et les thalassémies). Dans leur forme sévère, ces deux maladies génétiques sont généralement mortelles dans l'enfance ou chez les jeunes adultes s'ils ne peuvent bénéficier d'une greffe de moelle osseuse provenant d'un donneur compatible, ou de traitements symptomatiques lourds tout au long de la vie. Un des deux patients traités en 2007 a aujourd'hui une vie normale. Il n'est plus dépendant de ses transfusions mensuelles, et fait l'objet d'un suivi biologique et clinique régulier ;

- la thérapie génique *in vivo*, consistant à administrer le vecteur directement au patient, ouvre également de nouvelles perspectives. En 2010, une demande d'essai clinique a été déposée à l'Afssaps dans le traitement des dystrophies rétinienne liées à des mutations du gène RPE65 (Amaurose congénitale de Leber). Cette maladie entraîne la cécité. Il n'existe à ce jour aucun traitement pour les patients souffrant d'une déficience du gène RPE65. Néanmoins, plusieurs équipes institutionnelles ont récemment démontré l'intérêt d'une stratégie thérapeutique par thérapie génique en corrigeant cette déficience visuelle sur un modèle canin (chiens Briards RPE65-/-). Sur la base des résultats d'efficacité/sécurité obtenus chez les chiens briard ayant recouvré la vue après thérapie génique, le promoteur a déposé une demande d'essai clinique, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une seule administration du vecteur viral, dans un seul œil, chez des patients adultes et enfants souffrant d'une dystrophie rétinienne liée à une déficience du gène RPE65. Ce dossier est en cours d'évaluation.

5

autorisations  
pour des essais de  
thérapie génique

15

autorisations  
pour des essais de  
thérapie cellulaire

### Le dispositif médical innovant : une rupture technologique

La durée de vie des dispositifs médicaux sur le marché est courte (quelques années) mais leur durée de fonctionnement est souvent longue (implants, équipements). Les dispositifs médicaux font l'objet d'une forte évolutivité, en partie liée au progrès technologique rapide de ce secteur très innovant.

Malgré les progrès technologiques, les dispositifs pouvant présenter une véritable rupture dans la prise en charge des maladies restent rares. Depuis 2006, l'Afssaps a été sollicitée sur 643 nouveaux dispositifs potentiellement innovants. Sur ces 643 dispositifs, 133 ont généré une rencontre avec les porteurs de projet, et 16 seulement ont été considérés comme des innovations majeures. Les domaines thérapeutiques les plus représentés sont l'oncologie (37 %), la neurologie (14 %), et le cardio-vasculaire (14 %). L'Afssaps accompagne 13 produits. Exemples :

- le premier cœur artificiel totalement implantable qui, en cas de succès, représentera une alternative unique à la transplantation cardiaque, dans un contexte de pénurie de greffe. Ce projet est suivi par l'Afssaps depuis 2006. L'accompagnement s'est accéléré en 2010, avec plusieurs rencontres destinées à préparer l'évaluation de la demande d'autorisation du premier essai clinique sur l'homme sur la base des données de sécurité, d'efficacité et de maîtrise du risque ;
- des nanoparticules actives pour lutter contre les cellules cancéreuses sous l'effet de rayons X dans le traitement des sarcomes des tissus mous. Cette approche innovante destinée à améliorer l'efficacité de la radiothérapie tout en diminuant les doses délivrées pour une meilleure tolérance pourrait entraîner des progrès majeurs dans la destruction et le contrôle des tumeurs et justifie la poursuite de cette recherche *via* un développement de très haut niveau scientifique compte tenu des interrogations associées à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux. Accompagné depuis plusieurs années pour assurer une évaluation poussée de l'ensemble des risques et notamment au niveau toxicologique, ce dossier est entré fin 2010 dans la procédure de pré-soumission des essais cliniques récemment mise en place.

### Accompagner les besoins : l'évaluation des médicaments utilisés hors-AMM dans le cadre des ALD et des maladies rares

L'article 56 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2007<sup>15</sup> a introduit un dispositif de prise en charge financière hors périmètre des biens et services remboursables, pour les patients atteints d'une affection de longue durée ou d'une maladie rare<sup>16</sup>, pour une période maximale de trois ans. Cette dérogation est possible sur avis motivé de la Haute Autorité de Santé (HAS) après consultation de l'Afssaps pour les produits de sa compétence.

En 2010, l'Afssaps a été sollicitée par la HAS pour la validation de la Liste des Actes et Prestations (LAP) de 15 guides ALD / Protocole National de Diagnostic et de Soins et a rendu des avis sur l'utilisation hors-AMM de plusieurs médicaments.

316

essais cliniques  
autorisés pour des  
dispositifs médicaux

13

dispositifs  
innovants  
accompagnés

<sup>15</sup> Article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et son décret d'application n° 2008-211 du 3 mars 2008.

<sup>16</sup> Règlement CE n°141/2000; Plan National Maladies rares 2005-2008.

### Actes et prestations pour les affections de longue durée

- Cancer de la vessie
- Cancer de la thyroïde
- Syndrome néphrotique idiopathique (Actualisation de la LAP)
- Nécrolyse épidermique toxique, syndromes de Steven-Johnson et de Lyell
- Cancer du rein
- Affections psychiatriques de longue durée
- Troubles dépressifs récurrents ou persistants chez l'adulte (Actualisation de la LAP)
- Dermatitis bulleuses auto-immunes (projet de PNDS)
- Cancer foie et pancréas
- CADASIL
- Sclérose en plaques (alpha-bloquants / amantadine)
- Syndrome de Prader-Willi
- Hyperplasie congénitale des surrénales
- Cardiomyopathie hypertrophique
- Myélome
- Lymphome non hodgkinien

### Avis rendus à la HAS pour l'utilisation hors-AMM de médicaments indiqués dans les pathologies suivantes :

- Tylsa
- Vascularite nécrosante : mycophénolate mofétil, triptoréline, acide acétyl salicylique, clopidogrel, méthotrexate ;
- Syndrome de Marfan : stéroïdes sexuels, bêtabloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque, inhibiteurs calciques ralentisseurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;
- Myopathies inflammatoires : méthotrexate, ciclosporine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, léflunomide ;
- Troubles du sommeil / pathologies neurologiques graves : Circadin ;
- Maladie de Fabry : IEC et antagonistes de l'angiotensine II dans les néphropathies, périndopril dans la prévention secondaire des AVC, acide folique dans l'hyperhomocystéinémie, phénytoïne en cas d'acroparesthésies ou de crises douloureuses, alendronate et calcium en cas d'ostéoporose.

## La contribution aux plans et actions de santé publique

L'Afssaps joue un rôle d'appui pour l'élaboration et la mise en œuvre de la politique nationale de santé publique en développant des partenariats ou en apportant sa contribution aux chantiers nationaux de santé publique.

### Plan Alzheimer

Dans le cadre du plan national Alzheimer 2008-2012 piloté par la mission interministérielle (ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, ministère des Solidarités et de la Cohésion sociale), l'Afssaps contribue à la mesure 14 axée sur la surveillance des accidents iatrogènes médicamenteux chez les patients atteints de la maladie. Sous le pilotage de la DGS, en partenariat avec les centres régionaux de pharmacovigilance, l'Afssaps a été chargée de la conception, de la réalisation et de l'analyse de l'étude « PEIMA » pour évaluer la prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. Cette étude prospective, conduite de février à mai 2010 auprès de 1 332 patients ne met pas en évidence de risque iatrogène particulier. Cependant, l'emploi des psychotropes dans cette population est fréquent et conduit à certains effets indésirables qui pourraient être évités. Le bon usage des psychotropes dans cette population reste un défi important à relever et conforte la poursuite des actions de formation pour en éviter l'usage inadapté.

Cette étude a été complétée par une analyse rétrospective des signaux de pharmacovigilance déclarés chez des patients déments de janvier 2007 à décembre 2010. Les résultats de ces deux études permettront d'apporter une contribution éclairée à l'action 15 du Plan Alzheimer sur l'amélioration du bon usage des médicaments.

L'Afssaps participe aux réflexions sur l'élaboration et le suivi des indicateurs les plus pertinents sur la recherche biomédicale en France dans la maladie d'Alzheimer. Elle s'implique au plan européen dans le cadre des avis scientifiques sur le développement de nouvelles molécules et de nouveaux tests diagnostiques. Depuis l'entrée en vigueur du plan, elle a autorisé une dizaine d'essais sur des médicaments de diagnostic et une cinquantaine d'essais sur des médicaments thérapeutiques. À ces essais sur les médicaments s'ajoutent des essais entrant dans le cadre dit « hors produits de santé ». Ainsi, en 2010, elle a autorisé 14 nouveaux essais pour des médicaments et 12 pour des « hors produits de santé ».

L'Afssaps a également développé une politique d'accompagnement de l'innovation avec une veille transversale dédiée à cette maladie et un accès facilité au dispositif d'aide aux porteurs de projets. En 2010, le développement de 2 dispositifs de diagnostic *in vitro* a été suivi, et un médicament en développement a bénéficié d'un avis scientifique de la part de l'Afssaps. L'Agence a aussi participé, à la demande de la Direction générale de la Santé, à l'évaluation de demandes de financement de projets innovants dans le traitement de cette maladie.

Au titre de ses missions de vigilance et d'information, l'Agence développe une surveillance particulière des produits de santé commercialisés dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. En 2010, cette surveillance a donné lieu à deux communications vers les professionnels de santé : en mai 2010, avec le patch transdermique de la rivastigmine, et en octobre 2010, avec la nouvelle pompe doseuse de la mémantine.

*« L'emploi des psychotropes chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer est fréquent et leur bon usage reste un défi important à relever. »*

## Plan Cancer

### Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et essais cliniques

L'Afssaps est associée à la mise œuvre de plusieurs mesures du Plan cancer 2009-2013, en particulier pour accélérer l'accès des patients français aux molécules innovantes (mesure 1 et mesure 21 du Plan cancer) et pour améliorer la qualité des dépistages organisés.

L'Afssaps a un rôle de facilitateur à jouer dans l'accès rapide aux molécules innovantes, particulièrement là où les besoins ne sont pas couverts, tout en garantissant le respect de la qualité et la sécurité des patients. Entre juin 2010 et janvier 2011, elle a ainsi participé à plusieurs réunions avec l'Institut national du cancer (INCa) et les industriels du médicament sur le thème « ATU et essais cliniques précoces » afin de favoriser la mise à disposition des molécules innovantes pour des patients, qui ne répondent plus aux traitements conventionnels. Par ailleurs, une réflexion est engagée entre l'Afssaps et l'INCa, afin de mieux prendre en compte dans la réglementation des essais cliniques en cancérologie, l'évolution très rapide des connaissances, des pratiques et le développement de nombreuses molécules innovantes, dont les mécanismes d'actions et les cibles cellulaires potentielles sont beaucoup mieux connus.

L'Afssaps a été également associée à la réflexion d'amont ayant conduit à la labellisation par l'INCa de 16 centres d'essais cliniques de phases précoces. Elle a aussi été intégrée très tôt à la collaboration entre l'INCa et le National Cancer Institute (NCI, USA) permettant aux patients français d'accéder à des nouvelles molécules, dans le cadre d'essais cliniques du programme d'évaluation thérapeutique dans le domaine du cancer (CTEP) du NCI, qui était jusque-là exclusivement réservé aux patients américains.

L'Afssaps participe également à l'information des professionnels et des patients sur les essais cliniques en cancérologie en transmettant à l'INCa les informations contenues dans son répertoire public des essais cliniques de médicaments, afin de les intégrer dans le registre des essais cliniques en cancérologie de l'INCa, (action 4.4 du Plan cancer 2009-2013). Cette transmission automatique et systématique s'est mise en place au premier trimestre 2010 après la signature d'une convention entre les deux institutions. Au total, 198 nouveaux essais cliniques en cancérologie ont pu alimenter le registre de l'INCa en 2010 grâce à cette collaboration.

259

nouveaux essais  
cliniques en  
cancerologie

### La démarche des RBU en cancérologie

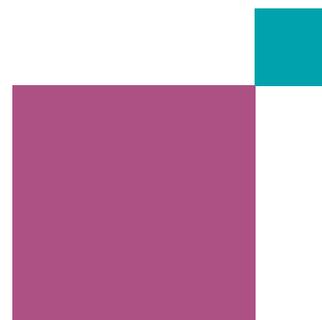
Dans le cadre de la mesure 21 du Plan cancer « Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations », une liste de spécialités pharmaceutiques innovantes et coûteuses, prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation (article L162-22-7 du code de la Sécurité Sociale) bénéficie d'un remboursement dès lors que ces molécules sont prescrites dans le cadre d'un référentiel de bon usage (RBU). L'Afssaps participe à la définition des référentiels de bon usage, avec l'INCa et la HAS, selon une méthodologie commune aux trois institutions. En 2010, les référentiels de bon usage concernant 7 thématiques ont été mis à jour. L'ensemble des cancers les plus fréquents est actuellement couvert par des RBU dont la mise à jour annuelle illustre la réactivité indispensable à l'efficacité du système.

### Renforcement du contrôle qualité des mammographes numériques

Dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer du sein et de la mesure 15.2 du Plan cancer visant à améliorer le suivi des résultats du dépistage, l'Afssaps a pris une décision visant à renforcer les contrôles qualité des installations de mammographie numérique. Cette décision du 22 novembre 2010 fait suite notamment à une enquête de l'INCa, réalisée à la demande de la DGS, qui a mis en évidence des différences de performance, au niveau de la détection des cancers, selon les types d'installation. L'objectif est d'améliorer la qualité de l'image, avec la dose la plus faible possible de rayons X délivrée. La décision qui est entrée en application le 28 janvier 2011 prévoit que les exploitants de mammographes numériques actuellement en service fassent réaliser un contrôle qualité externe initial à la date anniversaire du précédent contrôle de qualité semestriel, se référant aux nouveaux critères. Il va en résulter une remise en conformité d'une partie du parc des installations de mammographie.

Si l'installation est conforme aux anciens critères mais non à ceux édictés par cette décision, le directeur de l'Afssaps peut autoriser, à titre dérogatoire, la poursuite de l'exploitation pour une période maximale de trois mois lorsque la continuité de l'accès aux actes de mammographie n'est pas assurée dans des conditions satisfaisantes. Les installations mises en service après l'entrée en vigueur de la décision du 22 novembre 2010, doivent subir un contrôle de qualité externe initial avant leur première utilisation clinique

*« L'Afssaps lance une vaste opération de contrôle de la qualité des mammographes numériques en 2010. »*



### Programme national nutrition santé

Dans le cadre du Programme national nutrition santé 2006-2010 (PNNS 2), et plus particulièrement des travaux sur l'image du corps, l'Afssaps a été chargée par la Direction générale de la Santé d'élaborer un rapport d'évaluation des risques liés à la recherche d'amaigrissement au travers de méthodes d'amaigrissement ou de traitements médicamenteux.

Ce rapport de synthèse, élaboré par un groupe de travail interne avec consultation d'experts externes, définit les notions d'amaigrissement et d'amincissement, recense les produits concernés (médicaments, plantes, dispositifs médicaux, produits cosmétiques) et fait état de constats et de recommandations sur les messages qui devront être relayés vers les professionnels de santé et le grand public. Il insiste également sur les risques liés à l'achat et l'utilisation de certains produits de santé à des fins d'amaigrissement :

- ne jamais acheter de médicaments en dehors du circuit pharmaceutique, notamment sur internet ;
- ne jamais utiliser un médicament en dehors de ses indications définies dans la notice, et sans l'avis du médecin ou du pharmacien ;
- ne pas penser que les produits à base de plantes sont dépourvus de risques, et demander conseil à un professionnel de santé.

### Plan national sur la fertilité

Dans le cadre du Plan d'action national sur la fertilité, l'Afssaps a été saisie en janvier 2009 pour apporter son expertise sur la part du risque attribuable aux substances cosmétiques reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes (PE), aux côtés d'autres agences et de l'Inserm saisis pour mener une expertise collective.

Sur la base d'une liste de substances identifiées dans le cadre d'un groupe de pilotage coordonné par la DGS, l'Afssaps a été chargée d'analyser et d'évaluer les données relatives à une trentaine de substances susceptibles d'être utilisées dans les produits cosmétiques. Dans sa démarche d'évaluation, l'Afssaps a fondé son expertise sur les connaissances actuelles en matière d'évaluation du risque des perturbateurs endocriniens discutées et/ou proposées dans le cadre de programmes internationaux et sur la base des recommandations du Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) chargé de l'évaluation des substances cosmétiques au niveau européen. Le processus a permis d'identifier des substances pour lesquelles des actions d'évaluation complémentaires du risque s'avéraient nécessaires :

- substances reprotoxiques ayant fait l'objet d'un classement harmonisé européen récent mais non-évaluées par le CSSC ;
- substances incriminées dans le rapport européen DHI (Danish Hydraulic Institute) dont l'évaluation spécifique en tant que PE n'a pas été menée par le CSSC.

L'ensemble des travaux réalisés par l'Afssaps sera synthétisé dans un rapport finalisé en 2011.

## L'action de l'Afssaps en Europe et à l'international

### POUR METTRE EN ŒUVRE SA STRATÉGIE EN 2010, L'AFSSAPS A DÉVELOPPÉ DEUX OUTILS

■ une fiche de suivi de mission à compléter à chaque retour de mission dans le cadre d'une activité européenne ou internationale. Outre le retour d'information *via* la publication d'un tableau récapitulatif et d'une synthèse statistique, cet outil permet d'adapter les objectifs de la stratégie européenne et internationale.

■ une cartographie du niveau d'investissement de l'Afssaps dans les différentes instances européennes et internationales. Cette cartographie recense les participations aux groupes de travail et met en évidence les secteurs non couverts par la présence de l'Afssaps et les ajustements éventuels selon les priorités affichées par l'Afssaps.

L'Afssaps a aussi mis en place un réseau interne de correspondants européens et internationaux, sous l'égide de la direction générale dont le premier objectif est de faciliter le partage d'informations au sein de l'Afssaps.

### Consolider la place de la France en Europe

Dans le domaine du médicament, l'Afssaps a participé à la réflexion et à la rédaction des actions du réseau européen d'agences du médicament pour la période 2011-2015. Elle préside le groupe de travail européen pour l'harmonisation de la mise en œuvre de la directive sur les essais cliniques. Elle conduit également les travaux du groupe européen sur la mutualisation des contrôles en laboratoire des produits autorisés par les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, en fondant son approche sur l'analyse de risque en santé publique et en valorisant l'interaction entre l'évaluation, l'inspection et le contrôle en laboratoire. L'Afssaps a également participé à l'élaboration de recommandations sur la bonne utilisation de ressources du réseau européen afin d'optimiser les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée. Ces recommandations ainsi que la stratégie 2011-2015 des chefs d'Agence européennes ont été publiées en 2010 ([www.hma.eu](http://www.hma.eu)).

Dans le domaine du dispositif médical, l'Afssaps participe aux groupes de travail de la Commission européenne et aux réunions d'experts gouvernementaux axés sur les programmes de travail et les réflexions sur la réglementation, son application et son évolution (dispositifs médicaux contenant des produits d'origine animale et possibilité de e-labelling pour certains dispositifs médicaux). L'Agence s'est particulièrement impliquée dans les travaux de refonte des trois principales directives dites de 'nouvelle approche' qui couvrent actuellement le secteur des dispositifs médicaux. Ces travaux découlent du nouveau règlement 765/2008 adopté en 2010, qui pose un nouveau cadre commun pour les principes de l'accréditation et de la surveillance du marché des dispositifs médicaux et des dispositifs de diagnostic *in vitro*. Désormais, chaque autorité nationale doit transmettre son programme annuel de surveillance du marché à la Commission européenne.

Au-delà de l'élaboration conjointe de guides ou manuels de normalisation des pratiques d'évaluation et de contrôle des dispositifs médicaux, l'Agence a également finalisé deux opérations de contrôle de marché européen, l'une sur les lecteurs de glycémie destinés aux diabétiques, l'autre sur les connaissances disponibles en matière de réactifs de dépistage des anticorps anti-VIH.

3<sup>ème</sup> rang

pour les médicaments évalués en procédure européenne centralisée

10<sup>ème</sup> rang

pour les médicaments évalués en procédure européenne de reconnaissance mutuelle et décentralisée

L'Afssaps s'est également investie dans les projets communs de la base de données européenne (EUDAMED) adoptée en avril 2010, notamment dans les projets pilotes de transfert électronique des données.

Dans le domaine du produit cosmétique, l'Afssaps a participé aux travaux scientifiques, techniques et réglementaires afin de faire évoluer la réglementation européenne pour une meilleure sécurité du consommateur. En 2010, elle a transmis plusieurs contributions sous forme d'avis, de rapports scientifiques ou de recommandations nationales sur des substances, notamment des substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), le henné, le polidocanol, les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans, la sécurité d'emploi des teintures capillaires permanentes, les produits de blanchiment des dents. Par ailleurs, l'Agence a participé aux travaux sur la mise en œuvre du nouveau règlement cosmétique adopté en novembre 2009 et notamment :

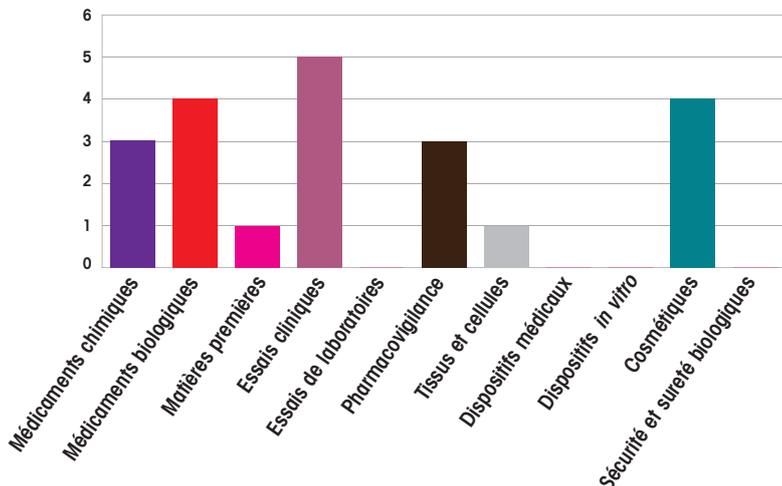
- pour la mise en place de la cosmétovigilance pour laquelle la méthode d'imputabilité de l'Afssaps a été adoptée en 2010 ;
- pour l'élaboration du plan d'actions relatif aux allégations ;
- pour l'élaboration de lignes directrices portant sur le rapport d'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques qui doit figurer dans le dossier du produit ;
- pour l'élaboration de la base de données centralisée pour la notification des produits cosmétiques commercialisés au sein de l'Union européenne ;
- concernant les trois derniers points, les discussions sont en cours actuellement.

### Accompagner les enjeux internationaux de sécurité sanitaire

Le développement de la mondialisation des échanges entraîne un accroissement de l'investissement de l'Afssaps à l'international. La tendance à la délocalisation des essais cliniques, ainsi que la délocalisation massive de la fabrication de matières premières à usage pharmaceutique et de produits finis vers les pays à faible coût de main-d'œuvre posent de nouveaux problèmes sur la maîtrise de la qualité des données et des produits. Certains pays disposent de réglementations faibles, dont la mise en œuvre est peu contrôlée par les autorités sur place. La maîtrise de la qualité des produits et des données est donc plus difficile à apprécier et nécessite que l'Afssaps se rende sur place pour vérifier les conditions de fabrication des produits de santé : principes actifs à usage pharmaceutique (API), médicaments, tissus et cellules, dispositifs médicaux. Au total, sur 896 inspections en 2010, 85 inspections ont été menées à l'étranger. Ces inspections visent à s'assurer que les conditions de réalisation des essais cliniques ou les conditions de fabrication des matières premières et des produits finis fabriqués à l'étranger mais commercialisés en France répondent aux critères d'exigence de la réglementation française. Ces inspections concernent essentiellement des médicaments chimiques ou biologiques mais elles portent également sur des essais de bioéquivalence pour les médicaments génériques.

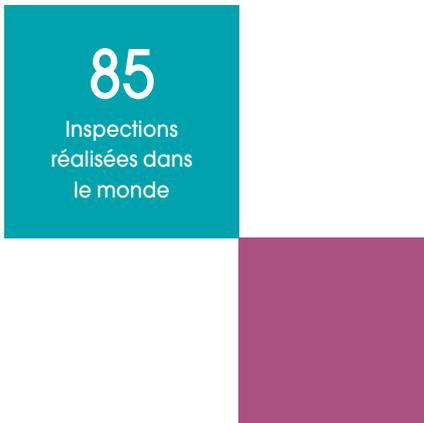
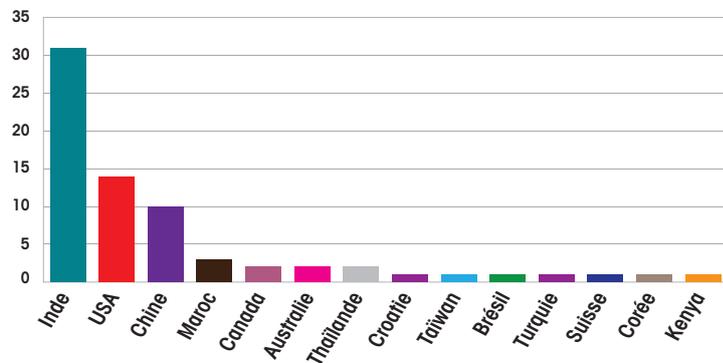
Dans la mesure où l'intervention de l'Afssaps ne peut être systématique, l'Agence fonde ses interventions sur des risques préalablement identifiés en matière de sécurité sanitaire et s'appuie sur la collaboration d'autres services d'inspection européens. Dans ce contexte, l'harmonisation des règles applicables aux opérateurs est fondamentale, tout comme l'harmonisation des pratiques entre autorités. L'Afssaps est donc très active dans le cadre de partenariats avec des pays ou des groupes de pays ciblés, notamment par l'intermédiaire des institutions internationales telles que le PIC/S ou l'OMS. Elle participe à l'élaboration de guides et de procédures, à la formation d'inspecteurs étrangers, à l'organisation de missions conjointes avec les autorités nationales de régulation.

Répartition des missions d'inspection réalisées à l'étranger par domaine



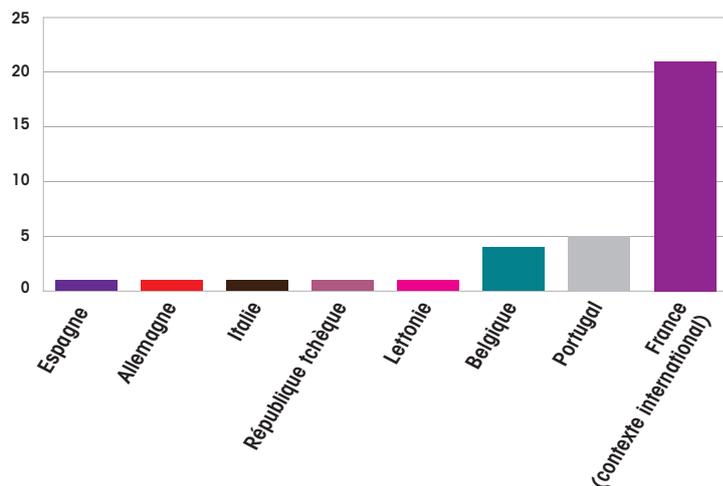
Répartition des missions d'inspection réalisées à l'étranger

Pour des pays hors Union européenne : Total = 71



Répartition des missions d'inspection réalisées à l'étranger

Pour des pays de l'Union européenne (hors France) : Total = 14



### Participer aux travaux des instances internationales

L'harmonisation des règles applicables aux conditions de mise sur le marché et de suivi des produits de santé est fondamentale et conduit l'Afssaps à entretenir des partenariats ou des accords avec des pays ou des groupes de pays par l'intermédiaire d'organisations internationales comme l'OMS, l'OCDE, l'ONU, l'OICS ou les groupements ICH, PIC/S et GHTF. Les activités de l'Afssaps prennent la forme d'activités technico-réglementaires menées au sein des instances internationales et des activités de coopération bi- et multilatérales menées avec des pays tiers ou l'OMS.

Dans le domaine du médicament, l'Afssaps a contribué aux travaux de la conférence internationale ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) dans trois domaines: la qualité, l'évaluation clinique et non clinique, et les substances actives des médicaments chimiques et biologiques. Elle s'est investie dans la mise en œuvre des documents de référence sur le développement pharmaceutique (ICH Q8), la gestion des risques qualité (ICH Q9) et le système qualité pharmaceutique (ICH Q10), et a participé à la rédaction du document ICH Q11 sur le développement et la fabrication des substances actives.

Dans le domaine du dispositif médical, l'Afssaps a participé aux travaux du groupement international des autorités compétentes GHTF (Global Harmonization Task Force) dans le domaine des dispositifs de diagnostic *in vitro*, de la matériovigilance, et des exigences des systèmes qualité.

À l'OCDE, l'Afssaps a poursuivi son investissement dans le domaine des bonnes pratiques de laboratoire, mais aussi dans celui des essais cliniques dans le cadre d'une approche réglementaire fondée sur le risque en santé publique (compétences et formation des acteurs des essais).

Dans le domaine de l'inspection pharmaceutique, l'action de l'Afssaps au Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) s'est poursuivie, notamment sur les thèmes des bonnes pratiques de fabrication des médicaments, des bonnes pratiques de distribution, des substances actives, du sang, des tissus et des cellules, mais également de la gestion du risque par la qualité (QRM).

Dans le domaine des stupéfiants et psychotropes, l'Afssaps travaille régulièrement avec la Commission des stupéfiants de l'ONU et avec l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS).

## EN 2010, L'AFSSAPS A SOUTENU SON ACTION DE COOPÉRATION EN DIRECTION DE PAYS EN DÉVELOPPEMENT

Elle a poursuivi ses activités avec les 11 pays africains francophones membres du Réseau franco-africain des laboratoires nationaux de contrôle de la qualité (Algérie, Bénin, Burkina-Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Madagascar, Mali, Maroc, Niger, Sénégal, Tunisie). Une équipe projet Afssaps a été chargée de piloter et coordonner ce réseau et ses activités, en lien avec les ministères français de la Santé et des Affaires étrangères, l'AFD, l'OMS, et les communautés économiques régionales africaines (UEMOA et OCEAC). La Rencontre franco-africaine annuelle a été organisée les 8 et 9 novembre 2010 et a officialisé le lancement de la plateforme d'échanges accessible à l'ensemble des membres du Réseau, permettant l'enseignement et la formation à distance. Une table ronde remarquée sur le thème des « Antipaludiques en Afrique » a réuni les plus grands spécialistes du sujet.

L'Afssaps a maintenu son engagement dans le dossier visant à doter la Chine d'un laboratoire P4 découlant de l'accord franco-chinois sur la lutte et la prévention des maladies infectieuses émergentes. L'Agence a mené un travail de comparaison des réglementations française et chinoise et a contribué à la formation d'inspecteurs chinois ainsi que de personnels amenés à intervenir dans le domaine des micro-organismes et toxines - MOT. Elle a proposé un programme de formation dans ce domaine, qui a reçu un accueil favorable des autorités chinoises.

Enfin, l'Afssaps a poursuivi son investissement pour le compte de l'OMS en participant à de nombreuses missions et actions dans le cadre du processus de pré-qualification par l'OMS de médicaments, de vaccins, de dispositifs médicaux, de dispositifs de diagnostic *in vitro* destinés aux régions pauvres du globe.

D  
F  
C  
A



## Actions de coopération de l'Afssaps à l'international





**Serbie**

Convention bilatérale avec l'agence serbe (ALIMS)

**Croatie**

Convention bilatérale avec l'agence croate (HALMED) signée en mars 2010 pour 5 ans

**Chine**

Accord intergouvernemental en matière de lutte et de prévention contre les maladies infectieuses émergentes. Accord intergouvernemental dans le domaine de la médecine traditionnelle Chinoise. Protocole de coopération bilatérale avec la State Food and Drug Administration (SFDA) signé en juillet 2010

**Afrique francophone**

Charte portant sur le fonctionnement du Réseau franco-africain des laboratoires nationaux de contrôle de la qualité (LNCQ) des médicaments, en lien avec l'OMS

**Tunisie**

Conventions avec le ministère de la Santé et l'Agence nationale de contrôle et environnemental des produits (ANCSEP).

**Turquie**

Conventions bilatérales avec le ministère de la Santé turc signées en 2010 pour le contrôle par l'Afssaps de lots de sérums antibiétiques et antivenin de serpent selon des tarifs réglementés.

**Liban**

Mission exploratoire réalisée par l'Afssaps en 2010 afin d'évaluer la situation en matière de dispositifs médicaux et de médicaments génériques. Convention en cours de finalisation avec le ministère de la Santé publique de la république libanaise

## Panorama des participations aux réunions européennes et internationales

TYPE	THÈMES
Sommet international des chefs d'agence	
ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	ICH-E7 Geriatrics ICH-Q11 Development and Manufacture of Drug Substances ICH-M2 Multi-disciplinary ICH-MedDRA Ich Q8, Q9, Q10 Implementation WG
GHTF Global harmonization task force. Harmonisation de la réglementation sur les dispositifs médicaux	SG1 IVD sub-group. SG2 vigilance post marketing surveillance SG3 quality systems requirements and guidance
ISO International Standardization Organization	Cosmétiques - Produits solaires - Allergènes - Optique et Instruments ophtalmiques - Dispositifs médicaux - Tissus et cellules - Microbiologie - Méthodes analytiques - Normalisation - Gestion du risque
PICS Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme	Inspection - Bonnes pratiques de fabrication - Bonnes pratiques de distribution - API - Sang - Tissus - Cellules - Gestion du risque
ONU Sessions de la Commission des stupéfiants	Stupéfiants et psychotropes
OICS	Stupéfiants et psychotropes
OCDE	Essais cliniques et non cliniques
OMS	Pharmacovigilance, Bonnes pratiques de fabrication - ECBS - BRN - GTN - Rapports techniques vaccins - Contrefaçon - Évaluation d'autorité nationale de régulation
Commission européenne	Dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> Produits cosmétiques: COMCOS et groupes de travail Chine sur les thèmes: API, GMP, ICH et essais cliniques
Conseil de l'Europe	Produits cosmétiques et produits de tatouage

28

accueils de stagiaires

83

missions réalisées dans le monde

41

accueils de délégations

Coopération internationale

**Données clés de la coopération internationale**

TYPE	NOMBRE	ÉTATS	THÈMES D'INTERVENTION
Accueil de délégations	41	18 pays Allemagne Argentine Burkina-Faso Centrafrique Cameroun Chine Égypte États-Unis Haïti Inde Liban Japon Madagascar Malaisie Mali Niger Polynésie française Suisse Tunisie	Médicaments (dont médicaments innovants, OTC, antipaludiques), plantes Thérapie cellulaire Iode stable Procédures d'AMM Contrôle qualité en France Publicité Dispositifs médicaux Cosmétiques Contrefaçon Modèle agence Rencontre franco-africaine annuelle
Accueil de stagiaires	28	7 pays Bénin Burkina-Faso Chine Mali Madagascar Serbie Tunisie	Inspection de laboratoires de sécurité biologique Qualification d'une chaîne HPLC Pharmacovigilance - Hémovigilance Matérovigilance - Cosmétovigilance Essais de bioéquivalence Contrôle vaccin BCG Culture cellulaire et titrage Produits sanguins et biotechnologies Evaluation des cosmétiques
Missions réalisées dans le cadre des activités européennes et internationales	83 (dont 42 pour l'OMS)	20 pays Algérie, Cameroun, Chine, Croatie, Égypte, États-Unis, Inde, Indonésie, Italie, Irlande, Japon, Jordanie, Liban, Malaisie, Mali, Serbie, Singapour, Suisse, Tanzanie, Tunisie	OMS Préqualification Médicaments - Dispositifs médicaux Vaccins (polio oral, yellow fever, Dengue, rage, OPV/IPV, Hib & DTP-Hib) Qualité des principes actifs Génériques Contrefaçon Inspection (BPF, SMQ, API) Matérovigilance Sécurité et sûreté biologique...

## L'information et la communication

### Partager l'information avec tous les publics

En 2010, l'Afssaps a poursuivi son objectif de communication vers le grand public. Plusieurs plans d'action ont été mis en œuvre pour susciter l'attention du public : nouvelle prise en charge d'une pathologie (toux du nourrisson), alerte sur un risque (résistance aux antibiotiques, médicaments et sécurité routière, produits de comblement des rides, colorations capillaires permanentes) ou sensibilisation sur un produit (bon usage des produits cosmétiques). L'Afssaps a accompagné la plupart de ses actions d'information et de communication par des documents dédiés (questions/réponses, dépliants ou affiches destinées au cabinet médical).

Comme chaque année, l'Afssaps a organisé des réunions d'experts ainsi que des réunions d'information en direction des professionnels de santé, des industriels et institutionnels, le plus souvent pour accompagner une évolution de la réglementation. Elle a également participé à des salons professionnels en élargissant peu à peu son expression publique dans les grands rendez-vous nationaux ou internationaux et elle a notamment été présente pour la première fois au salon de la Médecine générale à Nice et aux journées dermatologiques de Paris. L'année 2010 s'est caractérisée par une activité soutenue avec l'organisation de près de 25 manifestations (essais cliniques, rencontre avec les PME innovant dans le domaine de la santé, rencontre sur la directive 2007/47/CE rénovant l'encadrement des dispositifs médicaux).

### LE BAROMÈTRE D'IMAGE 2010

En mars 2010, l'Afssaps a mené une enquête auprès des professionnels de santé et du public pour mesurer l'évolution de son image et de sa notoriété par rapport à un premier exercice mené 2 ans auparavant.

L'enquête auprès des professionnels de santé a été réalisée par interviews téléphoniques auprès d'un échantillon de

400 professionnels de santé : médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens officinaux et hospitaliers. L'enquête auprès du grand public a été réalisée par téléphone auprès d'un échantillon représentatif.

Au total, cette enquête a montré que de manière générale, l'image de l'Afssaps évoluait favorablement, avec une reconnaissance de ses efforts d'adaptation au cours des dernières années. Toutefois, certains indicateurs montrent que l'Agence doit intensifier sa démarche d'information auprès des médecins, et progresser pour rendre plus lisible son organisation interne.

18

manifestations  
organisées  
en 2010

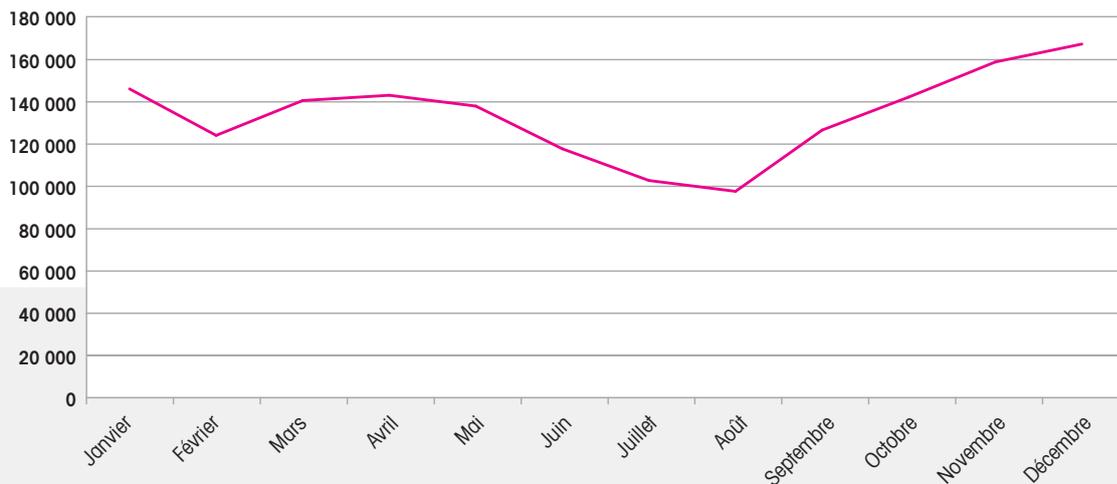
### La fréquentation du site Internet

Les statistiques 2010 montrent une progression de près de 238 000 visiteurs (1 605 650 visiteurs uniques en 2010 contre 1 368 159 en 2009), ce qui représente une augmentation de la fréquentation de 15 %. Si les années précédentes, l'augmentation de la fréquentation du site était le plus souvent liée à un dossier en particulier (pandémie grippale: bulletins de pharmacovigilance, AMM des vaccins, etc.), la progression de la fréquentation en 2010 est plus diffuse, malgré un rebond lié au dossier Mediator en fin d'année 2010. L'Afssaps sollicite régulièrement les professionnels de santé et les associations de patients avec lesquels elle entretient des partenariats sur la présentation et la qualité de son site internet.

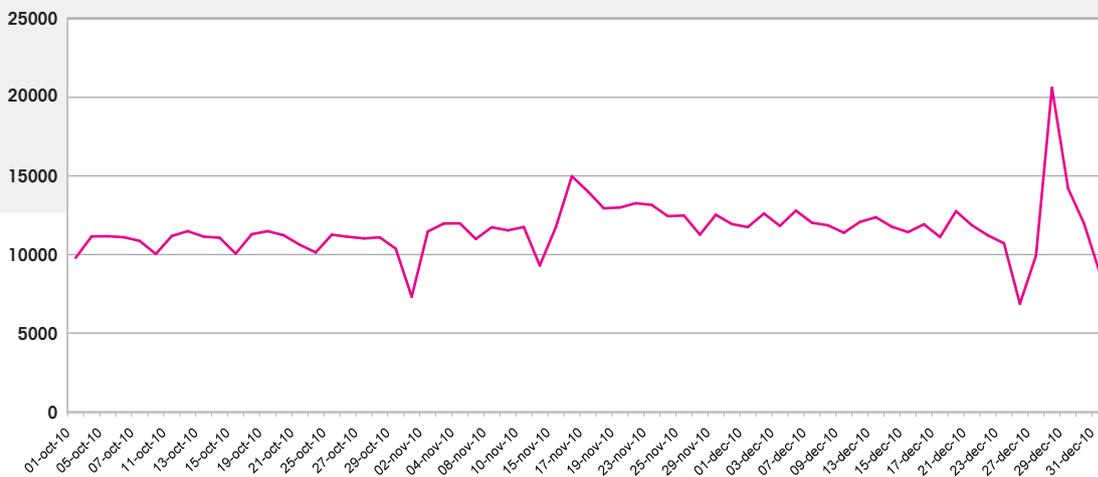
Leurs retours ont conduit l'Agence à entreprendre une rénovation de son site pour rendre plus accessibles et plus lisibles les informations qu'elle publie.

**1 605 650**  
visiteurs en 2010

Nombre de visites par mois sur l'année 2010

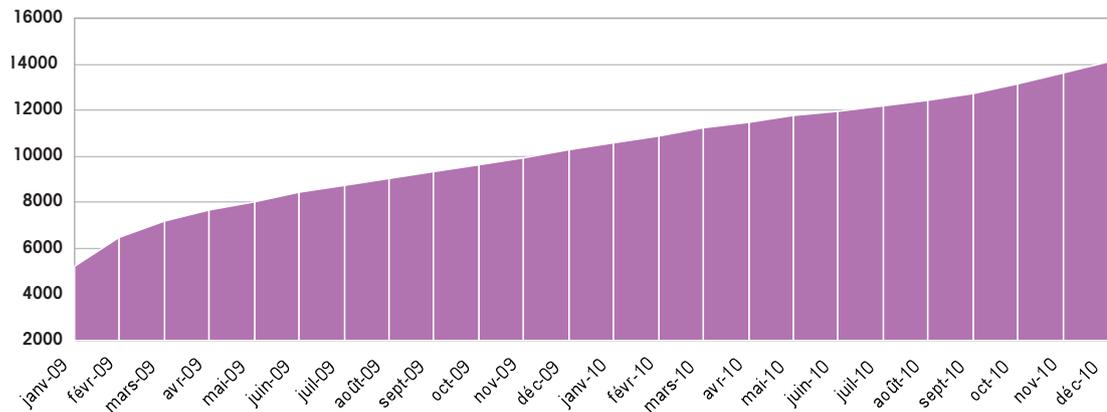


Nombre de visites au cours du dernier trimestre 2010



Pour faciliter la lecture, les week end et les jours fériés ont été supprimés.

Évolution de la courbe des abonnés au site Internet de janvier 2009 à décembre 2010



## LISTE DES MANIFESTATIONS ORGANISÉES PAR L'AFSSAPS EN 2010

**14 janvier** 10 ans de dispositif médical

**8 février** Point sur l'entrée en application de la révision des directives relatives aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux implantables actifs

**18-21 mai**: Hôpital Expo (stand Afssaps)

**31 mai**: Point d'actualité sur les Produits combinés

**11 juin**: Afssaps & CTFG meeting on clinical trials in Europe

**24-26 juin**: Congrès de la Médecine Générale France (stand Afssaps)

**28 juin**: Médicaments et eaux: risques et enjeux sanitaires (réunion d'experts)

**5 juillet**: Journée scientifique de la Direction des laboratoires et des contrôles

**17 septembre**: Préparations officinales et Formulaire national: enjeux et perspectives (réunion d'experts)

**27 septembre**

**1<sup>er</sup> octobre**: 17th Pic/s expert circle on human blood and tissue

**8 octobre**: 10 ans de contrôle externe des cellules souches hématopoïétiques

**12-14 octobre**: Congrès Europharmat (stand et conférence Afssaps)

**3-5 novembre**: Journées internationales de Biologie (stand et conférence Afssaps)

**8-9 novembre**: Rencontres Franco-Africaines (réseau franco-africain des Laboratoires Nationaux de Contrôle de la Qualité)

**22 novembre**: 4<sup>e</sup> Rencontre avec les PME innovant dans le domaine de la santé

**27 novembre**: 14<sup>e</sup> journée régionale d'hémovigilance d'Île-de-France (stand Afssaps)

**29 novembre**: Point d'actualité en matière d'essais cliniques (tous produits de santé)

**8-10 décembre**: Journées dermatologiques de Paris (stand et conférence Afssaps)

**Publications 2010**

Mises au point publiées en 2010, destinées aux professionnels de santé

www.afssaps.fr rubrique infos de sécurité

- Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotique
- Antibiothérapie des infections respiratoires basses de l'adulte: harmonisation (Afssaps-SPILF)
- Prise en charge de la toux aiguë chez le nourrisson de moins de deux ans
- Vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque
- Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses

Recommandations de bonne pratique publiées en 2010, destinées aux professionnels de santé

www.afssaps.fr rubrique infos de sécurité

- Prise en charge de douleurs rebelles en situations palliatives avancées
- Risques et précautions d'emploi liés à l'utilisation des gaz à usage médical



**5 BROCHURES DESTINÉES AU GRAND PUBLIC**

- Bébé toussé
- Résistance aux antibiotiques: émergence des bactéries multirésistantes
- Médicaments et sécurité routière
- Produits de comblements des rides
- Prothèses dentaires

**39 LETTRES ADRESSÉES AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ SUITE À DES ÉVÉNEMENTS DE PHARMACOVIGILANCE**

**BULLETINS D'INFORMATION**

- 5 Bulletins des vigilances
- 8 Bulletin de suivi de pharmacovigilance des vaccins contre la grippe H1N1
- 4 Bulletins de suivi de pharmacovigilance des antiviraux prescrits dans le cadre de la pandémie grippale H1N1
- 1 Bulletin d'hémovigilance
- 3 Bulletins Initiatives Innovation
- 1 Cahier d'acteur sur les nanotechnologies
- 1 Synergie, bulletin du partenariat Afssaps / Associations de patients
- 1 Bulletin juridique

### Synthèses d'inspections en ligne sur le site Internet

Depuis 2009, l'Afssaps produit des synthèses qualitatives des inspections qu'elle réalise pour faire connaître les conclusions de son action en matière d'inspection pour les opérateurs (retour d'expérience), les professionnels de santé (alertes, recommandations) et le public (alerte, mise en garde). Il s'agit de valoriser et de rendre compte des activités de l'Agence, mais également de faire progresser les pratiques. Les synthèses suivantes ont été diffusées aux opérateurs et publiées sur le site internet de l'Afssaps :

- Inspections des fabricants et exploitants d'établissements génériques (MED)
- Inspection des fabricants et distributeurs de contrôles de qualité internes (DM)
- Inspection des détenteurs intégrés aux bouteilles d'oxygène médical (DM)
- Inspection sur la réparation et la maintenance des endoscopes (DM)
- Inspection des organismes de contrôle de qualité externe (OCQE) d'installations de mammographie (DM)
- Inspection des dispositifs médicaux contenant des ingrédients d'origine animale (DM)
- Enquête réalisée sur les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans (COS)
- Enquête réalisée sur les produits de protection solaire (COS).

Référentiels de bon usage des médicaments onéreux et innovants

MÉDICAMENTS HORS-GHS	NOMBRE DE SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES	NOMBRE DE SITUATIONS NON ACCEPTABLES
Antifongiques (amphotéricine B lipidique, amphotéricine B liposomale, caspofungine, voriconazole IV, mycamine)	14	3
Anti-TNF (infliximab, étanercept, adalimumab)	6	5
Facteurs de la coagulation (anti-thrombine, complexe prothrombique, facteur VII, facteur VIII, facteur IX, protéine C, facteur de Willebrand)	4	2
Erythropoïétine (darbépoïétine alfa, époïétine alfa époïétine bêta)	2	0
Médicaments de l'HTAP (époprosténol, iloprost, trépostinil)	0	0
Médicaments des déficits enzymatiques (acide carglumique, algasidase alfa, algasidase bêta, icatibant, idursulfase, imiglucérase, inhibiteur de la C1 estérase, galsulfase, laronidase, miglustat, phénylbutyrate sodique, rasburicase)	0	0
Immunoglobulines IV	15	5
Anti-cancéreux (en collaboration avec l'Inca) (aldesleukine, alemtuzumab, arsenic trioxyde, azacitidine, bevacizumab, bortezomib, busilvan, carmustine, cetuximab, cladribine, clofarabine, cytarabine, daunorubicine, dexrazoxane, docetaxel, doxorubicine, epirubicine*, esters d'acides gras iodés, fludarabine*, fotemustine, fulvestrant, gemcitabine, ibritumomab, idarabine, irinotecan, lénalidomide, nélarabine, oxaliplatine*, paclitaxel*, panitumumab, pemetrexed, pentostatine, pirarubicine, porfimer, raltitrexed, rituximab, tasonerimine, temsirolimus, topotecan, trastuzumab, vinflumine, vinorelbine*)	34	32
Médicaments associés aux anti-cancéreux (amifostine, dexrazoxane, palifermin, strontium, samarium-153, thyrotropine alfa, yttrium)	0	
Autres (abatcept, alpha-1 antitrypsine humaine, certolizumab, dibotermine alpha, eculizumab, épotoxermin alfa, galsulfase, hémine humaine, icatibant, insuline humaine hémisynthétique d'origine porcine, éculizumab, natalizumab, plerixafor, rasburicase, tocilizumab, ustekinumab, ziconotide)	0	
<b>TOTAL</b>	<b>75</b>	<b>47</b>

\* epirubicine, fludarabine, oxaliplatine, paclitaxel, vinorelbine : retirés de la liste hors-GHS le 1<sup>er</sup> mars 2010

## Pharmacovigilance : lettres d'information adressées aux professionnels de santé en 2010

MÉDICAMENTS	MISE EN GARDE
ACLASTA® (acide zolédronique)	Risque d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques (âge avancé, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques, ou déshydratation)
AVANDIA® (rosiglitazone), AVANDAMET® (rosiglitazone, metformine)	Suspension des AMM après confirmation de l'augmentation du risque cardiovasculaire, au regard des bénéfices attendus de diminution de la glycémie
AVASTIN® (bevacizumab)	Risque de réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion
CARDIOXANE® (dexrazoxane)	Risque accru de cancers secondaires chez l'enfant
EBIXA® (chlorhydrate de mémantine)	Survenue de cas de surdosage dus à des erreurs d'administration
EFFENTORA® (fentanyl)	Rappel des risques de mésusage, d'abus, d'usage détourné, d'effets indésirables graves (dépression respiratoire, hypotension, état de choc) et de surdosage
EFIENT® (prasugrel)	Contre-indication chez les patients de 75 ans et plus, et/ou de moins de 60 kg, en raison d'un risque hémorragique accru
EXELON® (rivastigmine) dispositif transdermique	Risque de surdosage en cas d'usage inadapté ou d'erreur
FERRISAT® (complexe hydroxyde ferrique et dextran)	Risque de réactions d'hypersensibilité.
GELS DE KETOPROFENE	Mesures visant à réduire le risque de photosensibilité
HORMONES DE CROISSANCE RECOMBINANTE (somatotropine recombinante)	Premiers résultats de l'étude épidémiologique sur la tolérance à long terme.
INSTANYL® (fentanyl)	Rappel des risques de mésusage, d'abus, d'usage détourné, d'effets indésirables graves (dépression respiratoire, hypotension, état de choc) et de surdosage
INVIRASE® (saquinavir)	Renforcement des mises en garde et précautions d'emploi, lié à un risque arythmogène (allongement des espaces QT et PR)
Isotrétinoïne par voie orale	Rappel des conditions de prescription et de délivrance (carnet-patient) pour les patientes en âge de procréer
Kétoprofène par voie orale	Information relative à la posologie maximale journalière, aux nouvelles contre-indications et renforcement des mises en garde et précautions d'emploi
LAMICTAL® (lamotrigine)	Rappel du risque de réactions cutanées graves et d'hypersensibilité, et du risque de confusion avec LAMISIL® (terbinafine)
Lévothyroxine sodique	Risque de variations de l'exposition chez certains patients, pouvant survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine
MEDIATOR® et ses génériques	Recommandations concernant le dépistage d'atteintes valvulaires et le suivi des patients exposés au benfluorex
MEPRONIZINE® (méprobamate, acéprométazine)	Restriction des indications, limitation de la durée de traitement et renforcement des mises en garde, liés notamment à la survenue de cas d'intoxications volontaires graves et d'effets indésirables neurologiques, plus particulièrement dans la population âgée
Modafinil	Restriction des indications à la narcolepsie et nouvelles recommandations.
Mucolytiques (carbocistéine, acétylcystéine), mucofluidifiants (benzoate de méglumine), héliidine et antihistaminiques H1 de première génération, utilisés par voie orale dans le traitement de la toux	Contre-indication chez le nourrisson
NPLATE® (romiplostim)	Modification des modalités d'adaptation posologique chez les patients présentant un PTI et des mises en garde concernant les patients insuffisants hépatiques présentant un PTI
OCTAGAM® (immunoglobuline humaine normale)	Suspension de l'AMM, à la suite de la survenue d'effets indésirables thromboemboliques
PARFENAC® (bufexamac)	Retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché, en raison du risque élevé d'allergies de contact, parfois graves.
PREVISCAN® (fluindione)	Risque de confusion avec d'autres médicaments ayant des comprimés quadrisécables de forme semblable et le complément alimentaire PRESERVISION®

MÉDICAMENTS	MISE EN GARDE
PROTOPIC® (tacrolimus)	Rappel sur la tolérance et recommandations pour le suivi du traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère
REGRANEX® (bécaplermine)	Contre-indication chez les patients présentant un cancer
RELISTOR® (bromure de méthylalantrexone)	Risque de perforation gastro-intestinale chez des patients présentant des facteurs de risque (lésions gastroduodénales connues ou suspectées)
REVLIMID® (lénalidomide)	Effets indésirables thrombo-emboliques artériels et veineux
ROACTEMRA® (tocilizumab)	Risque de réaction anaphylactique
SABRIL® (vigabatrin)	Anomalies cérébrales à l'IRM et mouvements anormaux chez les enfants
SIBUTRAL® (sibutramine)	Suspension de l'AMM en raison d'une augmentation du risque de complications cardiovasculaires et d'une efficacité modeste
SOLUTÉS de DIALYSE PERITONEALE BAXTER	Risque de concentrations élevées d'endotoxines dans certaines poches
SUTENT® (sunitinib)	Ostéonécrose de la mâchoire chez les patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante des biphosphonates
Tamoxifène	Association déconseillée avec la fluoxétine ou la paroxétine
TYSABRI® (natalizumab)	Renforcement des mises en garde et précautions d'emploi concernant le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
VECTIBIX® (panitumumab)	Risque de réactions graves d'hypersensibilité incluant choc anaphylactique et œdème de Quincke
VFEND® (voriconazole)	Risque potentiel de carcinome épidermoïde lors de traitements de longue durée et rappel sur le risque d'événements indésirables hépatiques
XYREM® 500 mg/ml, solution buvable (oxybate de sodium)	Risque d'erreurs de dosage consécutives à une prescription inappropriée en ml ou à l'utilisation d'un dispositif pour administration orale inadaptée

## Informations/recommandations émises par l'Afssaps dans le domaine des dispositifs médicaux

DATE	MESURE	DESTINATAIRES	SOURCE
22/01/2010	Information de sécurité émise par l'Afssaps concernant les pompes à perfusion Ivac 598 et 591 de la société Carefusion	Tous les établissements de santé	Plusieurs cas de sur perfusion massive
01/02/2010	Information de sécurité et enquête émises par l'Afssaps concernant un résecteur d'urologie de la société Olympus utilisé avec un générateur d'une autre marque	Etablissements de santé utilisateurs	3 incidents avec complications graves des patients (fistules, nécroses)
17/02/2010	Information de sécurité émise par le fabricant à la demande de l'Afssaps concernant un logiciel d'aide à la prescription Chimio computer Engineering de la société Computer	Etablissements de santé utilisateurs	1 incident avec réduction de dose pour le patient
18/02/2010	Communiqué de presse émis par l'Afssaps concernant les crèmes adhésives avec zinc pour appareils dentaires de la société Corega	Site internet, presse	1 effet indésirable en France, 416 effets indésirables dans le monde
19/02/2010	Résultats de l'enquête menée par l'Afssaps concernant les valves aortiques de la société Cryolife et arrêt de commercialisation des valves	Etablissements de santé utilisateurs	Plusieurs incidents avec conséquences cliniques (fuites para prothétiques tardives)
06/04/2010	Information de sécurité émise par le fabricant à la demande de l'Afssaps concernant les générateurs de dialyse 5008 de la société Fresenius	Etablissements de santé utilisateurs	Plusieurs incidents sans conséquences cliniques
19/04/2010	Information et recommandations émises par l'Afssaps concernant les poignées de potence de lits médicaux de la société Rolko	Tous les établissements de santé	Plusieurs accidents de chute de patients
26/04/2010	Décision de police sanitaire fixant des conditions d'utilisation, mise en service, mise sur le marché... destinés à renforcer la sécurité des enfants couchés dans des lits médicaux équipés de barrière	Tous les établissements de santé	Plusieurs accidents mortels
19/05/2010	Information de sécurité émise par le fabricant à la demande de l'Afssaps concernant le laser Medilas D Urobeam de la société Dornier	Etablissements de santé utilisateurs	Plusieurs incidents
27/05/2010	Information de sécurité émise par le fabricant à la demande de l'Afssaps concernant les stations de perfusion de la société Fresenius	Etablissements de santé utilisateurs	1 incident rapportant des difficultés d'anesthésie
16/06/2010	Information et recommandations émises par l'Afssaps concernant les lits médicaux	Tous les établissements de santé	Plusieurs incidents de piégeage de patients
21/06/2010	Communiqué de presse émis par l'Afssaps concernant une solution d'éosine 2 % de la société Cooper	Site internet, presse	
21/06/2010	Information de sécurité et enquête émises par l'Afssaps concernant le logiciel Record and Verify de la société Varian utilisé en radiothérapie	Centres de radiothérapie	1 accident de radiothérapie ayant entraîné la surirradiation du patient

02/07/2010	Information de sécurité émise par l'Afssaps concernant les pompes à insuline externes avec ligne d'administration déconnectable	Tous les établissements de santé	Plusieurs incidents en France rapportant des cas d'hyperglycémie
15/07/2010	Recommandations d'utilisation émises par le fabricant à la demande de l'Afssaps concernant les Thermablate (appareil d'ablation thermique)	Etablissements de santé utilisateurs	2 incidents graves en France
20/10/2010	Information de sécurité émise par le fabricant à la demande de l'Afssaps concernant les circuits respiratoires de la société CAIR	Etablissements de santé utilisateurs	1 incident en France avec décès du patient
28/10/2010	Information de sécurité émise par l'Afssaps concernant le risque de confusion entre les poches de glycocolle et les poches de sérum physiologique	Tous les établissements de santé	Signal adressé par Orthorisa (SOFCOT)
29/10/2010 et 25/08/2010	Communiqué de presse émis par l'Afssaps concernant des lentilles de contact Acuvue de la société Johnson and Johnson	Site internet et presse	Incidents au Japon, pas en France
02/11/2010	Information de sécurité émise par le fabricant à la demande de l'Afssaps concernant certains lits médicaux de la société Corona.	Etablissements de santé utilisateurs	3 incidents en France sans conséquences cliniques
18/11/2010	Recommandations émises par l'Afssaps concernant l'utilisation des stimulateurs cardiaques double chambre 5388 de la société Medtronic	Centre implanteurs et suiveurs de rythmologie	1 cas arrêt utilisation en cours d'implantation en France 2 cas dans le monde
01/12/2010	Information de sécurité émise par le fabricant concernant des implants cochléaires de la société Advance Bionics. À la demande de l'Afssaps, des recommandations de suivi des patients ont été précisées.	Etablissements de santé utilisateurs	Pas d'incident en France, 2 cas rapportés dans le monde
13/12/2010	Information de sécurité émise par le fabricant à la demande de l'Afssaps concernant des lève-personnes Molift Smart	Etablissements de santé utilisateurs	5 incidents en France, chutes sans conséquences cliniques graves
16/12/2010	Information de sécurité émise par l'Afssaps concernant les duodénoscopes TJF 145 de la société Olympus + résultats de l'enquête menée auprès des centres utilisateurs	Tous les établissements de santé	Incidents en France mentionnant des contaminations des endoscopes après désinfection
23/12/2010	Recommandation d'utilisation émise par l'Afssaps concernant un logiciel d'imagerie General Electric	Etablissements de santé utilisateurs	1 incident aux USA
23/12/2010	Information de sécurité émise par l'Afssaps concernant un logiciel de planification en radiothérapie	Centres de radiothérapie	2 incidents en France sans conséquences cliniques

## La gestion des ressources

### La valorisation des ressources humaines

La politique de gestion des ressources humaines de l'Afssaps répond à trois enjeux principaux :

- la valorisation des métiers et le développement des compétences sur lesquelles l'Afssaps s'appuie pour réaliser ses missions ;
- le pilotage de l'allocation des ressources dans un cadre budgétaire resserré issu du nouveau contexte de renforcement des contraintes de ressources ;
- la gestion des carrières individuelles, complexe au sein de l'Agence du fait de la grande hétérogénéité des statuts des personnels qui implique une gestion spécifique mais équilibrée de ces différents statuts.

## LA POURSUITE DE LA DÉMARCHE DE CLARIFICATION ET DE VALORISATION DES MÉTIERS

L'Afssaps s'appuie sur une multiplicité de métiers dans les domaines de l'évaluation, de l'inspection, du contrôle en laboratoire, de l'information, du management et des fonctions d'appui (secrétariat, services généraux, finances, achats, comptabilité, ressources humaines, affaires juridiques, système d'information, qualité). Depuis 2007, l'Agence s'est engagée dans une démarche de révision progressive de son référentiel-métiers avec l'objectif de mettre en valeur la vaste palette d'activités réalisées à l'Agence, de clarifier les missions de chaque métier, et d'identifier les compétences attendues au regard des compétences effectives.

Les premiers travaux ont conduit à la révision en 2009 du référentiel portant sur les métiers du secrétariat. En 2010, l'Afssaps a lancé deux nouveaux chantiers. Le premier, consacré au métier de l'évaluation, a conduit à établir le socle d'activités et compétences communes aux métiers de l'évaluation, puis à identifier les différents emplois qui composent ce métier, chacun, dans leur spécificité. Le second projet lancé en fin d'année a porté sur le métier de l'inspection. Il vise, comme les précédents, la formalisation des missions, activités et compétences, des parcours de progression des compétences afin de disposer d'un référentiel indispensable à la gestion des compétences disponibles en interne pour la réalisation des missions d'inspection.

### La formation professionnelle

L'offre de formation tient compte des orientations stratégiques de l'Afssaps et des besoins individuels des agents. En 2010, la politique de formation a mis l'accent sur une optimisation des compétences du personnel pour répondre aux enjeux scientifiques et managériaux de l'institution. L'année 2010 s'est ainsi caractérisée par une hausse de 34 % du taux de formation scientifique.

D'autres actions ont été déployées pour accompagner des projets structurants (projet informatique ATHENA axé sur le processus d'AMM), ou pour consolider le système de management de la qualité ou encore pour déployer le nouveau référentiel métier du secrétariat. En 2010, une progression sensible des niveaux de compétences linguistiques des agents a été constatée, 99 % des personnes ayant suivi une formation en anglais estiment avoir progressé dans leurs niveaux de compétences (contre 64 % entre 2008 et 2009).

Les formations au management se sont poursuivies par la mise en œuvre de l'ensemble des modules liés au management d'activité et au management d'équipe.

### La recherche d'efficience

L'année 2010 a été marquée par le renforcement des contraintes de ressources, en lien avec la mise en œuvre de la révision générale des politiques publiques (RGPP), levier important de la réforme de l'État qui vise la baisse des dépenses publiques et l'amélioration des politiques publiques.

Dans ce contexte de contrainte et rigueur budgétaire, l'Afssaps a consolidé et affiné le pilotage de ses ressources en termes d'emplois et de masse salariale, en s'appuyant sur un partage d'informations et sur la sensibilisation de tous les acteurs concernés. Ainsi, la Direction des ressources humaines a concentré son effort sur le déploiement de l'Infoservice, outil de partage, qui permet de modéliser et de piloter les activités et les ressources, et la mise en place du contrôle interne comptable. À cette occasion, des travaux sur la gestion des risques financiers liés à ces activités ont été menés et formalisés.

En 2010, l'Afssaps disposait de 980 emplois ETP (équivalents temps plein).

**980**  
emplois  
pour 2010

près de  
**2 000**  
experts

#### Répartition des agents présents au 31 décembre 2010 par statut

STATUT	TOTAL
Personnels contractuels	912
Pharmaciens inspecteurs de santé publique	21
Personnels scientifiques de laboratoire	56
Personnels techniques de laboratoire	63
<b>TOTAL</b>	<b>1 052</b>

#### La gestion administrative et financière

La gestion administrative et financière a été poursuivie en cohérence avec les orientations du Projet d'établissement

#### La démarche de contrôle interne comptable

Le déploiement du contrôle interne au sein des opérateurs de l'État est un engagement fort pris par le ministère chargé de la Santé auprès de la Cour des Comptes dans le cadre de la certification annuelle des comptes de l'État. La Direction de l'administration et des finances a participé au groupe de travail volontaire pour déployer cette démarche de contrôle interne comptable au sein de l'Afssaps.

Sous l'égide du processus « Piloter et Améliorer » du système de management de la qualité, elle a mis en place une cartographie des risques comptables et financiers en partenariat avec l'Agence comptable, la direction des ressources humaines et la mission Audit-Qualité. Elle a aussi intégré le contrôle interne comptable dans ses plans d'action et déployé des contrôles de supervision effectifs.

## LE RENFORCEMENT DE LA DÉMARCHE DE DÉVELOPPEMENT DURABLE

L'Afssaps a souscrit à la démarche de développement durable engagée par l'État avec le souci de protéger l'environnement sans nuire à son activité tout en optimisant ses coûts. Un état des lieux des pratiques a été réalisé, ainsi qu'une analyse de l'impact de la mise en place d'une politique pluriannuelle de développement durable. Depuis 2010, le plan pluriannuel d'investissement intègre les dimensions environnementales mais également économiques et sociales. Une réflexion plus large a également été engagée pour définir des indicateurs éco-responsables.

## LE SUIVI ET LA GESTION COMPTABLE DES ACTIVITÉS

L'Afssaps a mis en place en 2010 un outil de partage d'informations qui permet de collecter, de modéliser et de restituer des données de différentes sources en vue d'offrir un outil de suivi des activités et de gestion des ressources mis à disposition de différents utilisateurs. Véritable facteur clé d'optimisation de la gestion, cet infocentre intègre des informations comptables, budgétaires, analytiques, de suivi de l'activité, et de pilotage des ressources humaines, saisies par l'intermédiaire de formulaires ou extraites des logiciels de l'Afssaps.

Ce projet transversal offre une information partagée à un ensemble élargi de personnes, dont la direction générale, les directions scientifiques et supports et le contrôleur financier de l'Afssaps. Il permet aussi le développement et le suivi du contrôle de gestion.

## L'archivage et la soumission électronique

L'Afssaps conduit un projet de soumission électronique des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) avec l'objectif de se conformer aux préconisations de l'EMA (Agence européenne du médicament) et d'être en capacité de recevoir des demandes d'AMM dématérialisées.

Entré dans sa phase d'industrialisation depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2008, le projet de soumission électronique a conduit au dépôt sous format électronique de nombreux dossiers (+ 376% en 2009 et + 250% en 2010). À ce jour, l'Afssaps reçoit en moyenne chaque mois 750 dossiers. En regard, le nombre de dépôt des dossiers 'papier' pour les nouvelles demandes d'AMM a chuté et ne représente plus que 20 % de l'ensemble des dépôts de dossiers d'AMM.

Cette situation nouvelle a conduit l'Afssaps à optimiser l'ensemble de ses process y compris l'archivage électronique de ces dossiers.

En 2011, le périmètre de la soumission électronique devrait être élargi à l'ensemble des activités réglementaires, sous réserve d'une stabilisation des dossiers d'AMM reçus au format électronique.

## La poursuite de la mise en œuvre du plan de développement des systèmes d'information

L'Afssaps a poursuivi la mise en œuvre du Plan de développement des systèmes d'information (PDSI) à l'horizon 2012. Ce plan, élaboré en 2005 et actualisé en 2007, répond aux orientations stratégiques de l'Agence définies dans son Projet d'établissement. Il définit l'architecture et le socle technologique qui permettront d'accompagner le développement pérenne du système d'information de l'Afssaps et propose une planification des travaux et des budgets et des ressources associés.

Le plan intègre 53 projets. Il propose à la fois des projets métiers nécessaires à la réalisation des missions de l'Agence mais aussi des projets transversaux qui font appel à l'élaboration de référentiels communs à tous les métiers et toutes les directions de l'Afssaps (médicaments, substances, établissements, etc.).

L'année 2010 a été l'occasion d'avancées dans la mise en œuvre du PDSI. Sept applications ou nouvelles versions ont été mises en production, ce qui porte au total à 22 le nombre d'applications entrées en production depuis le lancement du PDSI.

■ **Le référentiel TIGRE** de gestion des établissements, alimente depuis le début de l'année 2010 la base européenne EUDRAGMP des autorisations d'ouverture et des certificats de bonne pratique de fabrication.

■ **L'application eFIT**, extranet destiné à la gestion des incidents d'hémovigilance, a intégré en 2010 un module destiné à la recherche épidémiologique sur les effets indésirables receveur et un nouveau module sur l'enregistrement des effets indésirables graves survenus chez des donneurs ou au cours de la chaîne transfusionnelle.

■ **L'application ATHENA** est destinée à faciliter la gestion du processus d'évaluation des dossiers de demandes initiales ou rectificatives d'AMM. Elle permet de suivre et de traiter les demandes d'AMM depuis la recevabilité des dossiers jusqu'à la notification des décisions aux industriels en passant par l'évaluation, la programmation en groupes de travail et le passage en commission, des médicaments chimiques, biologiques et radiopharmaceutiques ainsi que les gaz médicaux.

Le palier 1, couvrant la gestion des nouvelles demandes d'AMM nationales du secteur Chimie (génériques hors injectables et topiques et non génériques PMF) a été mis en production le 31 mai 2010. Cette application s'appuie sur une **nouvelle version du référentiel des médicaments**, sur le référentiel des établissements TIGRE et sur le référentiel FIDES de gestion des experts. Le second palier est en cours de développement et sera mis en production en 2011. Il intégrera toutes les demandes d'AMM (nationales et européennes, hors secteurs phytothérapeutique et homéopathique).

■ **Une première version du référentiel RESUS**, source unique de référence pour les substances, leur identification et leur classification a été mise en production en juin 2010. Il s'interface avec le référentiel du médicament Codex.

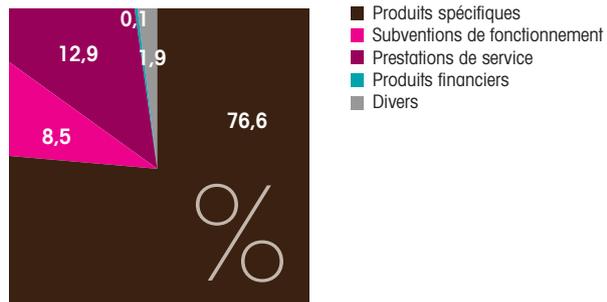
■ Le nouvel outil **SAM BIOSEC** de gestion des autorisations pour la manipulation des micro-organismes et toxines est entré en production depuis octobre 2010.

■ Enfin, **l'Infocentre**, outil de pilotage, de suivi et de gestion comptable des activités est en production depuis décembre 2010.

*« Le Plan de développement des systèmes d'information définit l'architecture et le socle technologique du système d'information. 22 projets sur 53 ont été mis en production depuis son lancement. »*

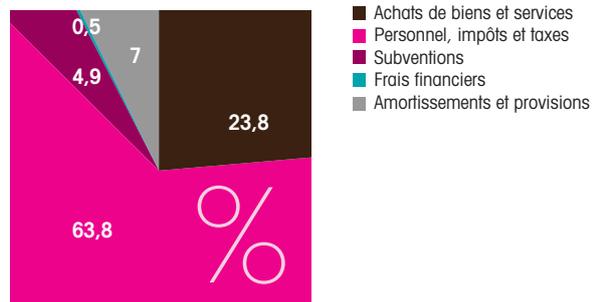
## Le budget 2010 de l'Afssaps

## Répartition des recettes de fonctionnement

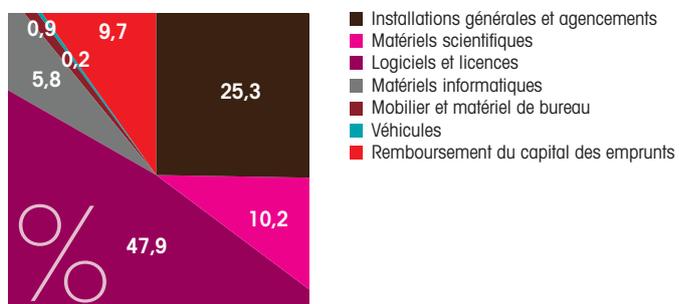


**117,7**  
millions d'euros  
pour 2010

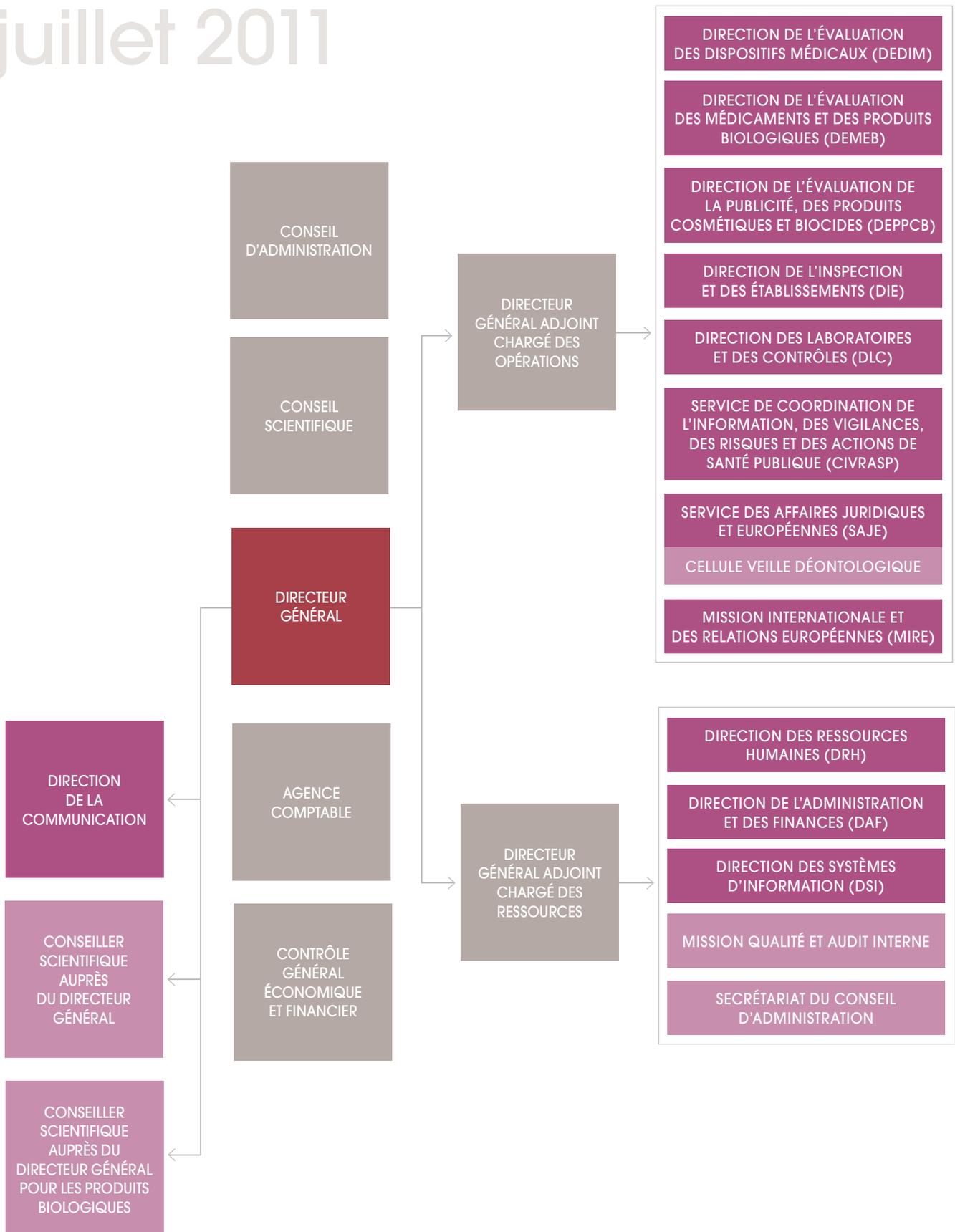
## Répartition des dépenses de fonctionnement



## Répartition des dépenses d'investissement



# Organigramme juillet 2011



# Indicateurs d'activité 2010

---

- 2 ■ Évaluation du médicament
- 24 ■ Évaluation des produits biologiques
- 31 ■ Évaluation du dispositif médical  
et du dispositif médical de diagnostic  
*in vitro*
- 39 ■ Évaluation du produit cosmétique
- 42 ■ Évaluation du produit biocide
- 43 ■ Le contrôle en laboratoire
- 49 ■ La gestion des établissements  
et l'inspection sur le terrain
- 71 ■ La politique de soutien à l'innovation
- 72 ■ L'activité juridique
- 77 ■ Transparence et information
- 83 ■ La gestion administrative et financière

L'ensemble des indicateurs d'activité 2010  
est consultable sur le site Internet de l'Afssaps,  
[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)



L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

143/147, boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12  
[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)