



HAL
open science

Evènements indésirables liés aux produits de la santé

Béatrice Espesson Vergéat, Pascale Deumier, Olivier Gout, Mouna Mouncif-Moungache, Philippe Soustelle, Pascale Jabouley, Aurélie Mouton, Laetitia Navarra

► To cite this version:

Béatrice Espesson Vergéat, Pascale Deumier, Olivier Gout, Mouna Mouncif-Moungache, Philippe Soustelle, et al. Evènements indésirables liés aux produits de la santé. [Rapport de recherche] Ministère des affaires sociales et de la santé - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. 2007, 2 vol. (307, 170 p.). halshs-01049859

HAL Id: halshs-01049859

<https://shs.hal.science/halshs-01049859v1>

Submitted on 25 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

« EVENEMENTS INDESIRABLES » LIES AUX PRODUITS DE SANTE

Convention n° 05/93

Nom du responsable scientifique:

Béatrice ESPESSON-VERGEAT

HDR Maître de Conférences, Université Jean Monnet de Saint Etienne



Membres de l'équipe:

DEUMIER Pascale,

Professeur, Université Jean Monnet de Saint Etienne

GOUT Olivier,

HDR Maître de Conférences, Université Jean Monnet de Saint Etienne

MOUNCIF MOUNGACHE Mouna,

Maître de Conférences, Université de Franche-Comté

SOUSTELLE Philippe,

Maître de Conférences, Université Jean Monnet de Saint Etienne

JABOULEY Pascale,

Juriste, enquêtrice

MOUTON Aurèlie,

Doctorante, enquêtrice

NAVARRA Laetitia,

Juriste, Etudiante Master 2, enquêtrice



Décembre 2007

Description courte du projet de recherche.

L'appel à projets de recherche lancé par la MiRe-DRESS relatif aux « évènements indésirables dans les systèmes de santé » invite les chercheurs en sciences sociales et humaines à s'intéresser aux différents types d'évènements indésirables qui peuvent survenir du fait de soins préventifs ou thérapeutiques, de recherches cliniques ou encore de décisions publiques. Trois axes sont suggérés et la présente recherche s'inscrit principalement dans les axes 1 (Qualification et repérage des évènements indésirables) et 2 (La régulation ou la non régulation des évènements indésirables).

La recherche sur les « évènements indésirables liés aux produits de santé » vise, en premier lieu, à définir les contours de l'expression « évènement(s) indésirable(s) » afin d'en proposer une approche juridique précise en tenant compte des différents contextes dans lesquels cette expression est mobilisée par une norme nationale ou communautaire, formelle ou informelle. Ce travail de repérage, qui s'inscrit dans l'axe 1 de l'appel à projet, est un préalable nécessaire à toute recherche puisqu'il conduit à mettre en évidence le(s) rôle(s) que le droit entend faire jouer aux « évènements indésirables » dans l'organisation du système de santé. Seule cette mise en contexte des « évènements indésirables » peut permettre de distinguer cette expression des expressions voisines, d'en comprendre la ou les fonctions propres et d'en proposer un contenu conceptuel, le cas échéant original. Une telle recherche d'unité, si elle prend pour point de départ et de référence les « produits de santé », implique une comparaison avec les utilisations des « événements indésirables » liées aux « pratiques médicales » et vise donc à une approche globale de la notion.

La recherche vise, en second lieu, à montrer que le régime juridique actuel des « évènements indésirables » n'est pas unitaire mais éclaté. Il est tributaire de la qualification et de la classification du produit de santé auquel d'éventuels « évènements indésirables » restent attachés. Si le constat peut paraître classique, l'éclatement juridique atteint pour les « événements indésirables » un niveau rarement égalé. Il peut en effet apparaître une organisation du traitement de l'évènement indésirable spécifique à chaque catégorie de produits. Par ailleurs il peut apparaître une difficulté de qualification et de classification des produits dits « frontière » au regard d'une législation nationale, difficulté qui conduira à des divergences d'interprétation sur le traitement de l'évènement indésirable à mettre en œuvre. Cette même difficulté se retrouve accentuée lorsqu'un même produit peut être différemment qualifié selon l'Etat dans lequel il est produit ou distribué.

De telles divergences d'interprétation sur le médicament et les produits frontières conduisent à soumettre les « évènements indésirables » à des normes juridiques différentes ou, pour replacer le débat dans l'axe 2 de l'appel à projets, à différents modes de régulation spécifiques. La diversité des modes de régulation, qui peut être justifiée par la nature des produits, peut cependant être source d'éclatement des systèmes de vigilance et réduire l'efficacité du système de vigilance. Dans le prolongement de cette observation, il faut également remarquer que les responsabilités, éventuellement encourues par les différents acteurs en charge des procédures de vigilance, ne répondent pas aux mêmes règles de fond ou de procédure. La recherche ambitionne de relever ces difficultés et d'ouvrir des voies de réflexion dans la perspective d'une optimisation du système de vigilance sanitaire.

RAPPORT FINAL

LES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX PRODUITS DE SANTE

SOMMAIRE

RESUME	7
INTRODUCTION	9
TITRE PRELIMINAIRE METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE	13
CHAPITRE I PROBLEMATIQUE DE LA RECHERCHE	13
SECTION I LE CONTEXTE DE L'ETUDE	13
SECTION II LES OBJECTIFS POURSUIVIS	13
CHAPITRE II METODOLOGIE DE LA RECHERCHE	14
SECTION I LA PHASE D'ANALYSE TEXTUELLE	14
SECTION II LA PHASE EXPLORATOIRE	18
SECTION III LA PHASE D'INTERPRETATION DES DONNEES	19
PARTIE I IDENTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES :	22
TITRE I IDENTIFICATION DES « EVENEMENTS INDESIRABLES » EN DROIT POSITIF	22
CHAPITRE I RECHERHCE DES EVENEMENTS INDESIRABLES	22
SECTION I RECHERCHE DANS LES TEXTES	22
SECTION II RECHERCHE JURISPRUDENTIELLE	26
CONCLUSION SUR LES « EVENEMENTS INDESIRABLES »	27
CHAPITRE II COMPARAISONS DES EVENEMENTS INDESIRABLES AVEC DES NOTIONS VOISINES	28
SECTION I EFFETS INDESIRABLES	28
SECTION II EFFETS SECONDAIRES	36
SECTION III AUTRES CATEGORIES D'« EFFETS »	40
SECTION IV RISQUES INDESIRABLES	44
SECTION V AUTRES EXPRESSIONS	46
CONCLUSION :	48
CHAPITRE III CLASSIFICATION DES « EVENEMENTS INDESIRABLES » PAR CATEGORIE DE PRODUITS DE SANTE	50
SECTION I CLASSIFICATION DES EXPRESSIONS UTILISEES POUR LE SIGNALEMENT D'UNE MANIFESTATION INDESIRABLE LIEE AUX PRODUITS.	50
SECTION II CLASSIFICATION DES EXPRESSIONS UTILISEES POUR LA QUALIFICATION DE LA DANGEROUSITE DES EFFETS LIES AUX PRODUITS	52
CONCLUSION	53

TITRE II APPROCHE PRATIQUE DE L'UTILISATION DE L'EXPRESSION « EVENEMENT INDESIRABLE » ET DES EXPRESSIONS VOISINES	53
CHAPITRE I UTILISATION DES EXPRESSIONS DANS LE CADRE DES PRATIQUES MEDICALES	54
SECTION I FREQUENCE D'UTILISATION DES TERMES.....	54
SECTION II DOMAINE D'UTILISATION DES TERMES	56
CHAPITRE II UTILISATION DES EXPRESSIONS DANS LE CADRE DES PRODUITS DE SANTE	61
SECTION I UTILISATION DE L'EXPRESSION « EFFET INDESIRABLE ».....	61
SECTION II UTILISATION DES EXPRESSIONS VOISINES, ASSOCIES, ET SOUS CATEGORIES	61
CONCLUSION :	64
CONCLUSION DE LA PARTIE I	64
PARTIE II L'ORGANISATION DES CIRCUITS DES VIGILANCES.....	66
TITRE I ETAT DES LIEUX DU SYSTEME FRANÇAIS DE VIGILANCE.....	67
CHAPITRE I UN SYSTEME COMPLEXE.....	67
SECTION I LE ROLE DES INSTITUTIONS EN CHARGE DE LA VIGILANCE DES PRATIQUES MEDICALES ET DES PRODUITS DE SANTE.....	68
SECTION II LES DIFFICULTES DE MISE EN ŒUVRE DES VIGILANCES	97
CHAPITRE II LES RESULTATS D'ENQUETES	103
SECTION I LES RESULTATS GENERAUX	103
SECTION II LES RESULTATS SPECIFIQUES	111
SOUS SECTION I LES PROCEDURES DE VIGILANCE LIEES AUX PRODUITS DE SANTE	111
CONCLUSION	175
SOUS-SECTION II LES PROCEDURES RELATIVES AUX PRATIQUES PROFESSIONNELLES	175
CONCLUSION	186
TITRE II PERPECTIVES	187
CHAPITRE I LA REORGANISATION DU SYSTEME DE VIGILANCE.....	188
SECTION I L'ELABORATION D'UN GLOSSAIRE UNIQUE	188
SECTION II ÉLABORATION D'UN SYSTEME UNIQUE DE SIGNALEMENT ET DE RECUEIL DES DECLARATIONS	190
SECTION III MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE COORDINATION DES VIGILANCES	194
CHAPITRE II DEVELOPPEMENT DE LA FORMATION	198
SECTION I DEVELOPPER LA FORMATION SUR L'ORGANISATION DU SYSTEME DE SANTE	199
SECTION II DEVELOPPER LA FORMATION DES ACTEURS SUR LEUR RESPONSABILITE PERSONNELLE	205
CONCLUSION	211

LISTE DES ABREVIATIONS :

- ✓ ABM : Agence de BioMédecine.
- ✓ Afssa : Agence française de la sécurité sanitaire des aliments
- ✓ Afssaps: Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé.
- ✓ Afsset : Agence française de la sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
- ✓ AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ✓ ANAES : Agence Nationale pour l'Accréditation des Etablissement de Santé
- ✓ ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
- ✓ ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- ✓ AST : Appui Scientifique et Technique
- ✓ ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- ✓ BPP : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
- ✓ CAA : Cour Administrative d'Appel
- ✓ CCass : Cour de Cassation
- ✓ CE : Conseil d'Etat
- ✓ CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacovigilance
- ✓ CJCE : Cour de Justice des Communautés Européennes
- ✓ CLBv : Correspondant Local de Biovigilance
- ✓ CLHV : Correspondant Local d'Hémovigilance.
- ✓ CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
- ✓ CLMV : Correspondant Local de Matériovigilance.
- ✓ CLPV : Correspondant Local de Pharmacovigilance
- ✓ CLRV : Correspondant Local de Réactovigilance.
- ✓ CNOM : Comité National de l'Ordre des Médecins
- ✓ CNSP : Comité National de Santé Publique
- ✓ CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
- ✓ CSP : Code de la Santé Publique
- ✓ DGAL : Direction Générale de l'Alimentation
- ✓ DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
- ✓ DGS : Direction Générale de la Santé
- ✓ DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
- ✓ DM : Dispositif Médical
- ✓ DMI : Dispositif Médical Implantable
- ✓ DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
- ✓ EI : Effet Indésirable.
- ✓ EIG : Effet Indésirable Grave.
- ✓ EII : Effet indésirable Inattendu.
- ✓ EMEA : Agence européenne d'évaluation des médicaments
- ✓ EFS : Etablissement français du Sang.
- ✓ EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles
- ✓ EPR : Evènement Porteur de Risques
- ✓ EPRM : Evènement Porteur de Risques Médicaux
- ✓ HAS : Haute Autorité de Santé
- ✓ HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
- ✓ IAS : Infection Associée au Soin.
- ✓ IN : Infection Nosocomiale
- ✓ INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
- ✓ .InVs : Institut de Veille Sanitaire.

- ✓ JO : Journal Officiel
- ✓ Leem : Les entreprises du médicament
- ✓ LMR : Liste des Médicaments Remboursables
- ✓ OA : Organismes Agréés
- ✓ ONIAM : Office National d'Indemnisation des Accidents médicaux et infections nosocomiales
- ✓ RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- ✓ TPI : Tribunal de Première Instance des Communautés Européennes

RESUME

La recherche s'inscrit dans le cadre d'une réponse à un appel à projet lancé par la Dress MiRe sur les événements indésirables. L'équipe de recherche a présenté un projet fondé sur l'analyse des événements indésirables liés aux produits de santé. L'hypothèse de départ est que la notion d'« événement indésirable » est mal identifiée par les autorités de santé et par les professionnels de santé en raison d'un manque de clarté des textes français et communautaires ; et par conséquent elle est mal utilisée.

Ces ambiguïtés conduisent à

- des difficultés de détermination du périmètre des actions des différents acteurs.
- des difficultés d'analyse et d'interprétation (notamment dues au fait qu'il existe de profondes différences entre les différents produits) ces difficultés conduisent à des solutions jurisprudentielles contestables.
- des difficultés d'analyse qui engendrent une responsabilité des acteurs et dont ils ont une connaissance limitée.

La recherche a donc pour objectif d'analyser les événements indésirables en comparant cette notion avec des notions voisines afin d'éclaircir son contenu et de parvenir à l'élaboration d'un glossaire. Celui-ci pourrait être utilisé par tous les acteurs (professionnels de santé, experts, juristes etc.) comme un outil permettant de réduire les divergences d'interprétation que l'on rencontre aujourd'hui. Pour ce faire, la recherche doit tout à la fois identifier les points à éclaircir et ensuite s'appuyer sur les pratiques existantes pour faire des propositions proches des utilisations les plus souvent admises ou, à défaut, les plus cohérentes.

Plus avant cette recherche a pour objectif, en vue de canaliser ou réguler l'analyse et le traitement des événements et effets indésirables, de procéder à une analyse des systèmes de vigilance nationaux et d'en faire un état des lieux.

Cette analyse permet de suivre les différentes procédures de signalement et les traitements des événements indésirables. Elle permet de mettre l'accent sur les difficultés rencontrées par les acteurs et d'expliquer les phénomènes de sous notification dont on fait le constat en pointant les étapes précises où naissent les dysfonctionnements.

Elle a pour objectif de resituer les événements indésirables dans leur contexte et d'apprécier l'analyse qu'en font les acteurs en mettant l'accent sur les responsabilités qui s'attachent à ce traitement ou au défaut de traitement.

Cette recherche permet, après avoir fait l'état des systèmes de vigilance, de dresser la liste des problèmes soulevés par l'organisation du système :

- complexité de l'organisation,
- méconnaissance des systèmes par les acteurs,
- pluralité des procédures de signalement d'un même événement,
- responsabilité des acteurs,
- incohérence des dispositions législatives et réglementaires avec les directives européennes.

Les causes ayant été identifiées, il est dès lors possible de prétendre atteindre l'objectif consistant à formuler des propositions ouvrant sur la simplification et la plus grande efficacité du système :

- par intégration des mécanismes de coordination des vigilances obligatoires dans les établissements de santé,
- par l'organisation d'un système de coordination efficace entre les autorités de santé,

- par l'obligation de formation et d'information des professionnels de santé des experts et des juristes,
- par l'adoption d'un glossaire commun.

Cette révision permettrait de clarifier les systèmes, de favoriser le développement des signalements et à terme permettrait aux agences de remplir plus simplement et plus efficacement leur mission de veille sanitaire et de police sanitaire.

La recherche fondée sur une analyse textuelle très importante a été complétée sur chaque problématique par des enquêtes de terrain auprès des différents acteurs intervenants dans la chaîne de déclaration et de traitement d'un évènement indésirable lié à un produit de santé. Ainsi, par exemple, la chaîne de signalement d'un effet indésirable lié à un médicament a été analysée en procédant à des enquêtes et entretiens auprès des établissements de santé signalant, des CRPV et de cellules de vigilance de l'Afssaps.

N'ont pas été entendus les patients, et les médecins de ville par manque de temps et de moyens humains et matériels dans la recherche.

La recherche ambitionnait de prolonger cette étude en prenant comme comparatif du système français deux Etats membres. Or, l'approfondissement de l'étude du système français a sans cesse mené à la découverte de procédures de complexités croissantes et au constat d'un manque absolu d'éléments fiables et certains. L'incertitude et les dysfonctionnements se multipliant, la recherche de mise en cohérence du seul système français a dès lors semblé prioritaire et a pris le pas sur la comparaison, qui semble ne pouvoir être raisonnablement envisagée que dans un second temps.

Les analyses nationales et communautaires textuelles ont toutes été effectuées sur la terminologie. En revanche, l'étude du système de signalement dans les autres Etats membres a été abandonnée, au profit de la comparaison de la situation des produits de santé à celle des pratiques médicales, seule démarche à même de permettre une réelle harmonisation et efficacité des différents systèmes de vigilance.

Fort de son analyse approfondie et acquise du système particulièrement avancé du droit français, cette recherche mériterait d'être maintenant poursuivie sur le terrain communautaire

INTRODUCTION

L'étude des « événements indésirables liés aux produits de santé » s'inscrit dans un contexte de surveillance accrue de l'innocuité des produits sur la santé de l'homme et de l'animal. Elle renvoie à la volonté de prévenir la survenance des risques liés à l'utilisation directe ou indirecte sur l'homme des produits de santé et à la mise en œuvre des moyens visant à détecter signaler et traiter ces risques.

Elle traduit la prise en considération croissante du principe de précaution dans le système de santé qui conduit à l'organisation d'un système de gestion des risques par les acteurs de santé.

La reconnaissance et le traitement de ces manifestations indésirables liées aux produits entrent pleinement dans le cadre des mécanismes de vigilances sanitaires, lesquels s'inscrivent dans l'objectif général de sécurité sanitaire.

La sécurité sanitaire peut être définie comme « l'ensemble des actions et des procédures permettant de réduire la probabilité des risques ou la gravité des dangers qui menacent la santé de la population et pour lesquelles l'action des pouvoirs publics est nécessaire ».

L'organisation de veille et de sécurité sanitaire a progressivement été mise en place au cours du 20^{ème} siècle. Elle traduit la réaction des pouvoirs publics de renforcer la sécurité des produits et des pratiques afin d'éviter la survenance de nouvelles catastrophes comme celles liées la thalidomide, au talc morange...Mais, ce dispositif a été considérablement renforcé depuis les années quatre vingt dix du fait des drames du sang contaminé et de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

La conséquence législative de cette nouvelle préoccupation fut la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et au contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme¹. Elle a conduit à réorganiser le système français de façon plus cohérente et plus efficace, grâce à la création de trois agences : l'Afssaps, l'Afssa et l'InVs auxquelles se sont ajoutées ensuite l'Afsset et l'ABM destinées à surveiller la survenance des risques liés aux produits. L'éclatement de la surveillance entre agences traduisait la volonté de prendre en considération la spécificité des domaines et d'adapter l'éventail des compétences au cas par cas au lieu et place d'une règle uniforme.

Ce dispositif représente un important programme « veille et sécurité sanitaires » sur toutes les facettes du risque engendré par l'évènement indésirable. Il consiste dans la mise en œuvre des techniques de : « veille, surveillance, expertise et alerte », sur l'organisation de la « gestion des urgences, des situations exceptionnelles et des crises », sur la « production et mise en œuvre de règles, de recommandations, de décisions et autres dispositifs » et sur l'organisation de l'« information et formation ».

Pour atteindre ces objectifs, consacrés comme missions fondamentales du système de santé par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé², doivent être engagées des actions visant au recueil et à l'exploitation des données relatives aux risques sanitaires, au repérage et au signalement des dangers, ainsi qu'à l'adoption de mesures correctives. L'efficacité du système repose fondamentalement sur la participation active de tous les acteurs de santé à ce dispositif.

L'élaboration d'un programme aussi important, pour la prise en considération des risques d'atteinte à la sécurité sanitaire, présuppose que les facteurs de risque, les événements indésirables, soient clairement identifiés, et les procédures de signalement mises en œuvre par l'ensemble des acteurs du système.

¹ Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille et du contrôle sanitaires

² loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

Tant au niveau communautaire, qu'au niveau national ont été adoptées les mesures devant conduire au renforcement du signalement des événements indésirables liés au produit de santé ; avancée législative consacrée notamment par l'adoption du code communautaire du médicament³. Ces moyens se sont concrétisés par la multiplication des agences nationales et européennes⁴, par l'implication du patient dans la démarche de surveillance, par le renforcement des obligations de déclaration des professionnels de santé.

Il est ainsi prévu dans l'article L. 1413-14 CSP que

« Tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration à l'autorité administrative compétente.

Ces dispositions s'entendent sans préjudice de la déclaration à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des événements indésirables liés à un produit mentionné à l'article L. 5311-1 »⁵

Toute la difficulté ressort de la formulation même de cet article. Les notions restent floues en droit, qu'il s'agisse de la définition du professionnel de santé, du produit de santé ou de l'évènement indésirable. Or l'efficacité d'un système de veille et de sécurité sanitaire repose sur la clarté et la transparence des procédures, sur la simplicité et la rapidité de leur mise en œuvre. Nombreuses sont les études et rapports faisant état en France de la complexité du système de veille et de sécurité sanitaire, et conséquemment des difficultés de traitement des événements indésirables.

L'hypothèse de départ de la recherche est précisément que la complexité de mise en œuvre du système de vigilance, tel qu'il apparaît en France, trouve son origine dans l'imprécision des concepts et la multiplicité de leurs contenus.

Elle est basée sur un double constat

- alors que le système de veille et de sécurité nécessite d'être fondé sur des concepts précisément définis afin de favoriser l'analyse et le traitement des risques, les notions utilisées, parce qu'imprécises, sont sujettes à de multiples interprétations divergentes.
- alors que le système doit garantir la mise en œuvre rapide et systématique des dispositifs de traitement des événements indésirables, la multiplicité de procédures et d'acteurs aux pouvoirs imbriqués, est source d'incohérence.

De nombreux travaux ont été effectués sur l'analyse des événements indésirables liés aux soins, sur les infections nosocomiales, sur la responsabilité du fait des effets indésirables des produits de santé.

Les études peuvent être regroupées en deux domaines, celui de la prévention des risques liés aux soins et pratiques médicales, et celui de la réparation des dommages résultant des pratiques et produits.

Rares sont les études sur l'analyse du processus de prévention des manifestations indésirables liées aux produits de santé, sur la distinction terminologique entre les événements et les effets indésirables, sur l'organisation des circuits de signalements..

D'une manière générale, il n'existe pas d'étude d'ensemble sur les événements indésirables liés aux produits, étude que notre recherche a pour ambition d'appréhender.

Partant du constat que le système de vigilance est fondé sur le signalement des événements indésirables, la démarche première consiste à identifier le contenu de cette notion.

³ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

⁴ Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

⁵ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 art. 23 II Journal Officiel du 5 mars 2002

Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 117 I Journal Officiel du 11 août 2004)

L'expression utilisée par les textes se révèle d'une grande imprécision, elle est utilisée de manière générique pour désigner toute manifestation indésirable qui survient à l'occasion de pratiques médicales ou de l'utilisation d'un produit de santé. Elle est aussi utilisée comme synonyme d'effets indésirables. Ces ambiguïtés se prolongent par les divergences d'interprétation qui peuvent survenir au sein des procédures de vigilance portant sur les produits ou les pratiques. Le constat de ces ambiguïtés et imprécisions, qu'il conviendrait de réduire, peut expliquer certaines difficultés de mise en œuvre des procédures de signalement.

Les divergences terminologiques peuvent affecter les modes d'identification et de qualification des événements indésirables. D'un acteur à un autre le contenu des signalements peut varier selon l'appréciation qui est faite de la nature, de la gravité ou de la fréquence de la manifestation. L'absence d'unification des notions peut conduire à de profondes divergences dans les conditions de mise en œuvre des procédures. Le déclenchement du signalement, facteur premier de la mise en œuvre des vigilances, est donc subordonné à l'appréciation des critères de reconnaissance des événements indésirables, par chacun des acteurs.

Le déclenchement des procédures de vigilance est soumis à la reconnaissance par les acteurs des manifestations indésirables comme étant des événements qui entrent dans le périmètre des situations à déclarer.

Les conséquences de l'ambiguïté terminologique ne se limitent pas au processus de déclenchement des procédures, elles marquent l'ensemble du circuit des vigilances. L'analyse des suites à donner aux signalements effectués dépend de l'interprétation retenue par les agences et les cellules de vigilance au regard du dispositif national et communautaire.

La spécificité des produits de santé peut partiellement expliquer les divergences dans la mise en œuvre des modes de surveillance et de traitement des risques. Toutefois, au-delà de ces particularités, les divergences peuvent être réduites par l'utilisation de données unifiées dans le cadre de procédures coordonnées.

La multiplicité des agences résultant de facteurs historiques et de la volonté de dissociation des missions entretient et favorise les divergences et ambiguïtés dans l'approche des événements indésirables.

Dans le travail devant conduire à une harmonisation des concepts et à une coordination des circuits de signalement, l'analyse terminologique revêt alors toute son importance comme facteur de cohésion du système.

La recherche a donc pour objectif d'identifier la notion d'événements indésirables notamment au regard des notions voisines. La recherche textuelle et pratique sur le contenu de l'expression et des notions voisines est le préalable nécessaire afin de déterminer le rôle que le droit entend faire jouer aux événements indésirables, dans l'organisation générale des systèmes de vigilance. (Partie I)

Ce travail est fondé sur des études précises des termes en droit interne et communautaire, complété par une analyse de leur mobilisation par les acteurs.

Ce travail conduit à l'élaboration d'un glossaire destiné à éclaircir les relations entre les différents acteurs et faciliter la mise en œuvre des vigilances dont la complexité est reconnue.

La complexité des produits, la multiplication des acteurs, la diversité des circuits de signalement peuvent conduire à des difficultés de mise en œuvre efficace du dispositif de veille et de sécurité sanitaire. La méconnaissance du système dans son ensemble en raison de son opacité, la lourdeur des signalements peuvent aussi provoquer un phénomène de sous notification. La coordination et la simplification des procédures, fondées sur une interprétation coordonnée des concepts, peuvent permettre aux acteurs d'optimiser la mise en œuvre du système de vigilance.

La recherche nécessite donc d'être poursuivie sur l'analyse des causes de la complexité du système, qui relèvent tant de la conception des circuits de vigilance par le législateur que de la mobilisation par

les acteurs. Cette étude doit conduire à l'analyse des solutions envisageables sur la base d'études textuelles et pratiques. (Partie II)

Afin d'écartier, dans le présent rapport, tout risque de confusions pouvant survenir de la reprise des termes « effets » ou « évènements indésirables » tels qu'ils ressortent des sources formelles ou de l'utilisation qui en est faite pour présenter l'analyse de ces expressions au titre de la recherche, il est convenu pour la rédaction du rapport de réserver l'emploi des expressions à la seule reprise des sources formelles et d'adopter pour l'analyse qui en est faite les termes « situation » , « fait » ou encore « manifestation » indésirable.

TITRE PRELIMINAIRE METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE

L'analyse repose sur une recherche de nature juridique d'ordre théorique (sources communautaires, législatives, réglementaires et jurisprudentielles) complétée des enquêtes détaillées visant à suivre, en pratique, le parcours de signalement d'un « événement » indésirable. Cette double approche a permis de décrypter l'organisation du système de vigilance français et d'évaluer, sur un plan théorique comme sur un plan pratique, la place réservée à la détection et au traitement des « événements » indésirables. Mais, au préalable, il est nécessaire d'exposer la problématique d'ensemble de la recherche (Chapitre 1) et d'aborder les considérations plus précises liées aux méthodes adoptées (Chapitre 2).

CHAPITRE I PROBLEMATIQUE DE LA RECHERCHE

La première difficulté tenait au champ d'application qu'il convenait d'impartir à la recherche. Rapidement, on peut revenir sur le contexte (Section 1) et sur l'objectif assigné (Section 2).

SECTION I LE CONTEXTE DE L'ETUDE

L'étude se situe dans un contexte de recherche sur l'organisation des procédures de vigilance applicable à l'ensemble des produits de santé. Elle s'inscrit dans l'analyse de ces procédures au lendemain de l'adoption de la directive 2004/27 du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁶, et du règlement instituant l'agence européenne du médicament⁷.

Cette directive tend à organiser le régime des procédures de vigilance au sein des Etats membres. La question se pose de savoir comment ce dispositif communautaire est appliqué sur le territoire national.

La recherche s'inscrit également dans l'analyse du dispositif de surveillance des pratiques de soins auxquelles sont associés des produits de santé; la loi du 9 août 2004⁸ met en place un nouveau régime de déclaration des événements indésirables aux nouvelles autorités de santé que sont la HAS et l'Afssaps(Art 1413-14 CSP).

SECTION II LES OBJECTIFS POURSUIVIS

L'objectif poursuivi consiste à déterminer d'une part si les autorités de santé approchent les événements indésirables de la même manière et d'autre part si le vocabulaire utilisé par chacune traduit les mêmes réalités.

L'objectif, par ailleurs, est de présenter le système de vigilance dans toute sa complexité et de vérifier auprès des acteurs de santé quelles pourraient être les méthodes permettant de simplifier et rendre plus efficaces les procédures.

⁶ Directive n° 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil adoptée le 31 mars 2004, modifiant la directive n° 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOUE L 136, p. 34.

⁷ Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments JOUE, L 136, p1.

⁸ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 117 I Journal Officiel du 11 août 2004).

CHAPITRE II METODOLOGIE DE LA RECHERCHE

La méthodologie mise en œuvre dans le cadre de cette recherche est présentée de manière chronologique. Le travail s'est organisé autour de trois étapes successives: une phase d'exploitation textuelle (Section I), une phase exploratoire (Section II) et une phase d'analyse des données (Section III).

SECTION I LA PHASE D'ANALYSE TEXTUELLE

L'étude a porté d'une part sur une analyse bibliographique (Para I) et d'autre part sur une analyse législative et jurisprudentielle (Para II).

PARA I L'ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Au cours de cette phase, l'équipe a mené une recherche bibliographique dont l'objectif principal était d'approfondir la connaissance des modalités de traitement et de signalement des effets et événements indésirables liés aux produits de santé sur la base d'une exploitation des travaux ayant trait à cette question. Il convenait de rechercher les travaux existant sur la qualification des événements indésirables, de relever l'ambiguïté dans l'utilisation des termes événement indésirable et expressions voisines et d'identifier les sources de confusion.

Il s'agissait de rechercher dans les travaux les plus actuels les traitements proposés des difficultés relatives au signalement des effets et événements indésirables.

La bibliographie exploratoire était structurée autour des thématiques suivantes :

- L'identification et le rôle des acteurs en charge du traitement des événements indésirables,
- La distinction entre événement indésirable et notions voisines,
- Le signalement des événements et effets indésirables liés aux produits de santé et aux pratiques médicales,
- Le rôle des experts,
- La responsabilité des acteurs.

La recherche a porté sur l'ensemble des articles et notes publiés dans les revues à comité scientifique mentionnés en annexe, sur les analyses et définitions publiées dans les encyclopédies et dictionnaires juridiques et de la langue française et sur les travaux publiés par les autorités communautaires et nationales dans le domaine (rapports du sénat et de l'assemblée nationale) sur les travaux de recherche (thèses ...).

PARA II L'ANALYSE LEGISLATIVE ET JURISPRUDENTIELLE

Au cours de cette phase, l'équipe a mené une recherche visant à relever l'ensemble des textes nationaux et communautaires utilisant la formulation « événements indésirables » et les notions voisines sélectionnées dans l'objectif d'analyser le contexte d'utilisation et le rôle que le législateur entend faire jouer à ces notions.

L'ensemble des décisions nationales et communautaires utilisant ces formulations ont été relevées afin d'analyser le rôle que le juge entend leur faire jouer (I)

L'ensemble des textes et décisions portant sur l'imputabilité et la causalité des effets et événements indésirables ont été relevés afin d'analyser les conséquences qui en résultent en termes de responsabilité. (II)

Les textes et décisions portant sur l'organisation et le fonctionnement des circuits de vigilance ont été relevés (III).

L'ensemble de ces investigations a été mené à partir des mêmes bases et selon les mêmes méthodes. En ce qui concerne les textes et les décisions de justice relevant du droit français, la base Légifrance⁹ a été consultée pour chaque expression, notion ou termes figurant dans la liste en passant par la recherche experte. Pour les textes, la rubrique Textes publiés au Journal Officiel est la source des résultats. Rappelons que cette rubrique offre une antériorité et une exhaustivité depuis 1990 et comporte aussi bien les textes en vigueur que les textes partiellement ou totalement abrogés. Le parti a été pris de répertorier tous les documents publiés au Journal Officiel qu'ils soient ou non en vigueur¹⁰ afin de pouvoir procéder à un historique de certaines expressions.

Pour les décisions de justice, sur le même site Légifrance, les rubriques jurisprudence des juridictions administratives et jurisprudence des juridictions judiciaires constituent la source des résultats, rappelons que ces deux rubriques comportent l'intégralité des décisions rendues respectivement par le Conseil d'Etat et la Cour de Cassation depuis 1984. Antérieurement à cette date, l'exhaustivité n'est pas garantie par le producteur de la base. Les décisions des juridictions du fond figurent de façon aléatoire dans les deux rubriques. Néanmoins, il a paru regrettable de se priver de ces informations complémentaires pour cause de non-exhaustivité et c'est l'ensemble des documents disponibles sur la base qui a été pris en compte pour les interrogations.

En ce qui concerne les textes et les décisions communautaires, les bases présentes sur EUROPA¹¹ ont été consultées (EUR-lex, CELEX, CURIA) suivant la même méthode. Les expressions, notions ou termes figurant sur la liste ont servi pour l'interrogation (recherche simple) de tous les textes (titre et contenu) présents dans la base depuis son origine et présentés en langue française. Pour la jurisprudence, outre les décisions de la Cour de Justice des Communautés Européennes, la recherche en langue française a porté sur les décisions du Tribunal de Première Instance et sur les conclusions de l'Avocat Général. Rappelons que la base CURIA est exhaustive sur ces documents à compter du 17 juin 1997.

I Recherche sur l'expression événements indésirables et sur les notions voisines

Comme la réponse à l'appel d'offres le relevait, l'expression « événements indésirables » subit la concurrence d'autres expressions ou termes (« effets indésirables », « effets secondaires », « risque d'effet indésirable », « incident », « mésusage »...) ou de notions plus juridiques renvoyant principalement au droit de la responsabilité (« accident », « aléa », « faute »...). A ce stade de la recherche, l'objectif est d'identifier au regard des normes juridiques (textes publiés, jurisprudence) et de la pratique des acteurs de santé, les « événements indésirables » et de les situer par rapport aux expressions et aux notions juridiques qui peuvent apparaître comme voisines. L'hypothèse reste que la diversité d'utilisation de ces expressions, termes ou notions répond à des préoccupations différentes tributaires du contexte dans lequel ces expressions, termes ou notions sont ou doivent être mobilisées. Pour révéler ces diverses préoccupations, il convient d'éclaircir, pour chaque expression, terme ou notion, son domaine d'intervention, ses modalités de mise en œuvre et sa finalité afin de mesurer l'efficacité de chaque dispositif mis en place, notamment en termes de vigilance.

⁹ [Http://www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr).

¹⁰ La conséquence est d'augmenter le nombre d'occurrences par rapport aux textes en vigueur.

¹¹ <http://eur-lex.europa.eu>.

Ce travail d'identification nécessite de repérer dans l'ordre juridique à la fois les normes employant l'expression « événements indésirables » et les expressions, notions ou termes voisins. Un tel repérage s'est opéré en menant conjointement une recherche de nature strictement juridique et des enquêtes auprès des acteurs de santé afin de connaître leurs pratiques.

La première étape de la recherche a été de dresser une liste des expressions, notions ou termes voisins de l'expression « événements indésirables » (1). Il s'agit d'un préalable nécessaire à la seconde étape de la recherche consistant à répertorier de façon exhaustive les différentes normes juridiques se référant expressément à l'expression « événements indésirables » et aux expressions, notions et termes considérés comme voisins (2).

1) Constitution de la liste

La sélection des expressions, notions et termes voisins pertinents a été effectuée de façon empirique par une recherche dans les sources formelles de droit interne et communautaire en langue française. La première approche a été effectuée sur les bases Légifrance¹² et EUR-lex¹³ à partir des termes dissociés « événement » et « indésirable », au singulier et au pluriel. Cette recherche a permis de faire apparaître les expressions et termes voisins tels que « effet indésirable » ou « risque ». La recherche s'est poursuivie dans les mêmes bases sur les termes (au singulier et au pluriel) pouvant être considérés comme synonymes d'« événement » tel qu'« effet » ou « risque », termes auxquels a été associé le terme « indésirable ». Cette recherche a permis de révéler l'utilisation de nouvelles expressions associées à « effet indésirable » telles que « effet secondaire », « effet néfaste », « effet nocif », « effet toxique » etc. Enfin, une recherche a été effectuée dans les mêmes bases sur ces termes au singulier ou au pluriel. Les expressions isolées sans relation immédiate avec la recherche ont été éliminées; d'autres, en revanche, ont été maintenues même si aucune occurrence n'est à signaler dès lors qu'elles apparaissent pertinentes et mobilisées par les acteurs de santé.

Les expressions, notions et termes retenus comme voisins de l'expression « événements indésirables » ont donné lieu à une recherche exhaustive dans les sources formelles internes et communautaires en vue d'établir une classification entre elles et de procéder à un rapprochement avec l'expression « événement indésirable ». L'étude des résultats a permis de classer et d'affiner les expressions, notions et termes voisins en plusieurs grandes catégories: « les effets indésirables » et sous catégories s'y rapportant, « les effets secondaires », « les risques indésirables » et expressions associées et, enfin, les expressions spécifiquement employées dans la loi de 2002 sur la protection des patients comme « accident médical » ou « infection nosocomiale ». En outre, ces catégories ont été détaillées lorsque l'emploi d'adjectifs était récurrent: par exemple « effet indésirable grave », « effet indésirable présumé », « effet indésirable inattendu ».

Au total, la liste, qui a été testée au fur et à mesure de son élaboration, comporte 26 expressions, notions et termes voisins de l'expression « événements indésirables ».¹⁴ Bien évidemment, nous ne pouvons, sur point, prétendre à l'exhaustivité. Néanmoins, il est apparu lors des enquêtes de terrain que les expressions, notions et termes voisins listés correspondaient effectivement aux différentes pratiques et interrogations des acteurs de santé questionnés.

2) Recherche des occurrences

A partir de cette sélection, il a été procédé à une recherche exhaustive sur l'expression « événements indésirables » et sur l'ensemble des expressions, notions et termes voisins en droit français et communautaire afin de les dénombrer, replacer chaque occurrence dans son contexte d'origine et exploiter d'éventuelles définitions textuelles ou jurisprudentielles.

¹² Voir supra sur la description de la base.

¹³ Voir supra sur la description de la base.

¹⁴ Voir la liste en annexe 3.

Pour chaque texte, décision ou conclusions comportant une occurrence des expressions, notions ou termes de la liste, une comparaison avec la version anglaise du texte a été effectuée afin de repérer l'expression, la notion ou le terme anglais utilisé. Les correspondances figurent dans la suite du rapport.

Techniquement, la consultation des bases de données s'est effectuée à l'aide d'un tableau comportant, pour chaque expression, notion ou terme figurant dans la liste, plusieurs entrées permettant de faire apparaître le type de document, sa source, l'existence d'une définition légale et le contexte dans lequel le document en question a vocation à intervenir.¹⁵ La recherche en droit communautaire a été effectuée sur la base EUR-lex.EUROPA¹⁶.

Les documents ont été étudiés dans leur présentation en langue française et en langue anglaise afin de vérifier quelles sont les expressions utilisées et quelle signification leur est donnée.

II Recherche sur la terminologie liée à l'imputabilité et à la causalité

La recherche a porté sur la distinction entre les notions d'imputabilité et de causalité, qui conditionnent le déclenchement des mesures de vigilance et des procédures de mise en cause de la responsabilité des acteurs. Les investigations sur ces notions et sur les contextes dans lesquels elles sont utilisées ont été menées dans l'ensemble des sources et selon les méthodes précédemment visées.

Dans un premier temps, ont été recherchés les cas dans lesquels étaient utilisés conjointement les deux termes afin de déterminer le sens qui leur est attribué.

Puis la recherche a été conduite sur les textes dans lesquels étaient utilisée l'une ou l'autre expression et sur le contexte dans lequel elles apparaissaient afin de déterminer si elles sont synonymes ou non.

Afin de limiter les investigations aux seuls cas intéressant la recherche, les requêtes dans les bases de données ont été effectuées sur l'une ou l'autre notion assorties des occurrences retenues dans le glossaire sur les événements indésirables.

III Recherche sur l'organisation et le fonctionnement des circuits de vigilance

Le travail a consisté à rechercher dans les textes, dans les sources et selon les méthodes précédemment citées, le mode d'organisation des vigilances afin de vérifier si les critères et modalités de signalement étaient identiques ou comparables notamment dans l'utilisation de la terminologie.

Cette analyse visait à rechercher, dans les sources légales essentiellement, le mode de fonctionnement des organes en charge des vigilances mais aussi les obligations auxquelles sont tenus les acteurs de santé.

Cette phase a conduit à identifier et sélectionner les acteurs entrant directement ou indirectement dans le champ des vigilances.

Ont été retenus les établissements de santé, les autorités et les industries de santé.

Parmi les agences de santé, ont été retenues celles en charge directement d'une mission de vigilance et de veille sanitaire en charge du traitement des événements indésirables, et celles indirectement liées dans la mesure où leur fonction les conduit à porter une appréciation sur les événements indésirables.

¹⁵ Voir en annexe 1.

¹⁶ [Http://eur-lex.europa.eu](http://eur-lex.europa.eu).

SECTION II LA PHASE EXPLORATOIRE

La phase exploratoire a consisté d'une part à élaborer les questionnaires en tenant compte du circuit de l'évènement indésirable au sein de chaque acteur (Para I). Cette période a consisté également à recueillir les données pratiques par des entretiens effectuées auprès des acteurs (Para II).

PARA I L'ELABORATION ET LE TEST DES QUESTIONNAIRES

L'objectif principal est de rechercher auprès des acteurs de santé le contexte d'utilisation de l'expression « évènement indésirable » et des expressions, notions et termes voisins ainsi que les définitions qu'ils peuvent en donner. Il est également de rechercher les modes de signalement et de traitement des évènements indésirables.

Le déroulement de cette phase de la recherche nous a conduits à répertorier les acteurs auprès desquels les enquêtes devaient être effectuées.

Ont été choisis les acteurs qui interviennent dans les circuits de vigilance et qui sont amenés à utiliser l'expression « évènement indésirable » et les expressions, notions ou termes voisins (HAS, Afssaps, CRPV, établissements de santé, laboratoires pharmaceutiques, ...).

Des questionnaires ont été élaborés tenant compte des spécificités des missions de chacun des acteurs sélectionnés.¹⁷

Une distinction a été effectuée entre, d'une part, les signalements portant sur un produit dans le cadre des vigilances sanitaires organisées (déclaration à l'Afssaps) et, d'autre part, les signalements portant sur les évènements indésirables liés à un acte médical et impliquant un produit de santé.

Les questionnaires ont été testés d'une part dans un établissement de santé publique à Saint Étienne et d'autre part dans le CRPV de Saint Etienne¹⁸

Une première série d'enquêtes a été effectuée auprès des établissements de santé et des autorités de tutelle dont ils relèvent.

En ce qui les établissements de santé, le parti a été pris d'effectuer un échantillonnage permettant de relever les problèmes rencontrés dans les établissements.

Le but n'était pas de procéder à une analyse exhaustive du fonctionnement des établissements mais de relever dans leurs pratiques les problèmes rencontrés dans la mise en œuvre des vigilances. Il a été décidé de sélectionner certains établissements dans la région Rhône Alpes en fonction de critères liés à leur statut et à leur taille.

Ont donc été choisis des établissements publics et privés et des mutualités, des établissements de différentes tailles, des établissements généralistes (polyclinique) ou spécialisés (ICL oncologie).

Trois questionnaires ont été présentés à 10 établissements. Ils portaient sur la déclaration des effets indésirables liés au médicament, sur la déclaration des évènements indésirables dans le cadre de la gestion des risques, sur la déclaration des évènements indésirables dans le cadre des évènements porteurs de risques médicaux (EPR). Par ailleurs, les enquêtes terminologiques ont été présentées à un groupe composé des représentants qualité des établissements de la région Rhône Alpes. Sur 100 établissements contactés, 40 réponses des représentants qualités ont été obtenues.

¹⁷ Voir en annexe 4.

¹⁸ Infra voir les CRPV.

En ce qui concerne les autorités de santé, ont été sélectionnés les acteurs qui interviennent directement ou indirectement dans la chaîne de signalement et de traitement des événements indésirables (CRPV, AFSSAPS, HAS...¹⁹).

Certaines agences n'ont pas pu renseigner les questionnaires mais des entretiens ont eu lieu avec les membres de ces autorités (agence de biomédecine, etc.).

En ce qui concerne les industries de santé, il a été décidé de procéder à un échantillonnage afin de relever les modes de signalement et de traitement des effets indésirables.

Les enquêtes ont été effectuées auprès de 10 laboratoires pharmaceutiques et principalement auprès du Leem représentant les industries de santé.

Les ordres professionnels ont été contactés (médecins, pharmaciens et avocats)

En revanche, les magistrats n'ont pas été intégrés dans le champ de l'enquête, les pratiques judiciaires ayant été révélées par l'étude jurisprudentielle précédemment menée

PARA II LE RECUEIL DES DONNEES PAR DES ENTRETIENS

Les données collectées dans les questionnaires ont été complétées par des entretiens auprès des mêmes acteurs portant sur l'organisation du circuit de vigilance et le traitement des événements indésirables.

La trame de ces entretiens a été dessinée afin de garantir l'obtention de données comparables auprès des différents acteurs concernés.

L'objectif était de comparer la présentation théorique du traitement des événements indésirables et la mise en œuvre pratique par les acteurs.

SECTION III LA PHASE D'INTERPRETATION DES DONNEES

Les données recueillies ont donné lieu à une évaluation statistique et à une interprétation des entretiens effectués²⁰.

L'analyse effectuée, par confrontation de ces résultats avec les éléments recueillis dans la littérature, a permis de dégager un certain nombre de points forts.

¹⁹ HAS.

Les questionnaires présentés aux établissements de santé ont été présentés à la direction juridique de la HAS. L'objectif était de vérifier l'approche du circuit de vigilance sur les événements indésirables par la haute autorité de santé.

ARH.

Les trois questionnaires présentés aux établissements de santé ont été soumis à l'ARH Rhône Alpes.

L'objectif était de vérifier l'approche du circuit de vigilance sur les événements indésirables par l'autorité de tutelle des établissements de santé.

CRPV.

Les 31 CRPV ont été contactés pour répondre à un questionnaire. Ce questionnaire avait pour objectif de relever les modalités de transmission et de traitement des effets indésirables liés aux médicaments.

Afssaps.

Les différentes directions de l'Afssaps en charge des différents produits de santé ont été enquêtées (pharmacovigilance, cosmétovigilance, matériovigilance, reactivovigilance, hemovigilance, stupéfiants, biovigilance).

Les questionnaires présentés étaient identiques et devaient permettre de relever les différences et similitudes dans l'organisation du circuit de vigilance et dans le traitement des effets indésirables.

L'objectif était de faire de vérifier les sources et justifications des divergences relevées dans le circuit de vigilance.

Le but de toutes ces enquêtes était de vérifier les modalités de recueil et de traitement des événements indésirables liés aux produits de santé et de relever les cohérences ou divergences dans l'utilisation des termes et expressions lors du déclenchement des actions de vigilance.

²⁰ Voir en annexe 14² le tableau de statistiques.

Le travail a consisté, au travers de l'analyse des éléments théoriques et pratiques, à mener une réflexion sur les principaux points de difficultés soulevés.

L'équipe a conduit une réflexion sur les moyens qui permettraient d'une part de coordonner la reconnaissance des événements indésirables et d'autre part d'améliorer, de simplifier les procédures de signalement et de traitement des événements indésirables.

Sur la reconnaissance des « événements indésirables », le travail a essentiellement consisté dans la création d'un glossaire permettant de repérer, au travers des différentes vigilances, la terminologie utilisée et les définitions attribuées pour chaque terme dans chaque procédure.

Le glossaire a été conçu avec de nombreuses entrées permettant de comparer le sens donné aux termes d'une vigilance à une autre. La construction a été effectuée à partir de la liste de termes retenus. Les définitions ont été d'abord recherchées dans les textes et dans la jurisprudence. Cette analyse a conduit à l'élaboration d'un premier glossaire ne tenant compte que des sources officielles.

Ce travail a ensuite été complété par l'analyse des rapports d'enquêtes effectuées auprès des différents acteurs de santé. Cette étude a donné lieu à l'élaboration d'un second glossaire reprenant à la fois les sources officielles et pratiques et distinguant les différentes définitions par catégorie de vigilances, ce qui a permis de mettre en exergue les divergences ou convergences d'une pratique à une autre.

Le glossaire a été envisagé afin d'être un outil de comparaison et de traduction du terme entre les différentes vigilances. Il a été conçu pour être un outil de travail au service des scientifiques et juristes conduits à interpréter les événements indésirables. Il peut servir de base à une harmonisation des définitions entre les différentes vigilances.

En ce qui concerne la simplification des procédures de vigilances, le travail a consisté à élaborer un tableau représentant de manière exhaustive les circuits de vigilance.

Ce tableau a permis de relever un certain nombre de points de difficulté dans l'organisation du système.

Il a été à la base d'une réflexion sur la simplification, nourrie des entretiens auprès des professionnels et de l'analyse des pratiques mises en place pour simplifier les procédures.

Les solutions ont été recherchées en confrontant l'organisation réelle des systèmes de vigilance au sein des établissements de santé et au sein des autorités en charge du signalement avec les objectifs attendus de la veille sanitaire et de la vigilance sanitaire.

Se sont posées les questions :

- de la quantité ou de la qualité de la notification des événements indésirables,
- de la transversalité des informations entre les acteurs,
- de la remontée des informations mais aussi et surtout de leur retour de l'information une fois traitée auprès des acteurs,
- de la simplification et de la rapidité des mesures de vigilances à mettre en œuvre,
- de la connaissance de procédures par les acteurs.

Ces questionnements nombreux ont permis de développer une réflexion sur la mise en place d'un nouveau processus.

Les solutions envisagées visent à créer des paliers de signalement,

- en premier lieu par l'élaboration d'un guichet unique de signalement en amont de chaque établissement de santé lequel serait conduit à procéder aux déclarations auprès des autorités compétentes.
- en second lieu par le recours à une cellule de coordination entre les différentes autorités de santé permettant de transférer de l'une à l'autre les informations concernant la déclaration d'un événement indésirable

Les solutions envisagées ont été testées, pour le guichet unique, dans les établissements de santé enquêtés afin de relever les principales difficultés qui pourraient survenir.

Les solutions visant à la coordination des vigilances ont enfin donné lieu à des entretiens avec les autorités de santé en vue de recueillir leurs réactions à cette proposition.

PARTIE I IDENTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES :

L'expression « évènement indésirable » reste, en droit, énigmatique. Les travaux ont alors consisté à identifier le contenu de cette prétendue notion en tenant compte du droit positif puis en s'intéressant à l'utilisation pratique qui en est faite. L'objectif était de trouver une ou des définitions pertinentes de cette expression. En cas de pluralité de définitions, nous avons cherché à identifier les contextes d'utilisation, à identifier les notions voisines et le sens qui leur est attribué, puis à identifier, le cas échéant, les notions synonymes. Ce travail a été effectué dans une perspective d'amélioration de la compréhension et de la relation entre les acteurs de santé afin notamment de réduire les difficultés pouvant survenir dans le cadre d'une action en responsabilité. Dans cette optique, nous avons combiné une approche juridique classique (Titre 1) avec une approche plus fondée sur la pratique ou la sociologie des acteurs (Titre 2).

TITRE I IDENTIFICATION DES « EVENEMENTS INDESIRABLES » EN DROIT POSITIF

Il a été procédé à un recensement complet des règles juridiques en vigueur faisant appel à l'expression « évènements indésirables », préalable indispensable pour analyser le contexte juridique dans lequel le droit fait appel aux « évènements indésirables » (chapitre 1).

Cette démarche a nécessairement conduit à distinguer les « évènements indésirables » des expressions ou notions voisines (chapitre 2) et a permis d'aborder la question d'une approche par catégorie de produits de santé (chapitre 3).

CHAPITRE I RECHERCHE DES EVENEMENTS INDESIRABLES

La recherche a été conduite à travers la législation en vigueur (Section 1) et en tenant compte des règles d'origine jurisprudentielle (Section 2). Le but est de vérifier d'une part s'il existe véritablement une définition des « évènements indésirables » et d'autre part de voir si cette expression est mobilisée dans un contexte spécifique.

SECTION I RECHERCHE DANS LES TEXTES

En préalable, il convient de remarquer que le terme « évènement indésirable » est défini dans la communauté scientifique comme « manifestation clinique fâcheuse qui survient chez une personne exposée à un médicament, généralement au cours d'un essai clinique, sans qu'il existe nécessairement un lien causal avec le traitement »²¹. Il a comme synonyme « incident thérapeutique ». En anglais, est utilisé le terme « adverse event », lequel a pour synonyme « adverse drug experience » ou « adverse drug event ».

La recherche, au travers des sources formelles en droit communautaire (§1) comme en droit interne (§2), permet de déterminer la teneur de l'expression « évènements indésirables ».

²¹ Le grand dictionnaire terminologique Office de la langue française, 2000.

PARA I RECHERCHE EN DROIT COMMUNAUTAIRE

Constat : L' « évènement indésirable » s'apparente au risque ou à la menace pour la santé, lors de l'utilisation d'un produit mais sans que la cause soit nettement identifiable.

L'expression « évènement indésirable » est utilisée dans la législation communautaire en vigueur²². L'étude comparative des textes en langue française et anglaise laisse apparaître qu'elle est traduite par l'expression "adverse event".

Cette expression donne lieu à une seule définition précise. Celle-ci apparaît dans la directive 2001/20/CE²³ du 4 avril 2001 relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Dans tous les autres textes repérés, l'expression est utilisée sans aucune précision sur son contenu.

Au regard de ladite directive l'« évènement indésirable » est défini comme : toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement.

Au-delà de cette seule définition donnée par la directive 2001/20/CE, l'expression « évènement indésirable » est employée sans définition dans les textes communautaires portant sur la protection des consommateurs, le renforcement de l'industrie pharmaceutique dans l'intérêt des patients, l'institution d'un code communautaire relatif aux médicaments à usage humaine et l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques sur les médicaments à usage humain. Dans tous ces textes, l'expression est utilisée dans un contexte d'organisation des systèmes de vigilance visant à protéger la santé. **L' « évènement indésirable » s'apparente alors au risque ou à la menace pour la santé, lors de l'utilisation d'un produit mais sans que la cause soit nettement identifiable.**

Une ambiguïté apparaît dans l'utilisation concomitante des termes « effets » et « évènements indésirables ». La question se pose de savoir si ceux-ci peuvent être considérés comme synonymes ou répondent à des situations distinctes. Au regard des résultats obtenus dans l'analyse de l'ensemble des expressions, il est possible d'arguer d'une distinction fondée sur la cause de la situation. La situation dont la cause est inconnue entre dans la catégorie des évènements indésirables, mais elle devient un effet indésirable lorsqu'est en cause un produit. **Tant que le doute subsiste sur l'origine de la situation il s'agit d'un évènement indésirable, dès lors qu'est identifiée l'intervention d'un produit de santé l'évènement devient un effet indésirable.**

Il convient alors de déterminer si l'expression « évènement indésirable », telle qu'elle apparaît en droit communautaire, est fidèlement utilisée en droit français en tenant compte des difficultés de traduction des termes et de transposition des textes.

PARA II RECHERCHE EN DROIT INTERNE :

Pour les textes en vigueur (particulièrement dans le code de la santé publique), l'expression reste d'un emploi limité²⁴. Après analyse de ces sources, il ressort que l'expression est utilisée dans quatre catégories de textes relatifs à la biovigilance (I), à la vigilance (II), aux recherches biomédicales (III) et à la publicité ou l'AMM du produit (IV).

²² L'étude des textes laisse apparaître 18 résultats pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Le terme « évènement indésirable » apparaît dans 6 documents au singulier et 14 au pluriel.

²³ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, J.O., n° L 121 du 01/05/2001 p. 0034– 0044.

²⁴ Le terme « évènement indésirable » apparaît dans 9 documents au singulier et 29 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 38 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

I Dispositions relatives à la biovigilance²⁵

Constat : l'expression trouve son origine en matière environnementale.

L'expression « évènement indésirable » apparaît en matière d'environnement dans des textes du Code rural visant à établir, sous la responsabilité d'un comité de biovigilance, une surveillance de l'apparition de ces faits.

Si cette utilisation ne présente pas véritablement d'intérêt pour la recherche, les investigations permettent toutefois de relever que l'expression apparaît pour la première fois dans ce contexte. Il semblerait même que ce soit là l'origine de l'expression.

II Dispositions relatives à la vigilance : pharmacovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance²⁶

Constat : il existe une définition de l'expression. Une distinction semble apparaître entre les évènements indésirables liés aux pratiques professionnelles et ceux liés à un produit de santé.

L'expression « évènement indésirable » est employée dans les textes relatifs aux procédures de vigilance quelles qu'elles soient, pharmacovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance, hémovigilance, biovigilance, réactovigilance.

A l'analyse des textes, il ressort une définition qui apparaît dans l'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Il donne des définitions précises des évènements indésirables²⁷.

Il s'agit de « toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicaments ».

Cette définition vise la situation dans laquelle la manifestation indésirable se produit pendant un traitement. A priori, il semble que la définition exclut la situation dans laquelle les manifestations indésirables surviennent au cours d'un essai clinique. Cette exclusion se justifie dans la mesure où il existe un texte particulier, le décret du 26 avril 2006 sur les essais cliniques, au sein duquel apparaît une autre définition spécifique de l'« évènement indésirable » survenant pendant la période d'essai.

Il existe, par ailleurs, toujours dans les systèmes de vigilance, quelques éléments épars sur des régimes particuliers, notamment en matière de cosmétovigilance, mentionnant, au regard de l'obligation d'information, la prise en considération du degré de gravité de l'« évènement indésirable »²⁸.

Enfin, apparaissent des dispositions relatives à l'obligation d'information sur les « évènements indésirables » et de notification aux autorités de santé (HAS et AFSSAPS)²⁹.

Au regard de ces textes, tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre évènement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de

²⁵ Art. 364 bis II, Loi n° 99-574 du 9 juillet 1999 d'orientation agricole, J.O n° 158 du 10 juillet 1999, page 10231, Art L. 951-1 Code rural Livre IX - Partie législative Annexe II à l'ordonnance n° 2000-550 du 15 juin 2000.

²⁶ Art. L. 5131-9.-I.CSP.

²⁷ Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance, J.O n° 121 du 26 mai 2005 page 9087.

²⁸ Art. L. 5131-9. - I. CSP.

²⁹ Art. L. 1413-14 CSP : art 23 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, J.O n° 54 du 5 mars 2002, page 4118, modifié par l'article 117 de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, J.O n° 185 du 11 août 2004, page 14277.

Art L. 4135-1 : loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, J.O n° 190 du 17 août 2004, page 14598.

Art 6144-30-2 CSP, Décret n° 2006-550 du 15 mai 2006 relatif aux sous-commissions de la commission médicale d'établissement mentionnées au II de l'article L. 6144-1 du code de la santé publique et modifiant le même code (dispositions réglementaires) J.O n° 113 du 16 mai 2006 page 7162.

Arrêté du 25 avril 2006 relatif aux modalités de l'expérimentation de déclaration des évènements indésirables graves liés à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention autres que des infections nosocomiales, J.O n° 119 du 23 mai 2006 page 7538
texte n° 13.

traitements ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration à l'autorité compétente. La loi ne définit pas l'« évènement indésirable », ni l'« évènement indésirable grave », définition qui conditionne la déclaration à la HAS ou à l'INVS.

Les textes confient depuis avril 2006 à l'INVS le pouvoir d'élaborer, de mettre en œuvre et d'évaluer un dispositif de déclaration par les professionnels et établissements de santé des « évènements indésirables graves ». L'élaboration d'une définition uniforme est une préoccupation encore actuelle des autorités de santé. La difficulté dans l'analyse des critères n'a pas permis d'aboutir à des résultats totalement satisfaisants. Or, l'existence de contenus variables pour une même expression est une source d'incertitude dans la procédure de notification à mettre en œuvre par les professionnels de santé qu'il conviendrait de résoudre.

Enfin, la loi ne définit pas le sort des évènements selon qu'ils sont ou non liés à un produit de santé. Pourtant, à l'analyse des textes, **une distinction semble apparaître entre les manifestations liées aux pratiques professionnelles et celles liées à un produit de santé**. Cette distinction permet de déterminer auprès de quelle autorité la déclaration doit être effectuée, étant entendu que la même manifestation liée à une pratique et à un produit engendre une double déclaration à la HAS et à l'Afssaps.

III Dispositions relatives aux recherches biomédicales

Constat : dans les recherches biomédicales, l'« évènement indésirable » est difficile à distinguer de l'« effet indésirable ». Une clarification du texte de loi serait nécessaire permettant d'identifier les manifestations dont le rapport causal est ou non identifié.

Cette utilisation corrige une importante lacune. En effet, s'il est naturel que l'expression « évènement indésirable » soit employée dans le cadre de l'obligation d'information ou de renseignement sur le produit de santé qui pèse sur les acteurs concernés (médecins, établissements de santé, autorités indépendantes, Etat ...) ou encore dans les régimes de vigilance, il était surprenant de constater que l'expression n'était pas mobilisée dans les phases préalables de recherche, ce alors même qu'il existe bien une obligation de déclarer les évènements indésirables avant et pendant la recherche.

En droit communautaire, la directive ne mentionne d'ailleurs les « évènements indésirables » que pour la phase d'essais.

Cette lacune a été corrigée par le décret 26 avril 2006 sur la recherche biomédicale et les essais cliniques.

Dans ce cadre précis, il y a un intérêt évident à savoir exactement ce que recouvre l'expression « évènement indésirable » notamment pour déterminer, en vue de l'application du principe de précaution, les conditions de la poursuite des essais³⁰. Le texte donne une définition des « évènements indésirables » et « évènements indésirables graves » que l'on retrouve à l'article R. 1123-39 CSP³¹.

La définition ne correspond pas exactement à celle qui apparaît dans la directive. Son champ d'application est plus large dans la mesure où « l'évènement indésirable » pourrait survenir pendant toute recherche biomédicale liée ou non à un produit de santé.

³⁰ Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires), J.O n° 99 du 27 avril 2006 page 6332, texte n° 10.

Arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, J.O n° 124 du 30 mai 2006 page 8050.

Arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain, J.O n° 124 du 30 mai 2006 page 8047.

³¹ Voir glossaire en annexe 12.

Par ailleurs, le texte instaure une distinction entre les « suspicions d'effets indésirables », l' « effet indésirable grave inattendu » ou « évènement indésirable grave », ou encore entre les « évènements indésirables », « effets indésirables » et « faits nouveaux ».

Les conséquences se traduisent, en termes de responsabilité des acteurs, notamment quant au contenu de l'information à donner et de la notification à effectuer. **Toute la difficulté réside dans la délimitation du périmètre de « l'évènement indésirable » par rapport à « l'effet indésirable ».**

Il se dégage toutefois du texte une distinction chronologique, l'« évènement indésirable » serait une manifestation qui surviendrait dans l'essai sans que la cause puisse être déterminée. Il deviendrait un « effet indésirable » lorsque le rapport causal avec le médicament peut être établi. Mais, il resterait un « évènement indésirable » lorsque le rapport causal avec une pratique professionnelle peut être établi. C'est à ce stade qu'apparaît une source de difficulté. Dans la mesure où aucun produit n'est en cause, que le rapport causal soit établi avec une pratique professionnelle ou non, le terme est toujours celui d'« évènement indésirable ».

Cette difficulté d'interprétation, qui ressort également dans l'analyse des circuits de vigilance, devrait faire l'objet d'une clarification législative.

IV Mesures visant la publicité ou l'AMM du produit

Constat : aucune définition.

La recherche laisse apparaître de très nombreux arrêtés dans lesquels l'expression « évènement indésirable » est utilisée. Toutefois, ces textes n'apportent pas de précision sur le sens à lui donner. L'expression est employée notamment dans des arrêtés modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ou encore modifiant la fiche d'information thérapeutique.

Dans tous ces cas, les critères de modification sont liés à la présence d' « évènements indésirables ».

L'analyse des textes, en droit interne comme en droit communautaire, laisse apparaître une utilisation très modérée du terme « évènement indésirable ». Au delà des définitions qui apparaissent, l'utilisation dans les textes n'est pas très claire, ce qui soulève un risque de confusion avec le terme « effet indésirable ». Une clarification législative serait nécessaire.

SECTION II RECHERCHE JURISPRUDENTIELLE

La recherche jurisprudentielle a été effectuée en vue de vérifier d'une part s'il existe une définition jurisprudentielle de cette notion, et d'autre part dans quel contexte cette expression est utilisée par le juge. Par recherche jurisprudentielle, nous entendons une recherche portant sur les décisions rendues par les juridictions suprêmes qui ont en charge l'interprétation de la règle de droit, qu'il s'agisse de la Cour de Justice des Communautés Européennes (§ 1) ou des plus hautes juridictions françaises (§2).

PARA I RECHERCHE EN DROIT COMMUNAUTAIRE

Constat : Aucune utilisation de l'expression par la CJCE.

La recherche effectuée sur les bases EURlex et curiae montre qu'à ce jour, l'expression « évènement indésirable » n'a jamais été utilisée devant la CJCE.

En revanche, apparaît l'expression « effet indésirable » utilisée au cours des procédures de vigilance, dans des contextes où la situation est déjà caractérisée comme provenant d'un produit de santé.

PARA II RECHERCHE EN DROIT INTERNE

Constat : Très rare utilisation de l'expression par les juridictions suprêmes françaises.

La recherche dans la jurisprudence effectuée sur la base Légifrance permet de constater que l'expression « évènement indésirable » est peu ou pas utilisée par les juridictions suprêmes françaises.

L'expression « évènement indésirable » n'est utilisée par le Conseil d'Etat que dans deux cas relatifs aux OGM³², mais il ne se prononce pas sur sa définition. Ce silence est décevant. Il ne permet pas de savoir si l'« évènement indésirable » se rattache à une pratique professionnelle ou à l'utilisation d'un produit de santé ou au deux.

L'expression « évènement indésirable » n'est pas utilisée devant la Cour de cassation.

CONCLUSION SUR LES « EVENEMENTS INDESIRABLES »

A l'analyse des textes français et communautaires, il n'apparaît pas de distorsion dans l'utilisation de l'expression « évènement indésirable » traduit par « adverse event ». Toutefois, dans les textes communautaires, elle n'apparaît que dans la période d'essai et non dans les textes sur les procédures de vigilance lesquels utilisent le terme « effet indésirable » traduit par « adverse effect ».

Le terme « adverse event », dans les textes en langue anglaise, n'est au demeurant pas davantage mobilisé que ne l'est l'expression « évènement indésirable » dans les textes en langue française.

Par ailleurs, de l'étude des textes, un mode d'approche spécifique de l'« évènement indésirable » peut être dégagé fondé sur un critère chronologique et causal. **L'« évènement » serait la manifestation initiale dont la cause n'est pas identifiée. Celle ci deviendrait un « effet indésirable » lorsque le rapport causal avec un médicament peut être établi et un « évènement indésirable » dans les autres cas.**

Cette approche est assez satisfaisante. Toutefois, il demeure une zone d'ombre lorsque l'« évènement » résulte d'une pratique médicale sans produit de santé. Dans ce cas, avec ou sans rapport causal établi, le terme utilisé est toujours « évènement indésirable ».

Il serait alors opportun d'utiliser un autre terme pour qualifier la situation dans laquelle la preuve du rapport causal de la pratique médicale est établie ou, inversement, pour qualifier la situation dans laquelle la manifestation indésirable se produit sans que le rapport causal puisse être établi.

L'étude, menée en recherchant s'il n'existe pas dans les expressions voisines utilisées une formule qui permettrait de répondre à cette attente, a permis de retenir l'expression « incident ».

Il convient de noter qu'est apparue dans la loi du 13 août 2004³³ une nouvelle expression : « évènement porteur de risque médical ». Cette formulation pourrait être rapprochée de la situation dans laquelle survient une manifestation dont la cause n'est pas déterminée.

Afin d'entériner ou non cette position, il conviendra de rechercher comment, à l'avenir, les notions seront construites dans la mesure où les autorités de référence (Afssaps, HAS, InVs) sont chargées de définir le contenu de certaines expressions telles que « évènement porteur de risque médical ». Dans ce cas, la notion générale d'« évènement porteur de risque médical » permettrait d'éviter le recours à une nouvelle expression telle que celle proposée d'« incident ».

³² CE 20 juin 2006, req 293731 (Lebon).

CE 27 avril 2007, Req 304402.

³³ Loi 2004-810 du 13 août 2004, J.O. du 17 août 2004.

Cette approche, fondée sur la recherche des textes et de la jurisprudence mentionnant la formule « événements indésirables », a permis de définir les contextes dans lesquels intervient le renvoi à cette expression.

Cette analyse a été approfondie en élargissant le champ d'observation. A cette fin, il a été procédé à une comparaison des « événements indésirables » avec des notions qui apparaissent comme voisines.

CHAPITRE II COMPARAISONS DES EVENEMENTS INDESIRABLES AVEC DES NOTIONS VOISINES

Comme le note l'appel à projets, l'expression « événements indésirables » est souvent employée aux cotés de notions voisines telles que : « effet indésirable », « effet secondaire », « mésusage », « aléas », « risques », « accidents », « erreur », voire « vice caché » ou « caractère défectueux du produit de santé ». Ces notions et expressions voisines, que l'on rencontre en droit interne comme en droit communautaire, entretiennent des rapports plus ou moins éloignés avec l'expression « événements indésirables ».

La question qui se pose est celle de savoir si les mécanismes et les raisons qui conduisent à qualifier un événement indésirable de dysfonctionnement (ce qui renvoie plutôt à une cause organisationnelle), d'aléa (jugé inévitable et excluant toute forme de responsabilité) ou d'erreur (qui suppose un caractère d'évitabilité, et donc de responsabilité qu'elle soit individuelle ou collective, ne tend pas plutôt à permettre aux juristes d'identifier et de qualifier la nature de la responsabilité en cause en vue de mettre en œuvre des mécanismes spécifiques de réparation envers des victimes ou des groupes de victimes déjà connus.

Le travail a consisté à retrouver dans les textes mobilisant l'expression « événements indésirables » les expressions pouvant être considérées comme synonymes ou voisines.

Les expressions retenues ont donné lieu à une recherche exhaustive dans les sources formelles internes et communautaires en vue d'établir une classification entre elles et de procéder à un rapprochement avec le terme « événement indésirable ».

L'étude des résultats a permis de classer les termes en plusieurs grandes catégories :

Les effets indésirables et sous catégories s'y rapportant (Section I), les effets secondaires (Section II), les risques indésirables et expressions associées (Section III), et enfin les expressions spécifiquement employées dans la loi de 2002 sur les droits des malades et la qualité du système de santé³⁴ (Section IV)

SECTION I EFFETS INDESIRABLES

Constat : le renvoi à l'expression « effet indésirable » est très fréquent tant dans les textes que dans la jurisprudence.

Les expressions « effets indésirables » avec ou sans gravité, suspectés, présumés, graves et ou inattendus, attendus, potentiels, suspect ont été relevées dans les textes de toute nature (§1) et dans la jurisprudence (§2). Ces distinctions ainsi que leurs définitions sont mentionnées dans le glossaire présenté en annexe.

³⁴ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, J.O n° 54 du 5 mars 2002 page 4118.

PARA I RECHERCHE DANS LES TEXTES

Constat : l'étude des textes français et communautaires permet de relever des définitions précises, des sous catégories d' « effets indésirables », une variation de la terminologie utilisée notamment en langue anglaise selon la phase dans laquelle l' « effet indésirable » est mentionné et enfin une variation de la terminologie selon le produit en cause.

Nous distinguerons, pour la clarté de la présentation, entre les textes d'origine communautaire (I) et les textes nationaux (II).

I Recherche en droit communautaire³⁵

Les effets indésirables sont définis (1), il existe des sous-catégories (2) et des variations selon l'objectif poursuivi (3) ou selon le produit en question (4).

1) Définition des « effets indésirables »

La définition des « effets indésirables » est donnée avec précision dans les textes communautaires³⁶. Elle connaît des variations, selon l'objectif poursuivi, dans les textes ou la nature des produits en cause.

Ces définitions et leurs sources, qui apparaissent dans le glossaire présenté en annexe, laissent apparaître d'emblée une nette distinction entre les « évènements » et « effets indésirables ». Toute la question étant de délimiter le périmètre de l'une et de l'autre.

2) Sous catégories

Les textes laissent apparaître plusieurs sous catégories d'effets indésirables³⁷ qui correspondent aux conditions et modalités de notification des effets indésirables dans le cadre des procédures de vigilance (effets indésirables graves, inattendus avec ou sans gravité, suspectés, présumés, graves et ou inattendus présumés, potentiels). Ces distinctions, ainsi que leurs définitions, sont mentionnées dans le glossaire présenté en annexe. Il existe une grande précision dans la définition de ces termes qui doivent être utilisés avec prudence dans la mesure où ils conditionnent le déclenchement de la procédure de vigilance et la responsabilité des acteurs.

³⁵ Le terme « effet indésirable » apparaît dans 91 documents au singulier et 276 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 40 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

³⁶ Directive 2001/20/CE³⁶ du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Directive 2000/38/CE de la Commission du 5 juin 2000 modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

³⁷ Le terme « effet indésirable grave » apparaît dans 26 documents au singulier et 43 au pluriel.

Le terme « effet indésirable indésirable présumé » apparaît dans 8 documents au singulier et 25 au pluriel.

Le terme « effet indésirable indésirable inattendu » apparaît dans 14 documents au singulier et 15 au pluriel.

Le terme « effet indésirable indésirable potentiel » apparaît dans 4 documents au singulier et 6 au pluriel.

Ces termes qui a priori pourraient, pour certains, paraître synonymes sont employés dans des contextes très spécifiques.

Le terme « effet indésirable grave » (serious adverse reaction) est employé dans les textes relatifs à l'utilisation d'un produit dans un essai ou dans un traitement. Il est révélé dans le cadre des procédures de vigilance.

Le terme « effet indésirable suspecté » (suspected adverse reactions) est employé dans le cadre des essais cliniques. C'est celui pour lequel l'investigateur ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée. Le terme est utilisé lorsque la manifestation n'est pas survenue. Il est difficile de distinguer cette expression de celle d'« effet indésirable présumé ».

Le terme « effet indésirable présumé, grave ou non, attendu ou non » (suspected adverse reactions, suspected serious or unexpected adverse reactions, adverse reaction suspected of occurring) est celui qui présente le plus de difficulté. Aucune définition n'est donnée dans les textes. L'expression est utilisée dans le cadre des essais cliniques et présente d'importantes similitudes avec celle d'« effet indésirable suspecté ». A l'analyse des textes dans lesquels ils apparaissent, ces termes sont strictement utilisés dans les mêmes contextes juridiques et visent à prévenir les mêmes risques. Ils apparaissent interchangeables et peuvent être considérés comme synonymes.

Le terme « effet indésirable inattendu » (unexpected adverse reactions, serious unexpected adverse reactions) est utilisé dans la situation où la manifestation indésirable survient lors d'un essai clinique ou lors de l'utilisation d'un produit mais dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit. Ces informations sont celles transmises dans le protocole d'essais ou dans le RCP. Il convient de noter qu'une distinction est faite dans les textes entre les « effets inattendus graves » ou « sans gravité ». Une telle distinction devrait avoir une influence sur la qualification du produit.

Enfin, le terme « effet indésirable attendu » qui apparaît dans les textes est celui mentionné dans la brochure et dans le RCP. Il est fait référence à la manifestation indésirable connue mais acceptée eu égard aux bénéfices qu'apporte le produit.

L'expression « effet indésirable potentiel » (potential undesirable effect) est exclusivement utilisée dans le contexte des produits de santé non médicamenteux. L'utilisation de ce terme se retrouve dans la question relative à la qualification du produit en un médicament ou non.

3) Variation de la terminologie selon l'objectif poursuivi

L'expression « effet indésirable » apparaît essentiellement dans deux séries de textes, ceux relatifs à la notification des « effets indésirables » dans le cadre des essais cliniques et ceux relatifs à la notification des « effets indésirables » dans le cadre des procédures de vigilance. Après analyse des textes, il convient de noter des variations terminologiques selon la catégorie de textes dans laquelle l'expression est utilisée.

Dans les textes présentés en langue française, ces variations sont assez délicates à établir dans la mesure où le même terme « effet » est indistinctement utilisé quel que soit l'objectif poursuivi. En revanche, ces variations sont particulièrement sensibles dans l'étude des textes communautaires présentés en langue anglaise. Ainsi, il apparaît que les termes utilisés diffèrent selon l'objectif poursuivi et s'inscrivent dans la ligne chronologique du déroulement de la procédure de vigilance.

Les termes « effect » ou « influence » sont employés pour évoquer l'effet recherché ou escompté d'un produit mis sur le marché.

Le terme « action » est utilisé pour évoquer la description de l'action positive recherchée du produit, il s'agit là de son effet actif, c'est-à-dire du bénéfice recherché.

Le terme « réaction » est utilisé pour évoquer la réaction constatée et survenue du produit. Cette réaction peut être positive ou négative. Cette expression pourrait être rapprochée du terme « effet secondaire », qui sera analysé par la suite, et qui fait référence aux manifestations positives ou négatives du produit.

Enfin, le terme « adverse reaction » est utilisé pour évoquer les manifestations indésirables du produit. Ce terme trouve son juste équivalent dans l'expression « effet indésirable ».

Par ailleurs, il convient de noter des différences d'utilisation du terme selon qu'il est employé pour évoquer les dispositions descriptives des manifestations du produit ou dans les dispositions relatives à l'obligation d'information ou de traitement des « effets indésirables » dans le cadre de la pharmacovigilance.

Concernant les dispositions descriptives des manifestations indésirables, il existe un ensemble de textes portant sur les mentions d'« effets indésirables » à faire apparaître (notamment dans le RCP). Les termes utilisés pour évoquer les manifestations indésirables sont les suivants :

- la formule « undesirable effects » est utilisée pour mentionner le titre des informations thérapeutiques sur les documents d'information ou encore une mesure de surveillance générale.
- la formule « adverse reactions » est utilisée pour décrire les effets indésirables constatés du produit.

Concernant l'obligation de notification du titulaire d'AMM et les procédures de vigilance, la formule « undesirable effects » est utilisée pour mentionner le titre des informations thérapeutiques sur les documents d'information.

La formule « risk of undesirable effects » est utilisée pour mentionner le risque général d'effets indésirables.

La formule « adverse reaction suspected of occurring »³⁸ est quant à elle utilisée pour mentionner les « effets indésirables » qui sont suspectés ou survenus.

Ces distinctions qui apparaissent dans les textes communautaires, sont particulièrement nettes dans la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain³⁹ ou encore dans le règlement établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments⁴⁰.

4) Variation de la terminologie selon le produit

A l'analyse des textes, il apparaît certaines variations dans l'utilisation de la terminologie selon le type de produits en cause.

Les termes utilisés, précédemment mentionnés, sont strictement identiques pour les médicaments à usage humain ou vétérinaire.

Le terme « effet indésirable » est toujours mentionné « Adverse drug reaction » pour les médicaments à usage humain ou vétérinaire. En revanche, pour les autres catégories de produits, des distinctions apparaissent.

³⁸ Directive 2004/27/CE.

³⁹ Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain³⁹, J.O. n° C 305 E du 16/12/2003 p. 0052 – 0060.

⁴⁰ Règlement du Parlement Européen et du Conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence Européenne Des Médicaments⁴⁰, J.O. N° C 297 E Du 09/12/2003 P. 0001 – 0040.

Ainsi, sont utilisées les formulations « undesirable effects » et « potential undesirable effect » pour mentionner les « effets indésirables » et les « effets indésirables potentiels » des compléments alimentaires et cosmétiques ou encore la formulation « adverse effects » (et non pas adverse reaction) pour les produits phytopharmaceutiques et les substances psychoactives, enfin on retrouve la formule « undesirable consequences » (effet indésirable) pour les additifs dans l'alimentation des animaux.

Ces variations marquent clairement l'influence de la qualification du produit sur le traitement des « effets indésirables ».

II Recherche en droit interne ⁴¹

L'expression « effets indésirables » qui est définie par les textes (1), peut être déclinée en plusieurs sous catégories (2). L'expression apparaît dans les textes visant généralement les procédures d'information, de vigilance et de précaution en vue de prévenir ou traiter la survenance d'un « effet indésirable » d'un produit de santé qu'il s'agisse d'un médicament, d'un cosmétique ou de tout autre produit de santé. Elle subit des variations là cause de l'objectif poursuivi (3) ou du type de produit (4).

1) Définitions

La définition des « effets indésirables » est donnée avec précision dans les textes français. Ces définitions sont mentionnées dans le glossaire présenté en annexe (annexe 12).

A l'étude des textes, il apparaît cinq catégories de définitions relatives aux procédures de vigilances des médicaments à usage humain ⁴², ou vétérinaire (Art. R. 5146-41-5 CSP) ⁴³, contrôle des essais cliniques (Art. R. 1123-39.CSP ⁴⁴), hémovigilance (Art. R. 1221-23 CSP) ⁴⁵, biovigilance ⁴⁶, (R. 1211-29 et R. 1211-30, R. 1211-31 CSP ⁴⁷).

Ces définitions et leurs sources, qui apparaissent dans le glossaire présenté en annexe, mettent en évidence d'emblée une nette distinction entre les « évènements » et « effets indésirables ».

Par ailleurs, il faut remarquer que l'expression « effet indésirable » est déclinée, comme dans les textes communautaires, en plusieurs sous catégories.

⁴¹ Le terme « effet indésirable » apparaît dans 57 documents au singulier et 196 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 59 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁴² Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) J.O n° 26 du 31 janvier 2004 page 2239.

Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) JO n° 62 du 14 mars 1995 page 3935.

⁴³ Décret n° 2003-760 du 1er août 2003 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) J.O n° 180 du 6 août 2003 page 13596.

⁴⁴ Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) J.O n° 99 du 27 avril 2006 page 6332.

⁴⁵ Décret n° 2006-99 du 1er février 2006 relatif à l'Etablissement français du sang et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) J.O n° 29 du 3 février 2006 page 1816

⁴⁶ Arrêté du 19 août 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation, de transformation, de conditionnement, de conservation, d'importation, de transport et de distribution des produits thérapeutiques annexes. JO n° 194 du 21 août 2004 page 14964, texte n° 23.

⁴⁷ Décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance et modifiant le code de la santé publique (partie Réglementaire) J.O n° 293 du 19 décembre 2003 page 21710.

2) Sous catégories ⁴⁸

Les textes laissent apparaître plusieurs sous catégories d'« effets indésirables » qui correspondent aux conditions et modalités de repérage et notification des « effets indésirables » dans le cadre des procédures de vigilance (effets indésirables graves, inattendus). Enfin ces définitions relèvent pour une partie d'entre elles de très récentes créations législatives.

Ces termes qui a priori pourraient, pour certains, paraître synonymes sont employés dans des contextes très spécifiques.

Le terme « effet indésirable grave » est employé dans les textes relatifs à l'utilisation d'un produit dans un essai ou dans un traitement. Il est révélé dans le cadre des procédures de vigilance. Cette utilisation est conforme à celle repérée dans les textes communautaires.

Le terme « effet indésirable suspecté » est employé dans deux champs. Il est tout d'abord utilisé dans l'organisation des procédures de vigilance et se rapporte précisément au devoir de notification des professionnels de santé.

Il est ensuite employé dans le cadre des essais cliniques. C'est celui pour lequel l'investigateur ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée. Le terme est utilisé lorsque la manifestation n'est pas survenue. Il est difficile de distinguer cette expression de celle d'« effet indésirable présumé ».

Le terme « effet indésirable présumé » est exclusivement utilisé dans les procédures de déclaration des effets indésirables liés aux médicaments à usage vétérinaire. Il n'est pas employé, comme c'est le cas en droit communautaire, dans le cadre des essais cliniques. Il ne donne lieu à aucune définition. Il demeure, comme dans l'analyse des textes communautaires, la difficulté de le distinguer du terme « effet suspecté ». Il est proposé de considérer ces expressions comme parfaitement synonymes et de les réduire à une seule d'entre elles.

Le terme « effet indésirable inattendu » est utilisé dans la situation où la manifestation indésirable survient lors d'un essai clinique ou lors de l'utilisation d'un produit mais dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives au produit, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche. Il convient de noter que l'expression donne lieu à deux séries de définitions, mentionnées dans le glossaire. Les unes s'attachent à la description de l'effet inattendu pendant la période d'essai, les autres à la description de l'effet après mise sur le marché du produit. Mais, dans les deux cas, l'effet a un caractère inattendu lorsqu'il n'est pas mentionné parmi les informations transmises dans le protocole d'essai ou dans le RCP.

Le terme « effet indésirable potentiel » est utilisé dans le contexte des produits de santé médicamenteux ou non. L'utilisation de ce terme se retrouve exclusivement dans le contrôle de la mise sur le marché des produits biocides⁴⁹ et dans les procédures de contrôle des effets dans le cadre des essais cliniques sur des médicaments ou produits⁵⁰. Il ressort de la comparaison des résultats que cette

⁴⁸ Le terme « effet indésirable grave » apparaît dans 34 documents au singulier et 36 au pluriel.

Le terme « effet indésirable indésirable présumé » apparaît dans 4 documents au singulier et 3 au pluriel.

Le terme « effet indésirable indésirable inattendu » apparaît dans 7 documents au singulier et 1 au pluriel.

⁴⁹ Arrêté du 19 mai 2004 relatif au contrôle de la mise sur le marché des substances actives biocides et à l'autorisation de mise sur le marché des produits biocides, J.O n° 149 du 29 juin 2004 page 11796.

⁵⁰ Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique, JO n° 117 du 20 mai 2004 page 8960.

expression, bien que rarement utilisée en droit interne, est toutefois mobilisée dans un champ plus large qu'en droit communautaire.

3) Variation de la terminologie selon l'objectif poursuivi

L'expression « effet indésirable » apparaît essentiellement dans plusieurs catégories de textes, ceux relatifs à la notification des « effets indésirables » dans le cadre des essais cliniques et ceux relatifs à la notification des « effets indésirables » dans le cadre des procédures de vigilance ou de bio vigilance et ceux relatif au contrôle de la l'AMM du produit.

A l'analyse des textes, plusieurs remarques s'imposent. D'une part, Il convient de noter certaines variations dans le contenu de la définition de l'expression en fonction du contexte dans lequel elle est utilisée. Ces différences apparaissent à la lecture du glossaire. D'autre part, certaines expressions, mentionnées dans les sous catégories, ne sont relevées que dans certains contextes. Tel est le cas de « effet indésirable présumé » qui n'apparaît que dans la phase des essais cliniques à propos des manifestations indésirables de médicaments à usage humain.

4) Variation de la terminologie selon le produit

A l'analyse des textes, les termes utilisés sont strictement identiques pour tous les produits. Toutefois, une légère nuance doit être apportée. Il existe quelques variations dans l'utilisation des termes relatifs aux médicaments à usage humain ou vétérinaire. En effet, certains termes sont spécifiquement utilisés dans le cadre des médicaments à usage vétérinaire. Tel est le cas de l'expression « effet indésirable présumé ».

PARA II RECHERCHE DANS LA JURISPRUDENCE

La recherche s'est opérée dans un cadre communautaire (I) et national (II).

I Recherche en droit communautaire

L'expression « effet indésirable »⁵¹ est utilisée essentiellement dans de nombreuses affaires relatives à l'autorisation ou au retrait du produit du marché du produit de santé⁵², ou encore dans le cadre de la détermination de l'étendue de l'obligation d'information et de renseignements sur les caractéristiques et manifestations du produit de santé, ou enfin dans le cadre de la requalification d'un produit de santé en un médicament.

L'expression, utilisée dans les conclusions des avocats généraux ou par la CJCE ou le TPI, est reprise des textes communautaires sans modification. L'analyse de la jurisprudence n'apporte aucune indication supplémentaire sur le contenu de cette expression. Elle confirme seulement le domaine de l'utilisation dans le cadre de la mise en œuvre des procédures de vigilance.

Il convient d'ajouter que les variations terminologiques liées aux produits, repérées dans les textes communautaires, sont reprises devant la Cour de Justice.

La formulation « undesirable effect » est utilisée pour mentionner les « effets indésirables » des cosmétiques pouvant conduire à la requalification du produit frontière en un médicament.

II Recherche en droit interne

⁵¹ Le terme « effet indésirable » apparaît dans 19 documents au singulier et 45 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 6 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁵² T- 147/00, 28 janv. 2003, Aff. Laboratoires Servier/Commission.

T-132/00, 2 nov 2002, Aff. ARTEGODAN/Commission.

C-113/01 Aff. PARANOVA Recueil de jurisprudence 2003 page I-04175.

- Devant le Conseil d'Etat⁵³

L'expression est utilisée aux fins de déterminer les critères d'appréciation dans le cadre d'une procédure de classification d'un médicament, d'une procédure de remboursement ou déremboursement du produit, d'une procédure de suspension d'AMM ou d'une procédure d'inscription de génériques.

À l'exception du critère de gravité employée très rarement, il n'est relevé aucune utilisation des sous catégories de l'expression devant le Conseil d'Etat.

Aucune définition n'est donnée par le Conseil d'Etat de l'« effet indésirable ». Mais Il convient de noter que l'expression est toujours utilisée dans un contexte d'analyse du bénéfice/risque, ce qui correspond strictement à l'objectif du cadre législatif.

- Devant la Cour de Cassation⁵⁴

L'expression est utilisée dans le cadre de la qualification d'un produit de santé en un médicament notamment dans le contentieux relatif à la qualification des vitamines et compléments alimentaires. Elle est alors éventuellement assortie d'un critère de gravité.

L'expression est par ailleurs employée dans le contentieux relatif aux produits défectueux et à l'obligation d'information des fabricants. Apparaissent alors des sous catégories telles que « effet indésirable inattendu ou attendu » qui permettent, au regard du RCP, de qualifier ou non le manquement du fabricant à son devoir d'information.

Aucune définition n'est donnée par la Cour de Cassation de ces expressions. Toutefois, il convient de noter que leur utilisation est conforme au sens donné par les textes communautaires.

Enfin, très exceptionnellement, l'expression « effet indésirable » est utilisée dans une situation de surdosage et de toxicité d'un produit.

S'il est évident que le surdosage produit un effet indésirable, il s'agit d'un « effet attendu » mentionné dans le RCP.

CONCLUSION SUR LES « EFFETS INDESIRABLES »

L'utilisation de l'expression « effet indésirable » dans les textes et la jurisprudence française est globalement conforme aux définitions qui apparaissent dans les textes communautaires.

Le terme est utilisé en général comme critère dans l'appréciation du bénéfice risque ou dans la qualification d'un produit de santé.

Il convient toutefois de noter que les précisions communautaires sur les sous catégories ne sont pas ou peu utilisées dans la jurisprudence notamment les expressions « effet indésirable inattendu, présumé potentiel ou suspecté ». Ce constat n'est pas surprenant dans la mesure où ces expressions sont essentiellement utilisées dans la phase d'essai clinique et visent à prévenir le risque de survenance de l'effet. Elles n'apparaissent donc pas dans la phase de contentieux relatif au traitement des conséquences de la manifestation survenue que les expressions seront utilisées.

On constate, dans tous les cas, que l'expression « effet indésirable » est toujours utilisée lorsqu'est en cause un produit de santé. L'expression n'est jamais mobilisée pour évoquer le fait survenant d'une pratique médicale, voire d'un fait dont la cause ne serait pas déterminée. Dans ce cas, il faut faire référence au terme « évènement indésirable ».

⁵³ Le terme « effet indésirable » apparaît dans 1 document au singulier et 40 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 38 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁵⁴ Le terme « effet indésirable » apparaît dans 2 documents au singulier et 15 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 14 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

SECTION II EFFETS SECONDAIRES

Constat : l'expression « effet secondaire » appelle deux remarques. D'une part l'expression qui, par elle-même, peut révéler une manifestation, tout aussi bien positive que négative, doit nécessairement être précisée, d'autre part lorsqu'elle est assortie d'un qualificatif négatif elle présente une importante proximité avec l'expression « effet indésirable » qui conduit à s'interroger sur l'opportunité de les fusionner au profit de la seule expression « effet indésirable ».

PARA I RECHERCHE DANS LES TEXTES

Constat : l'expression est utilisée dans les textes nationaux et communautaires dans un sens très proche de celui d'« effet indésirable ». Il apparaît d'une manière générale dans les procédures de vigilance portant sur les produits de santé et spécifiquement en droit français dans les textes portant sur les pratiques professionnelles à l'égard des malades.

I Recherche en droit communautaire⁵⁵

L'expression « effet secondaire » (side-effect) est employée dans les textes visant à organiser un système de notification et d'information des manifestations indésirables liées aux produits de santé. Elle apparaît essentiellement dans les textes relatifs aux dispositifs médicaux⁵⁶, aux produits phytopharmaceutiques⁵⁷ et biocides. Elle apparaît également dans les documents portant sur la mise en place d'une banque de données commune (eudravigilance).

L'expression « effet secondaire » est déclinée en sous catégories destinées à préciser son interprétation. En effet, à elle seule cette expression ne permet pas de distinguer si la manifestation secondaire est favorable ou non. Aussi, doit-elle être précisée afin de limiter le déclenchement d'une procédure de vigilance aux seuls cas dans lesquels l'effet secondaire présente un caractère défavorable.

Plusieurs sous catégories ont été repérées à l'analyse des textes.

Les termes « effet secondaire indésirable » (undesirable side-effect) et « effet secondaire direct ou indirect défavorable » (direct or indirect adverse side effects) sont utilisés dans un contexte et un objectif fortement comparable à l'utilisation du terme « effet indésirable ». Ces expressions n'apparaissent toutefois que dans les textes portant sur les produits non médicamenteux. Néanmoins, le rapprochement qui peut être fait entre les contextes d'utilisation de ces expressions conduit à admettre qu'il s'agit là d'expressions équivalentes.

Enfin, l'analyse des textes laisse apparaître l'expression « effet secondaire dangereux », qui trouve son équivalent en anglais dans la formule « dangerous side-effects ». Toutefois, celle-ci est exclusivement utilisée pour faire état des risques engendrés par les pesticides sur l'environnement et la santé humaine. Elle n'est jamais utilisée dans le cadre de la réglementation des produits de santé.

Les textes ne donnent aucune définition de l'expression. Mais, après analyse de son contexte d'utilisation, très proche de celui du terme « effet indésirable », la question peut être posée de savoir s'il ne conviendrait pas d'adopter pour l'ensemble des produits de santé une formulation unique qui serait celle d'« effet indésirable ».

⁵⁵ Le terme « effet secondaire » apparaît dans 56 documents au singulier et 280 pluriels.

L'étude des textes laisse apparaître 33 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁵⁶ Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux.

⁵⁷ Directive 91/414/CEE du Conseil, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

II Recherche en droit interne

L'expression « effet secondaire » est utilisée dans plusieurs champs⁵⁸ :

- dans les textes portant sur l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux,
- dans les textes autorisant ou refusant la mise sur le marché des médicaments,
- dans les textes portant sur le contrôle de la publicité des médicaments,
- dans les textes portant sur les pratiques professionnelles à l'égard des malades en fin de vie.

Ces résultats appellent quelques remarques :

- D'une part, l'expression apparaît tant dans le champ des manifestations indésirables liées aux pratiques professionnelles que dans celui des pratiques professionnelles.
- D'autre part, dans les textes relatifs aux produits de santé, il apparaît des indications sur le sens à donner à cette expression. Ces précisions apparaissent tout particulièrement dans l'article R.5211-21 CSP aux termes duquel « un effet secondaire et indésirable n'est admis que s'il présente un risque acceptable au regard des performances du dispositif ». Il ressort de ce texte que l'expression « effet secondaire » n'est pas suffisante à elle seule à caractériser la manifestation indésirable. Parce qu'elle ne traduit pas intrinsèquement une appréciation négative, elle doit donc être assortie d'un qualificatif comme « indésirable ». Ce constat conduit à penser que cette expression devrait être abandonnée au profit de celle d'« effet indésirable » quel que soit le produit en cause. Par ailleurs, le texte fixe comme critère de gravité de la manifestation indésirable le « risque acceptable » ou non. Cette formulation, très ambiguë dans la mesure où aucune indication n'apparaît sur les critères d'appréciation du risque acceptable, mériterait une précision légale.

PARA II RECHERCHE JURISPRUDENTIELLE⁵⁹

Constat : il apparaît une certaine proximité entre l'expression « effets secondaire entraînant un risque sérieux pour la santé » et l'expression « effet indésirable ». Ce constat conduit à s'interroger sur l'utilité de maintenir ces distinctions.

I Recherche en droit communautaire

L'expression « effet secondaire » (side effect) est utilisée par la Cour de justice. Toutefois, elle n'en donne aucune définition.

L'expression est essentiellement utilisée dans trois domaines dont un seul est réellement pertinent. L'expression est utilisée dans l'appréciation par la CJCE des conditions de mise sur le marché des OGM. Elle vérifie les conditions d'équivalence entre un produit naturel initial et un OGM. Cette utilisation n'est pas pertinente pour la recherche.

L'expression est ensuite utilisée exceptionnellement par la CJCE dans un contexte positif. Il s'agit de l'insertion de produits antibiotiques dans l'alimentation animale en vue de prévenir l'apparition de maladies. Dans ce cas, elle utilise le terme « effet secondaire avantageux ». Cette utilisation se situe dans le contexte de l'appréciation du bénéfice/risque. Toutefois, elle n'est pas directement pertinente pour la recherche (alimentation des animaux).

Elle apparaît enfin dans le contentieux relatif à l'AMM, à la qualification du produit et aux conséquences qui en résultent sur l'application du principe de libre circulation des produits au sein de l'Union européenne.

⁵⁸ Le terme « effet secondaire » apparaît dans 25 documents au singulier et 69 au pluriel.

⁵⁹ Le terme « effet secondaire » apparaît dans 17 documents au singulier et 47 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 32 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Aucune définition n'est donnée, mais à l'analyse il apparaît que l'expression « effet secondaire » est utilisée comme un des critères permettant de distinguer médicament et complément alimentaire. Toutefois, il semble qu'elle ne permette pas à elle seule de dégager un critère suffisant de gravité. Aussi, sont parfois associés des qualificatifs tels que « effet secondaire nuisible », « nocif », « éventuel ». Ces qualificatifs apportent un degré de précision lorsque la seule survenance de l'« effet secondaire » n'est pas suffisamment grave ou pertinente pour justifier la requalification. Il convient toutefois de noter que ces qualificatifs, employés par l'avocat général dans ses conclusions, ne sont pas systématiquement repris par la Cour de justice, à l'exception de l'expression « effet secondaire nuisible » pour les produits vétérinaires.

L'expression est également associée à celle de « risque sérieux pour la santé », qui justifierait la requalification en médicament. Cette formulation ne permet pas de savoir réellement quels sont les critères de requalification. Dès lors, la question se pose de savoir s'il convient d'identifier l'existence d'un risque sérieux pour la santé ou si la seule présence d'un « effet secondaire » suffit à provoquer la requalification, ce qui reviendrait à admettre que les produits autres que les médicaments ne doivent engendrer aucun effet secondaire sauf à être requalifiés en médicament. Il semble opportun de maintenir associée à l'« effet secondaire » la recherche de l'existence d'un risque sérieux pour la santé dans la mesure où l'expression « effet secondaire » n'exprime pas intrinsèquement la présence d'un risque. Toutefois, la notion de risque sérieux n'étant pas précisée, il conviendrait d'en définir le périmètre afin de préciser et éclairer les critères de requalification.

II Recherche en droit interne

- **Devant le Conseil d'Etat**⁶⁰, l'expression ne donne jamais lieu à une définition⁶¹.

L'expression « effet secondaire » au singulier est utilisée dans le cadre des procédures de vigilance. L'expression au pluriel est majoritairement utilisée dans des affaires mettant en cause la responsabilité des établissements de santé publique (2) et plus rarement dans des affaires portant sur les procédures de vigilance (1).

Premier point concernant les procédures de vigilance :

L'expression « effets secondaires » apparaît dans des affaires portant sur les critères d'appréciation de l'ASMR (amélioration du service médical rendu) en vue d'une inscription sur la LMR (liste des médicaments remboursables) ou sur les critères d'appréciation de l'intérêt thérapeutique d'un produit dans une procédure d'AMM. (Autorisation de mise sur le marché). Cette expression apparaît dans les recours contre les décisions d'autorisation de suspension ou de retrait de l'AMM d'un médicament prises par le directeur de l'AFSSAPS.

Sont parfois associés des qualificatifs tels que « effet secondaire indésirable », « défavorable » ou « dangereux ».

Ces qualificatifs apportent un degré de précision devant le Conseil d'Etat pour la requalification du produit non médicamenteux en médicament.

Second point concernant les actions en responsabilité contre les professionnels de santé :

Le terme est fréquemment employé.

Sont recherchées les fautes médicales dans les pratiques médicales lors de la prescription et l'administration des produits de santé.

⁶⁰ Le terme « effet secondaire » apparaît dans 28 documents au singulier et 31 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 33 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁶¹ Dans une seule affaire une définition est donnée de l'« effet secondaire notable » celui qui ne crée aucune accoutumance" et "n'affecte pas le système nerveux autonome". Ces précisions sont apportées par les parties dans les moyens dans le but de fixer les critères d'appréciation en vue d'une inscription sur une liste restreignant la prescription de médicament, mais cette définition n'est pas reprise par le Conseil d'Etat dans le dispositif.

Sont alors recherchés les critères d'appréciation de la gravité de la faute justifiant une sanction disciplinaire. La faute médicale est caractérisée lorsqu'il y a une association de médicaments de manière inutile et risquée provoquant des « effets secondaires dangereux ».

Ainsi approchés, les « effets secondaires » pourraient donner lieu, en l'état actuel du droit positif, à un cumul de déclarations dans le cadre des procédures de vigilance sur le produit et/ou sur les pratiques. D'ores et déjà, il est possible de noter que l'existence d'« effets secondaires dangereux » justifie une déclaration à l'Afssaps sans qu'apparaisse très clairement si la notification doit être effectuée au titre des « effets indésirables » de l' « erreur » ou du « mésusage ». Par ailleurs, une déclaration pourrait être faite devant la HAS dans le cadre de la mise en place des bonnes pratiques médicales. Enfin, une déclaration pourrait être faite dans le cadre des procédures devant le CNOM. Toute la difficulté réside, pour identifier la procédure à engager, dans la détermination précise du contenu du terme.

Ces résultats doivent permettre de mettre l'accent sur les conditions de déclenchement des actions en responsabilité à l'égard des professionnels de santé. Notamment, il conviendra de déterminer si la responsabilité du médecin peut être écartée si les « effets secondaires dangereux » ne sont pas clairement mentionnés dans le RCP ou dans le Vidal, ou encore si l'utilisation du terme « effets secondaires dangereux » doit, pour que la responsabilité du médecin soit engagée, être associée au terme « effet connu ».

L'étude de la jurisprudence administrative révèle plusieurs affaires devant la cour administrative d'appel.

L'emploi du terme intervient toujours dans le cadre de la mise en cause de la responsabilité des établissements de santé publics.

On note l'apparition d'expressions nouvelles telles que « importants effets secondaires », « effets secondaires nocifs », « effets secondaires notables », « effets secondaires extrêmement dommageables ». Ces expressions utilisées sont principalement mobilisées par la pratique dans un objectif de mise en cause de la responsabilité des professionnels de santé.

On note devant les CAA, deux cas de figure dans l'emploi de l'expression. L'un porte exclusivement sur l'acte médical, l'autre implique l'utilisation d'un produit de santé dans le cadre de la pratique professionnelle.

Concernant l'acte médical, l'« effet secondaire » est mentionné lors de la contamination par le virus de l'hépatite C à l'occasion de transfusions sanguines opérées au cours d'une hospitalisation. La responsabilité de l'établissement est recherchée et l'« effet secondaire » est utilisé comme critère d'appréciation afin de fixer le montant de dommages et intérêts à allouer à la victime.

Concernant la faute de l'établissement de santé dans la prescription et l'administration d'un produit de santé par le médecin, l'expression est utilisée comme :

- un critère d'appréciation de la faute de l'établissement public de santé, constitutive de responsabilité (faute exclusive de l'établissement de santé dans la gestion l'administration de l'établissement).
- un critère d'appréciation du lien de causalité entre la vaccination et la maladie, constitutif de responsabilité (cette faute pourrait être partagée entre l'établissement de santé, le prescripteur et le laboratoire, et pourrait se poser le problème du circuit de vigilance et du cumul de procédure).
- un critère d'appréciation de l'erreur thérapeutique ou de la faute de prescription génératrice de responsabilité (responsabilité de l'établissement cumulée avec celle du médecin)
- un critère d'appréciation de la faute dans la pratique médicale (responsabilité de l'établissement et vraisemblablement celle du médecin pour défaut de surveillance du patient, non respect de l'obligation d'information).

Il convient de noter, dans ces cas de figure, que l'expression « effet secondaire » est associée à la faute dans la pratique médicale sans qu'il y ait d'ailleurs nécessairement un produit de santé impliqué. Dans

ce cas il ne conviendrait pas plutôt de parler d'« erreur ou de faute médicale » ayant entraîné un « évènement indésirable ».

Toutefois, dans ces affaires le terme utilisé par la CAA dans le dispositif est repris des mentions utilisées par les parties dans les moyens, ce qui donne certaines indications sur les origines pratiques de l'expression.

- Devant la Cour de Cassation⁶² et les cours d'appel, l'expression est mobilisée dans trois domaines.

Elle est utilisée pour la qualification du produit. Si un produit provoque des « effets secondaires » ou des risques pour la santé, il s'agit alors d'un médicament. Apparemment devant la Cour de Cassation et les cours d'appel il suffit qu'il y ait un « effet secondaire » pour que le produit soit qualifié de médicament. Elle n'est pas associée à d'autres critères tels le risque et la gravité qui permettraient de qualifier l'« effet secondaire » et introduiraient une nuance dans les conditions de requalification (ce qui est le cas devant la CJCE).

Ensuite, la Cour de Cassation et les cours d'appel utilisent l'expression dans des affaires relative à la mise en cause de la responsabilité du médecin. Il est recherché si le médecin a valablement prescrit le médicament au regard de l'« effet secondaire connu » du produit et de la pathologie du patient. Toute la difficulté, dans le système actuel de vigilance du produit est de savoir comment la déclaration d'« effets secondaires » doit être réalisée, auprès de quelle autorité la notification doit avoir lieu (Afssapsou HAS) et quelles sont les conséquences en termes de responsabilité.

L'expression est aussi utilisée dans un cas isolé visant les « effets secondaires » de l'acte chirurgical sans utilisation d'un produit de santé. Il s'agit de vérifier si l'acte chirurgical qui engendre des séquelles a un effet positif pour la santé ou non. Il se situe dans l'analyse du bénéfice risque. Toutefois l'utilisation de l'expression dans ce contexte n'est pas opportune et devrait plutôt lui être substituée celle d'« erreur ou de faute médicale ».

Enfin l'expression est utilisée dans le mécanisme assurantiel. Il est recherché l'influence des « effets secondaires » sur l'obligation de couverture de l'assureur. Ces entrées ne sont pas pertinentes.

SECTION III AUTRES CATEGORIES D'« EFFETS »

La recherche a permis de relever des expressions telles que « effet nocif », « néfaste », « toxique », « négatif » qui peuvent être appréhendés comme des synonymes ou des sous catégories de l'expression « effet indésirable ». A l'analyse, il est permis de penser qu'il s'agit de sous catégories fondées sur des critères de gravité ou sur des contextes d'utilisation déterminés en vue d'engager une responsabilité. Nous envisagerons successivement les « effets non souhaités et gênants » (§1), les « effets négatifs » (§2), les « effets nocifs » (§3), les « effets toxiques » (§4).

PARA I EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS

Constat : cette expression n'apparaît que dans la pratique.

I Recherche en droit communautaire

En droit communautaire, ce terme n'apparaît ni dans les sources formelles, ni dans les sources jurisprudentielles.

⁶² Le terme « effet secondaire » apparaît dans 7 documents au singulier et 36 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 27 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

II Recherche en droit interne

En droit interne, ce terme n'apparaît ni dans les sources formelles, ni dans les sources jurisprudentielles.

Toutefois, cette expression a été retenue dans la recherche car elle apparaît en pratique, notamment dans le RCP, dans les procédures de signalement, dans les procédures d'autorisation de mise sur le marché et dans les notices d'utilisation des médicaments. Il convenait, en conséquence, de vérifier quelle était son utilisation dans les sources de droit formelles.

PARA II EFFET NEGATIF

Constat : l'expression « effet négatif » est un élément d'appréciation du risque dans le cadre d'une évaluation du rapport bénéfice/risque d'un produit ou d'une pratique médicale.

I Recherche en droit communautaire

En droit communautaire, l'expression apparaît dans les textes et dans la jurisprudence.

Dans les textes⁶³, l'expression « effets négatifs » est utilisée dans le domaine de l'environnement.

Dans la jurisprudence communautaire⁶⁴, l'expression est utilisée pour mesurer les conséquences sur l'environnement, et par ricochet sur la santé, de la production et du traitement d'un produit, notamment dans le cadre d'une analyse de la toxicité des déchets et de leurs effets sur l'environnement et sur la santé.

Cette expression devrait être rapprochée d'une autre qui reprenne le seul cas pertinent portant sur l'analyse du bénéfice/risque des produits de santé.

II Recherche en droit interne

L'utilisation de ce terme en droit interne est conforme à celle qui est faite au niveau communautaire.

Dans les textes⁶⁵, les termes sont utilisés dans des domaines autres que la santé.

Devant le Conseil d'Etat⁶⁶, le terme « effet négatif » est une expression massivement employée en matière d'environnement/urbanisme/expropriation pour cause d'utilité publique.

C'est une formule qui est utilisée lors de la mobilisation du principe de précaution: « mesures à prendre pour limiter (formule utilisée très fréquemment) compenser / réduire les effets négatifs ».

Il est exceptionnellement utilisé dans le domaine de la santé, mais toujours dans le cadre de la mise en cause de la responsabilité des établissements de santé. Il sert de critère d'appréciation de l'erreur thérapeutique, génératrice de responsabilité. Il est recherché si le traitement proposé présente des effets positifs plus importants que les effets négatifs résultant des séquelles. C'est le rapport bénéfice/risque qui est recherché pour justifier la prescription et donc justifier l'« événement indésirable » dû à l'acte ou l'« effet indésirable » dû au produit.

63 Le terme « effet négatif » apparaît dans 130 documents au singulier et 297 au pluriel.

L'étude des textes ne laisse apparaître aucun résultat pertinent sur lesquels l'analyse est fondée.

64 Le terme « effet négatif » apparaît dans 79 documents au singulier et 244 au pluriel.

L'étude des textes ne laisse apparaître aucun résultat pertinent sur lesquels l'analyse est fondée.

65 Le terme « effet négatif » apparaît dans 26 documents au singulier et 38 au pluriel.

L'étude des textes ne laisse apparaître aucun résultat pertinent sur lequel l'analyse est fondée.

66 Le terme « effet négatif » apparaît dans 12 documents au singulier et 29 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 1 pertinent sur lequel l'analyse est fondée.

Devant la Cour de Cassation⁶⁷ lorsque le terme est utilisé dans le cadre des affaires mettant en cause un produit de santé, il s'agit de la question de la qualification d'un produit de santé en un médicament à usage humain ou vétérinaire.

La question régulièrement abordée est celle de savoir si les produits (vitamine C) doivent être considérés comme des médicaments et non comme des compléments alimentaires car ils peuvent avoir un « effet négatif » à un dosage supérieur, ce qui correspond à une action thérapeutique. Le terme « effet négatif » est utilisé comme un critère permettant de caractériser le médicament.

Toutefois, aucune définition n'est donnée de cette expression par la Cour de Cassation.

Il convient de noter que l'utilisation de cette expression est rarement pertinente, mais lorsqu'elle l'est, elle s'inscrit dans l'analyse du rapport bénéfice/risque du produit.

Il apparaît nettement que le terme « effet négatif » est toujours utilisé pour évaluer les risques d'un produit ou exceptionnellement d'une pratique médicale, dans le cadre de l'analyse du rapport bénéfice/risque.

PARA III EFFET NOCIF

Constat : l'expression est essentiellement utilisée dans le domaine des produits de santé non médicamenteux. Toutefois elle donne lieu à une utilisation très diversifiée qui devrait être régulée en raison des enjeux encourus en termes de responsabilité.

I Recherche en droit communautaire

Dans les textes⁶⁸ le terme « effet nocif » est utilisé dans les textes destinés à réglementer l'utilisation de substances dangereuses et leur étiquetage. Il permet d'étudier la toxicité des produits. Le terme « effet nocif » est aussi utilisé dans les textes réglementant la mise sur le marché des produits de santé quels qu'ils soient (produit phytopharmaceutique, médicaments etc.)⁶⁹.

La CJCE⁷⁰ utilise le terme « effet nocif » dans le cadre du contentieux relatif aux autorisations de mise sur le marché. Les produits visés sont divers : produits cosmétiques, produits phytopharmaceutiques, médicaments vétérinaires.

Toutefois, il convient de noter que le terme « effet nocif » apparaît davantage dans les conclusions d'avocats généraux, ce qui dénote de l'origine pratique de ce terme, confirmée d'ailleurs par les études de terrain.

II Recherche en droit interne

L'expression effet nocif apparaît dans les textes⁷¹ relatifs aux principes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques et des dispositifs médicaux. Elle n'apparaît jamais pour les produits médicamenteux. Les textes ne donnent aucune définition de cette expression.

⁶⁷ Le terme « effet secondaire » apparaît dans 7 documents au singulier et 36 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 27 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁶⁸ Le terme « effet nocif » apparaît dans 21 documents au singulier et 116 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 7 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁶⁹ Directives 2001/82 et 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Directive 2001/36/CE de la Commission du 16 mai 2001 portant modification de la directive 91/414/CEE du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques.

⁷⁰ Le terme « effet nocif » apparaît dans 19 documents au singulier et 86 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 10 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁷¹ Le terme « effet nocif » apparaît dans 11 documents au singulier et 45 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 11 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Devant **Conseil d'Etat**⁷² le seul cas pertinent dans lequel le terme est utilisé porte sur la mise en cause de la responsabilité d'un centre hospitalier. Il sert de critère d'appréciation de l'erreur thérapeutique, génératrice de responsabilité. Ainsi, pour engager la responsabilité de l'établissement de santé il est recherché si, dans le cadre du traitement proposé, il était possible de profiter des effets bénéfiques du médicament administré en limitant les effets nocifs de cette administration. On parle alors d'effets nocifs ou d'effets secondaires nocifs.

Il convient de noter que l'utilisation de cette expression est rarement pertinente, mais lorsqu'elle l'est, elle s'inscrit dans l'analyse du rapport bénéfice risque du produit.

L'expression est utilisée par la Cour de Cassation⁷³ dans plusieurs champs.

Tout d'abord, de nombreux arrêts sont relatifs aux effets nocifs d'un produit sur l'environnement et par extension sur l'homme.

Dans cette hypothèse, c'est un produit, autre qu'un médicament, qui est à la source d'effet(s) nocif(s) chez un individu, voire chez des animaux. L'expression « effet nocif » est utilisée pour rechercher la responsabilité de celui qui est à l'origine de la manifestation nocive ou qui n'a pas mis de moyens en œuvre pour la prévenir. Ce cas n'est pas retenu comme pertinent pour la recherche.

Ensuite, le terme est utilisé dans le cadre de la requalification d'un produit de santé en un médicament, notamment dans les questions relatives à la qualification des compléments alimentaires (vitamine C). On constate que la Cour de Cassation ne donne pas de définition de l'« effet nocif ». En l'état actuel de la jurisprudence, l'utilisation de cette expression soulève des difficultés sur le point de savoir si l'existence d'un « effet nocif » suffit à entraîner la requalification d'un produit ou si les juges recherchent la présence d'autres critères. En effet, l'analyse de la jurisprudence laisse apparaître certaines nuances dans l'utilisation de l'expression « effet nocif ». Ainsi, lors de la question de la requalification d'un complément alimentaire en un médicament par fonction est utilisée l'expression « effets secondaires nocifs graves ».

Enfin, l'expression est utilisée en vue de caractériser la faute du professionnel de santé dans la prescription du produit.

Sont recherchés les effets nocifs dont l'origine est inhérente à la prise d'un médicament. Ces effets nocifs sont à la base de l'analyse de la responsabilité du professionnel de santé ayant administré ledit médicament. Ainsi, il convient de déterminer si au regard des données scientifiques les effets nocifs étaient connus ou ne pouvaient être ignorés.

PARA IV EFFET TOXIQUE

Constat : l'expression « effet toxique n'est jamais utilisée dans le domaine de la santé en droit communautaire. En revanche, en droit interne, elle est utilisée comme élément de précision des effets indésirables des produits de santé.

I Recherche en droit communautaire

L'expression est utilisée dans les textes⁷⁴ portant sur le traitement des substances dangereuses (notamment alimentaires). Ces résultats n'ont pas été retenus comme pertinents.

⁷² Le terme « effet nocif » apparaît dans 2 documents au singulier et 16 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître un cas pertinent sur lequel l'analyse est fondée.

⁷³ Le terme « effet nocif » apparaît dans 6 documents au singulier et 49 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 14 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁷⁴ Le terme « effet toxique » apparaît dans 39 documents au singulier et 239 au pluriel.

La CJCE⁷⁵ utilise cette expression pour apprécier la dangerosité d'un produit. Elle apprécie quelle est la teneur minimal en composant toxique, en vue d'autoriser ou non la libre circulation du produit. Ces résultats n'ont pas été retenus comme pertinents.

II Recherche en droit interne

L'expression « effet toxique » apparaît dans les textes⁷⁶ relatifs aux principes d'évaluation et d'autorisation des produits phytopharmaceutiques et des cosmétiques. Elle n'apparaît jamais pour les produits médicamenteux. Les textes ne donnent aucune définition de cette expression. Le critère de toxicité est pris en considération pour la mise sur le marché.

Devant le Conseil d'Etat⁷⁷ l'expression est utilisée dans des affaires portant sur la sécurité des produits insecticides.

Dans de rares cas, ce terme est utilisé dans le contentieux de l'AMM par les parties mais l'expression n'est pas reprise par le Conseil d'Etat.

Devant les CAA, l'expression « effet toxique indésirable » apparaît. Il faut noter l'origine pratique de cette formulation.

Devant la Cour de Cassation⁷⁸, l'expression « effet toxique » apparaît lors de la mise en cause de la responsabilité des laboratoires.

Elle est également utilisée comme critère permettant la requalification du produit de santé en un médicament.

Enfin, de manière isolée, l'expression est utilisée dans un contexte de surdosage.

Si l'expression ne peut pas être écartée, elle devrait toutefois être rapprochée d'autres notions. Il semblerait opportun, en cas de manifestation toxique d'un produit due à un surdosage, de recourir à l'expression « surdosage » et non plus à celle d'« effet toxique ». Cette clarification paraît nécessaire dans une perspective de recherche des responsabilités.

SECTION IV RISQUES INDESIRABLES

Constat : l'expression « risque » est utilisée largement tant dans le domaine des pratiques médicales que dans le domaine des produits de santé.

Elle peut être rapprochée, voire confondue, avec les expressions « effets indésirables présumés » ou « suspectés ». Les précisions qui lui sont apportées ne permettent pas d'éclairer véritablement le terme dont aucune définition n'est relevée.

PARA I RECHERCHE DANS LES TEXTES

I Recherche en droit communautaire⁷⁹

⁷⁵ Le terme « effet toxique » apparaît dans 17 documents au singulier et 47 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître aucun pertinent sur lequel l'analyse est fondée.

⁷⁶ Le terme « effet toxique » apparaît dans 6 documents au singulier et 23 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 10 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁷⁷ Le terme « effet toxique » apparaît dans 1 document au singulier et 4 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 4 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁷⁸ Le terme « effet toxique » apparaît dans 4 documents au singulier et 6 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 7 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁷⁹ Le terme « risque » apparaît dans 11 documents au singulier et 16 au pluriel. L'étude des textes laisse apparaître 8 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

L'expression « risque inconnu » est utilisée dans le descriptif des catégories de risques qui doivent être pris en considération pour déclencher une alerte et des mesures de vigilance, mais aucune définition n'est donnée du risque.

Il apparaît dans des accords et avis qui fixent les critères d'appréciation des facteurs de risques. Toutefois, ces facteurs ne sont pas reliés à une catégorie précise de risques.

C'est aux autorités nationales que revient la charge de classer le facteur dans une catégorie particulière ce qui génère un important risque d'interprétations divergentes et donc de différences dans les conditions de déclenchement des procédures de vigilance.

Par ailleurs, les termes « risque d'incident » et « risque médical », « risque médicamenteux » ne donnent lieu à aucune utilisation.

II Recherche en droit interne

L'expression exacte « risque inconnu » n'apparaît jamais dans les textes. Néanmoins, la formule « le risque d'apparition de la maladie est connu » a été retenue comme pertinente.

Cette expression est utilisée pour affirmer le devoir de vigilance des praticiens de santé qui, au-delà de l'appréciation du rapport bénéfice risque du produit dans le cadre de l'octroi de l'AMM, doivent apprécier les risques connus ou inconnus du produit notamment au regard des règles éthiques.

Dans cette hypothèse, les professionnels de santé, qui ont un devoir de prudence, sont tenus lors de la prescription d'apprécier au ces risques connus ou inconnus avant prescription.

A l'analyse de ces textes, le « risque » se distinguerait donc nettement de l'« effet indésirable présumé ou suspecté ». Le premier se rapporterait à l'évaluation globale des manifestations indésirables alors que le second se rapporterait seulement à l'évaluation du produit.

Les textes laissent apparaître des expressions voisines utilisées tant dans le contexte des pratiques que dans le contexte des produits.

Le terme « risque médical » est utilisé dans un contexte d'évaluation des pratiques médicales emportant notamment création d'un observatoire des risques médicaux et renforcement de l'obligation d'information des professionnels de santé.

Le terme « risque indésirable », quant à lui, est utilisé dans un contexte d'évaluation et de gestion des risques liés à la survenance des « effets indésirables » d'un médicament.

Enfin, le terme « risque d'incident » est utilisé dans les contextes de matériovigilance, biovigilance, réactovigilance, hémovigilance.

PARA II RECHERCHE DANS LA JURISPRUDENCE

I Recherche en droit communautaire⁸⁰

Le terme « risque d'effet indésirable » (risk of an adverse effect) apparaît exclusivement dans des affaires relatives au retrait d'autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain.

Le terme « risque médical » (medical risk) est toujours utilisé par la CJCE dans un contexte d'évaluation de la pratique médicale. Il est utilisé dans le contexte de l'amélioration des pratiques médicales, du remboursement des soins médicaux des personnes présentant des risques médicaux.

II Recherche en droit interne⁸¹

Le terme « risque d'incident » ne donne lieu à aucune utilisation.

⁸⁰ Le terme « risque » apparaît dans 11 documents au singulier et 16 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 8 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁸¹ Le terme « risque » apparaît dans 5 documents au singulier et 2 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 5 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Le terme « risque inconnu » apparaît devant les cours d'appel administratives et le Conseil d'Etat dans un contexte d'évaluation de la faute médicale.

Le terme « risque d'effet indésirable » est exceptionnellement utilisé dans le cadre du marquage radiofréquence des animaux. Ce cas n'est pas retenu comme pertinent.

Le terme « risque médical » est toujours utilisé par les Cours d'Appel⁸² et par la Cour de cassation⁸³ dans un contexte d'évaluation de la faute médicale. Il intervient toujours dans un contexte d'accident médical dû à une intervention, le caractère imprévisible du « risque médical » permettant d'exclure la responsabilité pour faute du médecin. Il convient de noter que le terme « alea thérapeutique » est utilisé comme synonyme de « risque médical ».

Les termes, qui interviennent toujours dans un contexte d'accident médical dû à une intervention, sont associés à « risque prévisible » ou « imprévisible » pour apprécier la faute⁸⁴.

Le terme « risque d'incident » ne donne lieu à aucune utilisation pertinente pour la recherche.

Au final, il convient de noter une similitude d'utilisation du terme « risque » en droit communautaire et en droit interne. Ce terme est majoritairement utilisé dans le contexte des pratiques médicales. Il reste exceptionnel dans l'encadrement des produits de santé où il apparaît essentiellement dans le cadre de l'appréciation des risques liés aux conséquences des effets indésirables survenus.

SECTION V AUTRES EXPRESSIONS

Ces expressions se déclinent en deux catégories : La première est liée aux effets indésirables. Les termes tels que mésusage ou surdosage, apparaissent dans les textes et dans les fiches administratives de déclarations des manifestations indésirables (Para I). La seconde est liée aux événements indésirables (Para II).

Le parti a été pris lors de la construction des occurrences de poursuivre une analyse de certains termes qui semblent éloignés de « événement » ou « effet indésirable », mais qui sont apparus aux cotés de ceux-ci dans les textes portant notamment sur le contrôle des pratiques professionnelles.

Ces expressions telles que « accident médical », « infection nosocomiale » apparaissent dans les textes visant à organiser et renforcer la protection du patient ou de l'utilisateur de santé. Il présente un lien avec les termes précédemment analysés dans la mesure où ils apparaissent dans les textes comme une forme particulière d'« événement indésirable ». En effet, la formule « tout accident médical, infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable » donne à penser que les deux premières expressions sont des cas particuliers de manifestations indésirables.

PARA I EXPRESSIONS ASSOCIEES AUX EFFETS INDESIRABLES

Constat : les expressions « mésusage » et « surdosage » ne permettent pas véritablement de caractériser un « effet indésirable » lié au produit intrinsèquement. La survenance de la manifestation indésirable est liée à la participation d'un facteur humain. En ce sens, ces

⁸² Le terme « risque » apparaît dans 36 documents au singulier et 33 au pluriel.

⁸³ Le terme « risque » apparaît dans 7 documents au singulier et 15 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 8 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁸⁴ Celle-ci est appréciée au regard de la formule délivrée par le Conseil d'Etat : « Considérant que lorsqu'un acte médical nécessaire au traitement du malade présente un risque dont l'existence est connue mais dont la réalisation est exceptionnelle et qu'aucune raison ne permet de penser que le patient y serait particulièrement exposé, la responsabilité du service public hospitalier est engagée si l'exécution de cet acte est la cause directe de dommages sans rapport avec l'état initial du malade comme avec l'évolution prévisible de cet état, et présentant un caractère d'extrême gravité ».

manifestations, qui doivent être déclarées, sont sources de responsabilité pour les acteurs à l'origine de mésusage ou du surdosage.

I Recherche en droit communautaire

Le terme « mésusage et abus de médicament » (misuse and abuse of medicinal products apparaît dans les textes communautaires⁸⁵ relatifs aux médicaments et intervient dans la partie descriptive du contenu de la banque de données européenne de pharmacovigilance.

Le terme « surdosage » ne donne lieu à aucune définition. Toutefois, il convient de noter dans les textes présentent en langue anglaise des variations selon les objectifs poursuivis.

Sont utilisés les termes « overdose, overdosage et overage ».

« Overdose » est utilisé pour la description du RCP, c'est-à-dire pour le contenu des effets indésirables du médicament.

« Overdosage » est utilisé pour décrire la procédure de vigilance et de traitement à mettre en œuvre en cas d'effets indésirables survenant du fait du surdosage.

« Overage » est utilisé pour préciser quelles sont les obligations des fabricants en cas de surdosage des produits lors de la production du médicament. Cette expression se rattache à l'activité de production.

« Excess » se rattache à la pratique de consommation excessive.

En français, la même expression est toujours utilisée quelles que soient les circonstances.

Il convient de noter l'apparition d'une nouvelle expression « effet aigu ». A la lecture des textes serait un « effet aigu » le « surdosage » ou les « effets indésirables ».

Le terme « surdosage » est identique quel que soit le produit en cause. Il apparaît dans les textes portant sur l'élaboration des procédures d'essais cliniques et dans les textes portant sur l'élaboration des procédures de vigilance.

Le terme « mésusage » (misuse) est utilisé par la CJCE⁸⁶ dans des affaires relatives aux autorisations et retraits de mise sur le marché de médicaments.

Le terme « surdosage » est utilisé dans le cadre de la requalification des préparations à base de vitamines et de sels minéraux comme médicaments ou encore pour la qualification et l'étiquetage des denrées alimentaires.

La CJCE n'apporte pas de précisions sur la définition ou l'utilisation des termes.

II Recherche en droit interne

Le terme « mésusage » est utilisé dans les textes relatifs aux procédures de contrôle du bon usage du médicament ou des autres produits de santé comme les cosmétiques. Il apparaît dans les textes relatifs aux recherches biomédicales et aux procédures de vigilances (pharmacovigilance, cosmétovigilance).

Il donne lieu à plusieurs définitions précises.

Le mésusage est défini comme toute utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 CSP. Dans le cadre des bonnes pratiques de pharmacovigilance, le mésusage s'entend plus largement comme :

⁸⁵ Le terme « mésusage » apparaît dans 16 documents au singulier et 0 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 9 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Le terme « surdosage » apparaît dans 30 documents au singulier et 2 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 28 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

⁸⁶ Le terme « mésusage » apparaît dans 3 documents au singulier et 0 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 2 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Le terme « surdosage » apparaît dans 5 documents au singulier et 0 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 3 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

- l'usage inapproprié par rapport aux données de référence, survenant au cours de la chaîne de soins et exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif,
- l'usage dans des conditions normales d'utilisation en dehors des indications autorisées⁸⁷.

Il peut s'entendre également comme une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21CSP⁸⁸.

Le contenu du terme mésusage a été redéfini et il remplace désormais les termes « mauvais usage » ou « usage abusif ou détourné »⁸⁹.

Il est strictement utilisé dans le sens donné par les textes communautaires.

L'expression est très généralement associée au terme « effets indésirables » et participe d'une part à définir les manifestations indésirables et d'autre part à préciser la cause de la manifestation. Il convient de noter que cette qualification peut avoir des conséquences en termes de responsabilité des acteurs de santé, ce qui expliquera un faible taux de notifications de mésusage dans l'analyse des circuits de vigilance⁹⁰.

Le terme « surdosage » est aussi largement utilisé dans les textes sans qu'aucune définition ne puisse être relevée.

L'expression intervient dans les textes relatifs aux recherches biomédicales et aux procédures de vigilance. Dans ce dernier cas, l'utilisation de l'expression qui peut avoir, comme pour le mésusage, des conséquences en termes de responsabilité⁹¹ donne lieu à un faible taux de notification.

Les expressions sont très rarement utilisées devant le Conseil d'Etat et la Cour de Cassation⁹².

Dans les cas pertinents, le terme surdosage est utilisé en vue de rechercher la responsabilité pénale voire civile du médecin ou du pharmacien dans la prescription.

L'analyse est faite eu égard aux données acquises de la science.

Le surdosage n'est pas présenté comme un effet indésirable il se rattache à une mauvaise pratique professionnelle.

Le surdosage caractérise une faute dans la mesure où la manifestation indésirable est un effet connu du produit.

Par ailleurs, apparaît la définition de l'« effet nocif » qui doit être appréciée au regard des qualités intrinsèques du produit.

Le « surdosage » est le résultat d'une action extérieure et en tant que tel n'entre pas dans les caractéristiques du risque lié au produit. Ce n'est pas un « effet indésirable » au sens strict au regard de la mise en cause de la responsabilité. En revanche, en termes de vigilance le surdosage est un facteur à déclarer.

CONCLUSION :

⁸⁷ Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance J.O n° 121 du 26 mai 2005 page 9087.

⁸⁸ Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code J.O n° 183 du 8 août 2004 page 37087.

⁸⁹ Décret no 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat J.O n° 77 du 1 avril 1999 page 4847.

⁹⁰ Voir partie II, chapitre II.

⁹¹ Voir partie II, chapitre II, section 1, paragraphe 2 relatif à la responsabilité.

⁹² Le terme « mésusage » apparaît dans 2 documents au singulier et 0 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 2 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Le terme « surdosage » apparaît dans 10 documents au singulier et 0 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 10 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Les termes sont utilisés dans le sens des dispositions communautaires. Il convient de remarquer que ces expressions laissent apparaître, dans le rapport causal, au-delà de la survenance d'un facteur lié au produit, un facteur humain.

L'utilisation de ces expressions a une incidence certaine sur le développement de la preuve qui permettra d'engager la responsabilité du fait de la survenance d'un surdosage (éventuelle action en responsabilité du professionnel de santé, déclaration du surdosage au centre de pharmacovigilance ou auprès de la HAS, déclenchement d'une procédure d'indemnisation devant l'ONIAM).

PARA II EXPRESSIONS ASSOCIEES AUX « EVENEMENTS INDESIRABLES »

Les expressions accident médical, affection iatrogène et infection nosocomiale relèvent essentiellement de la loi du 4 mars 2002. Ces expressions ont été retenues dans la mesure où elles permettent de préciser la définition des événements liés aux pratiques médicales.

En effet, ces expressions, qui apparaissent toujours dans le contexte du contrôle des pratiques médicales, sont présentées par les textes comme des catégories d'« événements indésirables ».

A l'analyse, il apparaît que la notion d'accident médical est souvent associée à celle d'« événement indésirable ». L'alea est l'élément commun qui caractérise l'événement indésirable et l'accident médical. En conséquence, dans les textes l'utilisation de l'un ou l'autre terme a pu être relevée au côté de l'expression « risque médical ».

I Recherche en droit communautaire

Le terme « accident médical » et pathologies iatrogéniques (accidents and iatrogenic pathologies) apparaît dans les textes relatifs à l'élaboration de la politique de santé sanitaire et porte sur la description des facteurs médicaux de la sécurité sanitaire.

Les textes se rapportent tous aux protocoles à mettre en place pour lutter contre les infections. Une distinction est à opérer entre nosocomial infections et hospital-acquired infections. Le premier se rattache au descriptif des procédures à mettre en œuvre dans les textes. Le second se rattache aux modes de prévention et de traitement de la maladie au sein des établissements de santé.

Les expressions présentes dans les textes⁹³ sont en revanche totalement inexistantes dans la jurisprudence communautaire.

II Recherche en droit interne

L'analyse de ces expressions laisse apparaître une forte utilisation dans le contexte de la protection du patient. Toutefois, le législateur ne donne pas de définition précise de ces termes.

Tant devant le Conseil d'Etat que devant la Cour de cassation, ces expressions sont fortement mobilisées dans le contexte de la réparation du préjudice subi par le patient et de mise en cause de la responsabilité des acteurs de santé.

Ces expressions ressortent exclusivement du contentieux de la responsabilité médicale et des procédures d'indemnisation des patients par l'ONIAM.

Les utilisations qui peuvent en être faite dans d'autres types de procédure restent très marginales.

⁹³ Le terme « accident médical » apparaît dans 0 documents au singulier et 2 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 2 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

Le terme « affection iatrogène » apparaît dans 0 documents au singulier et 0 au pluriel.

L'étude des textes laisse apparaître 0 pertinents sur lesquels l'analyse est fondée.

CHAPITRE III CLASSIFICATION DES « EVENEMENTS INDESIRABLES » PAR CATEGORIE DE PRODUITS DE SANTE

Constat : l'analyse des expressions sélectionnées et la recherche de définitions ont permis de relever des distinctions assez nettes dans l'utilisation qui peut être faite des expressions selon la catégorie de produits concernés par la manifestation indésirables.

Par produits de santé il est possible d'entendre une variété plus ou moins étendue de produits. Ont été retenus pour base de l'étude les éléments mentionnés comme tels dans les textes nationaux et communautaires.

Le terme même de produit de santé n'est pas défini par les textes français ou communautaires. En revanche, les textes offrent une liste des produits soumis à réglementation et à surveillance dans le cadre des vigilances sanitaires.

Parmi ceux-ci, seuls ont été retenus ceux entrant directement dans le cadre du traitement, de la prévention, de l'utilisation, et de confort du patient et donnant lieu à une surveillance des manifestations indésirables qu'ils peuvent susciter. Ont donc été sélectionnés les produits soumis à une vigilance sanitaire spécifique (pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, biovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance).

Le parti a été pris de vérifier s'il existait, entre les vigilances portant sur les diverses catégories de produits, des divergences dans l'utilisation des expressions et s'il était possible de les justifier au regard de la spécificité des produits en cause.

De profondes différences sont apparues qui, à l'analyse, apparaissent fondées d'une part sur les conditions historiques de mise en place des vigilances puis d'autre part sur les conditions de déclenchement et de mise en œuvre des procédures de signalement et de déclaration des événements indésirables.

L'analyse de ces différents facteurs a permis de relever une construction terminologique particulière à chaque produit de santé, réductible ou non en fonction des spécificités de chacun. Le résultat de ces analyses apparaît dans le glossaire au sein duquel les termes sont présentés pour chaque catégorie de vigilance.

Dès lors, nous distinguerons la classification des expressions utilisées pour le signalement d'une manifestation indésirables liée aux produits (Section 1) de la classification des expressions utilisées pour la qualification de la dangerosité des effets liés aux produits (Section 2).

SECTION I CLASSIFICATION DES EXPRESSIONS UTILISEES POUR LE SIGNALEMENT D'UNE MANIFESTATION INDESIRABLE LIEE AUX PRODUITS.

Constat : il apparaît très clairement, dans les textes, des différences entre les produits qui sont liées à la nature de la manifestation indésirable à signaler ou déclarer.

La recherche a consisté à vérifier si la terminologie utilisée pour déclencher les procédures de vigilance était identique d'un produit à un autre, et si les termes employés étaient toujours utilisés avec la même définition.

La recherche laisse apparaître une distinction terminologique forte sur les éléments à prendre en considération en vue du déclenchement d'une procédure.

Pour certains produits, tels les médicaments, la procédure de vigilance est déclenchée par la survenance d'« effets indésirables » (§ 1). Pour d'autres, tels les dispositifs médicaux ou les produits sanguins, la procédure de vigilance est déclenchée par tout « incident » ou « évènement » ou « effet indésirable » se produisant dans l'utilisation du produit. (§2).

PARA I LES PRODUITS POUR LESQUELS LE DECLENCHEMENT DES VIGILANCES EST FONDE SUR LES « EFFETS INDESIRABLES »

Il ressort des résultats des analyses sur l'utilisation des termes que l'expression « effets indésirables » est utilisée comme facteur déclenchant dans toutes les procédures de vigilance.

Les textes français et communautaires soumettent le déclenchement de toutes les procédures de vigilance à la déclaration des « effets indésirables ».

Mais, pour certains produits, la survenance des « effets indésirables » est le seul cas de déclenchement de la procédure. Il s'agit des médicaments et des cosmétiques. Plus généralement sont visés tous les produits entrant dans le champ d'application des procédures de pharmacovigilance et cosmétovigilance.

Concernant les médicaments, il convient de noter que les expressions utilisées sont sensiblement les mêmes lorsque le produit en cause est un médicament à usage humain ou vétérinaire. Ce constat n'est pas surprenant dans la mesure où les définitions données par les textes communautaires présentent pour ces deux catégories de produits de profondes similitudes. Toutefois, il convient d'apporter quelques nuances. Il apparaît une utilisation plus précise des termes pour le médicament à usage vétérinaire. Ces précisions apparaissent notamment dans l'utilisation des qualificatifs relatifs au critère de gravité de la manifestation indésirable.

Concernant les produits cosmétiques, la terminologie et les définitions adoptées en cosmétovigilance doivent se rapprocher de celles retenues pour le médicament. Le produit cosmétique contient très fréquemment des produits à usage pharmaceutique ce qui justifie une liaison étroite entre les deux modes de surveillance du produit.

Les définitions légales correspondent à celles données en pharmacovigilance à l'exception de celle relative à l'effet inattendu.

L'enquête effectuée auprès de l'Afssaps laisse apparaître que seuls les termes mentionnés dans les textes sont utilisés à savoir : effet indésirable, effet indésirable grave, mésusage

Les autres termes ne sont pas utilisés par l'Afssaps, et ne sont pas mentionnés sur les fiches de déclaration par le déclarant professionnel de santé.

Le professionnel de santé utilise les termes de la loi ou décrit les symptômes en termes médicaux, le consommateur quant à lui évoque la notion de réaction et décrit l'effet sans procéder à une qualification.

En conséquence, les termes relevés dans l'analyse textuelle comme s'attachant plus particulièrement à la cosmétovigilance doivent vraisemblablement apparaître dans la phase précontentieuse ou contentieuse.

En revanche, pour d'autres la survenance d'effets indésirables est un cas parmi d'autres manifestations permettant le contrôle. Sont visés les produits issus du corps humain, les dispositifs médicaux et réactifs et plus généralement sont visés tous les produits entrant dans le champ d'application des procédures de matériovigilance, réactovigilance, hémovigilance et biovigilance.

Toutefois, si tous les textes ont recours à la formulation « effets indésirables », les définitions qui en sont données sont variables d'une vigilance à une autre.

Ces différences apparaissent clairement dans le glossaire construit afin de pouvoir identifier et comparer les définitions ressortant des différents domaines.

Ces variations se retrouvent entre les textes communautaires et les textes transposés en français. Les divergences proviennent soit de réelles distinctions d'utilisation soit de simples difficultés de traduction mais peuvent néanmoins conduire à des modifications, des extensions ou des réductions du champ d'application des textes.

Il faut noter que l'existence de définitions ne permet pas d'éliminer les difficultés de reconnaissance et de qualification des effets indésirables. Cependant, ces définitions très voisines fixent un seul minimal

à atteindre pour que l'effet indésirable soit pris en considération. Au-delà de l'expression « effets indésirables » ce sont donc les termes de la définition qui devront être interprétés afin de déterminer pour chaque produit quelles sont les manifestations concernées. Toute la difficulté est en effet de savoir quels sont les critères de qualification d'un effet indésirable⁹⁴

PARA II LES PRODUITS POUR LESQUELS LE DECLENCHEMENT DES VIGILANCES EST FONDE SUR LES « EVENEMENTS INDESIRABLES »

A l'analyse des textes il ressort plusieurs catégories de produits pour lesquels les vigilances sont fondées sur la déclaration des événements et incidents.

Sont visés les dispositifs médicaux, les produits sanguins labiles, les produits et tissus relevant du corps.

Les définitions qui sont données en biovigilance et en hémovigilance retiennent à la différence de la pharmacovigilance les critères d'urgence et de gravité. Ces différences s'expliquent au regard de la spécificité du produit biomédical. Doivent être déclarés les incidents, risques d'incident liés aux produits, susceptibles d'avoir créé la manifestation indésirable.

La matériovigilance, quant à elle, a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des « incidents » et « risques d'incidents grave »s mettant en cause des dispositifs médicaux en prenant les mesures préventives et /ou correctives appropriées.

Il en va de même en réactovigilance, où sont relevés les « incidents » et « risques d'incidents graves » et toutes les manifestations néfastes. Il convient de noter l'apparition en ce domaine de l'expression effet néfaste.

Dans toutes ces vigilances la procédure peut être déclenchée lorsque surviennent des manifestations qui sont ou non liées au produit mais qui sont indésirables.

L'évènement et l'incident sont des manifestations qui ne présentent pas les caractéristiques d'un effet mais qui néanmoins engendrent des situations indésirables graves et urgentes.

La difficulté en la matière consiste à déterminer quelle est la définition précise de ces termes et quels sont les manifestations entrant dans leur périmètre.

SECTION II CLASSIFICATION DES EXPRESSIONS UTILISEES POUR LA QUALIFICATION DE LA DANGEROUSITE DES EFFETS LIES AUX PRODUITS

En l'état actuel du droit, une même manifestation peut être différemment qualifiée selon sa nature, selon la nature du produit dont il s'agit (médicament, dispositif, cosmétique, alicament...), selon les instances qui l'évaluent (instances professionnelles, administratives, judiciaires, etc.), selon le moment auquel elle survient (recherche biomédicale), ou encore selon la date à laquelle elle est jugée (selon les connaissances disponibles, une vérité partagée hier peut se révéler ultérieurement une erreur reconnue).

Dans la mesure où la qualification d'une manifestation survenue du fait d'un produit constitue un enjeu majeur, les divergences dans l'appréciation de sa gravité méritent d'être classifiées afin de simplifier, unifier et sécuriser au niveau national et communautaire la grille de lecture de ces événements.

⁹⁴ Voir annexe 4.

En se fondant sur les définitions mentionnées dans les textes, il a été possible d'élaborer une procédure de classification des manifestations indésirables survenues du fait d'un produit de santé.

Cette phase de la recherche s'est concrétisée par l'élaboration de tables de correspondances précises sur les notions nationales et communautaires utilisées et de tableaux de référencement des manifestations indésirables assorties de leurs conséquences juridiques. Cette étude a permis le classement des manifestations par catégorie de produits concernés. L'analyse des expressions utilisées au travers des tableaux et du glossaire permet de dresser quelques constats sur la classification des manifestations par catégorie de produits de santé.

Elle a laissé apparaître des critères communs fondés notamment sur une échelle de gravité quant aux risques qu'ils engendrent pour la santé, et des distinctions selon la phase à laquelle ils surviennent.

Les divergences sont relevées dans les expressions visant à caractériser la dangerosité du produit notamment dans le cadre d'une procédure judiciaire. L'expression effet indésirable est le plus souvent associée à des expressions faisant état du caractère nocif ou néfaste ou toxique du produit non médicamenteux. Ces expressions surviennent dans des situations de requalification du produit non médicamenteux en un médicament. Ces associations de termes semblent mettre l'accent sur la gravité de l'effet, sur la dangerosité du produit. Elles ont été identifiées lors de la requalification d'un produit en un médicament, et notamment d'un cosmétique ou d'un complément alimentaire.

Toutefois ces analyses ne permettent pas de relever clairement la terminologie utilisée pour chaque catégorie de produit en dehors des textes visant à l'organisation des procédures de vigilances.

CONCLUSION

Si les enquêtes laissent apparaître une distinction selon la catégorie de produits, elles permettent de mettre l'accent sur l'emploi cumulatif des expressions dans la jurisprudence en vue de la requalification des produits non médicamenteux. Toutefois elles ne permettent pas de conclure à une classification possible.

TITRE II APPROCHE PRATIQUE DE L'UTILISATION DE L'EXPRESSION « EVENEMENT INDESIRABLE » ET DES EXPRESSIONS VOISINES

L'enquête a consisté à repérer sur le terrain l'utilisation par les acteurs de l'expression « événements indésirables » et des expressions voisines sélectionnées, et à rechercher la définition qu'ils en donnent. L'expression « événement indésirable » est la plus communément employée par les professionnels de santé, alors que l'expression « effet indésirable » est l'expression la plus utilisée par les autorités en charge des procédures de vigilance.

Ce travail a exigé de déterminer au préalable auprès de quels acteurs les enquêtes devaient être effectuées et la méthode d'investigation à utiliser. Il est apparu important d'observer à chaque stade des procédures de vigilance quelle était la terminologie employée. Rappelons, que l'objectif de la recherche n'était pas de relever l'ensemble des expressions utilisées dans la pratique mais plutôt d'apprécier leur diversité en fonction des contextes. A cette fin, ont été sélectionnées des établissements de santé privés ou publics, des fabricants de produits pharmaceutiques et autres produits de santé. Ont également été choisis les acteurs chargés du traitement de ces déclarations qu'il s'agisse de la Haute Autorité de Santé, de l'Afssaps de tous les centres de pharmacovigilance français. Il a été procédé, dans l'étude, à une distinction par catégorie professionnelle afin de vérifier si la terminologie variait en fonction des pratiques. Le résultat de cette analyse n'est pas apparu très pertinent dans la mesure où les mêmes résultats ressortaient pour toutes les catégories sous réserve des expressions de la liste ponctuellement utilisées qui différaient selon la nature des activités. Ces enquêtes sont fondées sur des questionnaires reprenant les données des tableaux mis en place dans le

cadre de l'approche des textes. Ils visent à rechercher quelles sont les occurrences utilisées par la pratique, quelles définitions en sont données et dans quel contexte elles sont utilisées. L'objectif final est de confronter les résultats pratiques et des approches normatives et pratiques. Les enquêtes ont été effectuées sur la base de la liste des termes retenus. Les résultats sont présentés sous forme de tableaux en annexe.⁹⁵

Nous distinguerons suivant le contexte dans lequel les expressions sont mobilisées. C'est à dire dans le cadre des pratiques médicales (Chapitre 1) et le cadre des produits de santé (Chapitre 2).

CHAPITRE I UTILISATION DES EXPRESSIONS DANS LE CADRE DES PRATIQUES MEDICALES

Ces questionnaires ont été remplis dans des entretiens au cours desquels ont été recueillis des informations sur les conditions et domaines d'utilisation de ces termes. Chaque terme a donné lieu à une interprétation par les personnes interrogées. Les résultats des questionnaires, présentés sous forme de tableaux en annexe du rapport, permettent d'avoir une appréciation sur la fréquence d'utilisation des expressions. (Section I) et sur le domaine d'utilisation de ceux-ci (Section II)

SECTION I FREQUENCE D'UTILISATION DES TERMES

Constat : sont utilisées très majoritairement les expressions effets indésirables et évènements indésirables.

Parmi les expressions proposées, seules celles provenant des dispositions légales étaient connues et utilisées. Les autres expressions n'étaient pour la plupart pas utilisées par les acteurs dans le cadre de leur pratique professionnelle. En revanche, sont apparus quelques termes nouveaux propres à certaines catégories professionnelles qu'il n'a pas été jugé utile d'ajouter à la liste de termes arrêtés mais dont il est fait mention dans l'analyse des vigilances sanitaires. Nous présenterons donc le contexte de l'utilisation de l'expression « événements indésirables » (§1) avant de voir l'utilisation de l'expression « effets indésirables » et des expressions voisines ou associées (§2).

PARA I UTILISATION DE L'EXPRESSION « EVENEMENT INDESIRABLE »

Le résultat des enquêtes et entretiens laisse apparaître une utilisation quasi systématique de l'expression « évènement indésirable ». Elle est utilisée de manière générique pour évoquer toute manifestation indésirable que la cause soit connue ou non, qu'elle soit liée à un produit de santé ou non, qu'elle provienne ou non d'une pratique.

L'évènement indésirable, en pratique, est la formule couramment utilisée pour désigner tout fait médical ou non qui place le patient, le professionnel de santé ou l'établissement dans une situation anormale.

⁹⁵ Plusieurs sources de difficultés sont apparues. En l'absence de définition précise, le périmètre de l'expression « évènement indésirable » s'est révélé, au fil des enquêtes, flou et variable non seulement d'une vigilance à une autre mais plus avant d'un acteur à un autre. Sont alors ressorties d'une enquête à une autre des expressions multiples provenant des pratiques et usages professionnels. L'analyse de ces expressions, difficilement exploitables, parce qu'extrêmement personnalisées d'un acteur à un autre, a néanmoins permis de relever une distinction très nette entre les expressions visant les manifestations indésirables survenant dans le cadre de la réalisation des pratiques et des actes professionnels et celles visant les manifestations indésirables survenant dans le cadre de l'utilisation d'un produit de santé.

PARA II UTILISATION DE L'EXPRESSION « EFFETS INDESIRABLES » ET DES EXPRESSIONS VOISINES ET ASSOCIEES

Les tableaux et enquêtes traduisent une utilisation très majoritaire de la terminologie associée à « effet indésirable ».

Il est précisé dans tous les entretiens, sans exception, que les professionnels de santé utilisent les seuls termes mentionnés par la loi en leur conférant le sens prévu par les textes.

Sont visés les termes « effets indésirables », « indésirables graves », « mésusage » et « surdosage ».

Ces termes sont utilisés dans le cadre des pratiques médicales mettant en cause un médicament. Dans tous les cas où les manifestations surviennent en dehors de l'utilisation d'un produit, il est fait référence à un « évènement indésirable ».

Il convient de noter que certaines expressions, absentes des textes, sont assez souvent utilisées par la pratique. Tel est le cas du terme « effet secondaire ».

L'utilisation de cette expression soulève un certain nombre de difficultés dès lors qu'elle ne traduit pas à elle seule, les inconvénients risquant de survenir. L'effet secondaire peut avoir un caractère favorable ou défavorable. Cette expression, à laquelle le législateur a préféré la formule « effet indésirable », reste néanmoins dans le vocabulaire courant de la pratique des établissements de santé, des professionnels de santé, de leurs instances représentatives, à l'exception de l'Afssaps qui écarte le plus possible l'utilisation d'expressions sans fort contenu juridique.

Sont également souvent utilisées les termes « incident », terme générique, ainsi que « surdosage » et « mésusage ».

Il est très intéressant de voir un développement dans l'utilisation de ces expressions.

Cela permet de marquer un net avancement des pratiques médicales dans le sens d'un contrôle du bon usage du médicament. Cette politique visant à lutter contre l'utilisation excessive ou inappropriée, volontaire ou non, du médicament conduit à multiplier les domaines d'utilisation de cette terminologie.

D'une manière générale, le terme mésusage est entendu par la pratique médicale comme l'utilisation inappropriée ou détournée d'un produit de santé à l'initiative du patient lui-même. Rarement elle est entendue comme l'utilisation détournée et non conforme du produit aux mentions du RCP par le professionnel de santé lui-même.

L'expression surdosage est utilisée par la pratique pour faire état d'un usage exagéré d'un produit de santé ou d'un cumul excessif de produits de santé par le patient lui-même. Ici encore, rarement est évoquée pour le terme surdosage la prescription excessive d'un produit par un professionnel de santé ou en contradiction avec les prescriptions antérieures. Il semble que ces notions portent en elles une notion de responsabilité que les professionnels tentent d'éviter. Le surdosage comme le mésusage retenu de la part d'un professionnel de santé traduirait sa faute dans la mesure où le risque indésirable ne provient pas du produit lui-même mais de l'utilisation excessive qui en est faite. La nécessité de l'intervention d'un facteur décisionnel humain dans la réalisation de la manifestation indésirable conduit à reconnaître le rôle actif imprudent ou fautif dans la prescription du produit qui est à l'origine de l'évènement indésirable. Aussi, l'utilisation de cette terminologie, dans le cadre des pratiques médicales, reste-t-elle exceptionnelle.

Enfin, les autres expressions relatives aux effets et évènements inattendus, aux effets nocifs, néfastes, toxiques ne sont qu'exceptionnellement utilisées. Les entretiens laissent d'ailleurs transparaître que ces expressions ne sont jamais utilisées et ne correspondent à aucun contenu clairement identifié et défini.

D'une manière générale, en pratique, les deux derniers termes largement utilisés et déclinés sont « effets indésirables » et « évènements indésirables ».

Toutefois, l'utilisation de ces seuls termes ne traduit pas une uniformité d'interprétation de ces expressions. D'une catégorie à une autre le même terme revêt une définition différente. De profondes diversités sont apparues dans l'utilisation de cette terminologie non seulement d'une catégorie professionnelle à une autre, mais également au sein même des catégories.

Les divergences sont principalement apparues sur les critères de qualification de l'effet ou de l'évènement indésirable.

Ces difficultés conduisent la pratique à surajouter à ces expressions des qualificatifs qui permettent de prendre en considération des critères de gravité, d'urgence, de fréquence. Ont également été utilisés des qualificatifs permettant de retenir des critères de toxicité externe, associé, interne au produit ou au patient, des critères d'utilisation excessive, détournée ou risqué des produits. Ces formulations permettent de mettre en exergue les risques et de mettre en place les techniques permettant de prévenir leur survenance. Elles se rattachent en général à l'organisation de la gestion des risques. Elles sont souvent propres à chaque acteur et l'on constate des difficultés de coordination entre les acteurs sur ce plan.

Les formulations relatives aux risques, incidents, accidents sont, quant à elles, largement utilisées mais avec des critères d'interprétation qui restent propres à chaque acteur faute de définition légale.

SECTION II DOMAINE D'UTILISATION DES TERMES

Constat : la pratique opère une distinction entre les manifestations indésirables, liées à un produit ou à une pratique médicale, survenues ou susceptibles de survenir.

Il ressort des entretiens une distinction assez nette en pratique entre les termes se rapportant aux manifestations indésirables des pratiques médicales et celles se rapportant aux manifestations indésirables liées aux produits de santé. Par ailleurs, une distinction peut être effectuée entre l'utilisation des termes dans un cadre de traitement préventif ou curatif des manifestations indésirables. Nous envisagerons successivement le jeu de la distinction entre évènement et effet indésirables au regard de la cause supposée (§1) et de l'objectif du signalement (§ 2).

PARA I DISTINCTION ENTRE « EVENEMENT INDESIRABLE » ET « EFFET INDESIRABLE » FONDEE SUR LA CAUSE DE LA MANIFESTATION INDESIRABLE

L'expression « évènement indésirable » est utilisée dans les situations survenant au cours d'une recherche biomédicale. Dans ce cas, le terme est employé lorsque le rapport de causalité n'est pas encore démontré.

Par ailleurs, le terme « évènement indésirable » est employé lorsqu'une situation survient sans que la cause puisse être rapportée directement et avec certitude à une pratique médicale ou à un produit.

La difficulté d'interprétation du terme, relevée dans l'approche formelle, réapparaît dans l'approche pratique.

Ainsi, lorsque le rapport causal n'est pas encore démontré le terme employé est toujours « évènement indésirable ».

Lorsque la cause se rattache à une pratique médicale, la situation est encore qualifiée d'« évènement indésirable ».

En revanche, la manifestation dont la cause se rattache à un produit de santé est, quant à elle, systématiquement qualifiée d'« effet indésirable ».

Le risque de confusion que peut engendrer l'utilisation du terme événement indésirable est nettement mis en avant par la pratique. Aussi, Il convient de noter, à l'analyse des enquêtes pratiques, que la survenance d'une manifestation dont la cause n'est pas identifiée est diversement qualifiée dans la pratique d'« événement indésirable » ou d'« incident » ou d'« accident ».

Cette qualification adoptée par la pratique est dans la lignée des résultats obtenus dans le cadre de l'analyse textuelle à l'issue de laquelle il a été proposé d'adopter une formulation spécifique pour les situations indésirables dont la cause n'est pas encore identifiée et de retenir notamment le terme « incident ».

PARA II DISTINCTION ENTRE EVENEMENTS INDESIRABLES ET LES AUTRES TERMES FONDEE SUR L'OBJECTIF DU SIGNALEMENT

L'analyse des enquêtes pratiques a permis de distinguer une terminologie différente selon l'objectif poursuivi par les acteurs, qu'il s'agisse de gestion des risques, de vigilance, ou encore de mise en œuvre des procédures d'accréditation et d'évaluation des pratiques professionnelles au sein des établissements de santé.

Les termes « risques » « incident » « accident » et « événements indésirables » sont essentiellement utilisés dans le cadre de la gestion des risques des établissements de santé (I). Cette utilisation se retrouve également dans la procédure d'accréditation pour laquelle doivent être déclarés des « événements porteurs de risque médicaux » dont l'identification pose en pratique de réelles difficultés (II). Elle se retrouve enfin dans le cadre des procédures de vigilances sanitaires (III).

Toutefois, il ressort nettement des enquêtes de profondes divergences d'interprétation des termes qui peuvent conduire à des difficultés importantes notamment lorsque la même situation peut donner lieu à des déclarations et traitements dans divers circuits de vigilance, ce qui sera nécessairement les cas des actes à risques dans lesquels sont impliqués des produits de santé.

I Concernant la gestion des risques

La gestion des risques qui vise à la prévention et à la surveillance des risques est une notion floue. Elle peut être définie comme un « processus régulier, continu, coordonné et intégré à l'ensemble d'une organisation, qui permet l'identification, l'analyse, le contrôle et l'évaluation des risques et des situations à risque qui ont causé ou auraient pu causer des dommages à une personne ou à des biens ».

Toute la difficulté consiste à définir le risque.

D'une manière générale, les établissements retiennent la définition donnée dans la norme NF EN 1441 selon laquelle le risque est défini comme une: « Combinaison de la conséquence (niveau de sévérité ou degré de gravité) d'un événement redouté (provoquant un danger) et de sa probabilité d'occurrence.» ou encore comme «un danger plus ou moins prévisible et probable, une éventualité d'événements qui ne dépend pas exclusivement de la volonté des parties ».

Les risques constituent l'ensemble des facteurs qui peuvent entraîner un dommage physique ou psychique plus ou moins grave pour le malade à cause d'événements indésirables, intercurrents et imprévus.

Le risque est lié à la présence d'un danger défini comme une « Source potentielle de dommages pour l'homme, les biens et l'environnement.» ou encore dans le « codex alimentarius » comme «un agent biologique, chimique ou physique contenu ou résultant d'un aliment et susceptible de nuire à la santé ».

La gestion des risques consiste à surveiller les situations à risques définies comme: « Toute situation qui pourrait être à l'origine de survenue d'événement indésirable ».

L'appréciation du risque est fondée sur des critères de fréquence et de gravité.

Assez souvent, la fréquence est appréciée au regard de la norme EN 1441 qui propose 6 niveaux :

1. fréquent : le danger est constant,
2. probable : l'incident peut se produire au moins une fois,
3. occasionnel : l'incident pourra se produire au moins une fois
4. rare : l'incident peut être se produirait au plus une fois,
5. improbable : l'incident pourrait se produire mais il est inconnu,
6. incroyable : la survenance d'un incident est invraisemblable dans l'état des connaissances du moment.

Il convient de noter que ce critère de fréquence, utilisé avec précision dans le cadre de la gestion des risques, n'est pas un élément pris en considération dans le cadre de l'évaluation des effets indésirables liés aux produits de santé, ce qui soulève entre les acteurs la question récurrente de savoir si la fréquence doit ou non être considérée comme un critère de gravité alors même que le législateur ne l'a pas évoqué.

Quant à la gravité, elle est difficile à définir. Selon que les dommages atteignent les personnes ou les biens, la comparaison des gravités reste difficilement acceptable.

La gravité en matière de gestion des risques est appréciée au regard de la position de l'OMS qui utilise une échelle de la gravité selon cinq niveaux :

1. décès
2. menace du pronostic vital
3. incapacité permanente ou importante
4. nécessité d'intervention médicale ou chirurgicale
5. malformation congénitale

La pratique rajoute un autre critère qui ressort de la qualification des effets indésirables liés aux produits de santé ou encore de l'identification des infections i indésirables

6. réhospitalisation ou prolongation d'hospitalisation.

A partir de ces deux données : dangerosité, fréquence, il est possible d'établir des matrices d'estimation du risque et de son acceptabilité. Cette procédure d'évaluation suppose une coordination entre tous les acteurs sur les critères à retenir.

Or, les enquêtes laissent apparaître une interprétation très personnalisée d'un établissement à un autre concrétisée éventuellement par l'élaboration d'un glossaire interne et propre à chaque établissement. Ces divergences sont sources de difficultés et d'incohérence dans l'organisation générale des procédures de gestion des risques. Une harmonisation des glossaires serait nécessaire et souhaitée par la pratique.

Par ailleurs, les définitions qui sont données dans le cadre de la procédure de gestion des risques ne correspondent pas exactement à celles retenues dans la procédure d'accréditation ou dans les procédures de vigilances sanitaires.

II Concernant la procédure d'accréditation

L'accréditation peut être définie comme étant un dispositif volontaire de gestion des risques visant à prévenir les conséquences d'évènements indésirables médicaux des spécialités médicales dites « à risques » (EPR).

Elle a pour objectif d'améliorer la pratique médicale en établissements de santé par la réduction des risques qui y sont associés.

L'accréditation constitue une modalité de satisfaction de l'obligation d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) dont elle intègre les procédures en les complétant par des procédures spécifiques d'analyse et de réduction des risques.

Les risques qui sont susceptibles d'être déclarés dans le cadre de cette procédure sont définis.

Les évènements considérés comme porteurs de risques (EPR) médicaux sont les évènements indésirables à l'exclusion des évènements indésirables graves mentionnés à l'article L. 1413-14 du code de la santé publique. Ce sont les EPR qui doivent être déclarés par les médecins.

Les évènements indésirables sont des situations qui s'écartent de procédures ou de résultats escomptés dans une situation habituelle et qui sont ou qui seraient potentiellement sources de dommages.

La déclaration des évènements indésirables est un outil de la qualité et de la gestion des risques.⁹⁶

Il existe plusieurs types d'évènements indésirables :

- dysfonctionnement: non-conformité, anomalie, défaut,
- incident : évènement fortuit peu important en soi et n'ayant pas entraîné de conséquences,
- évènement sentinelle : occurrence défavorable qui sert de signal d'alerte et déclenche systématiquement une investigation et une analyse plus poussée,
- évènement précurseur : évènement critique qui peut conduire à l'accident avec une probabilité importante,
- presque accident : situation qui aurait conduit à l'accident si des conditions favorables n'avaient pas permis de l'éviter;
- accident : évènement ou chaîne d'évènements non intentionnels et fortuits provoquant des dommages.⁹⁷

Parallèlement un évènement indésirable grave lié aux soins peut être défini comme « un évènement défavorable pour le patient, consécutif aux stratégies et aux actes de diagnostic, de traitement, de prévention ou de réhabilitation ».⁹⁸

Cette terminologie spécifique à la procédure d'accréditation, reprises de l'ancienne procédure d'accréditation des établissements de santé (devenue certification) soulèvent en pratique un certain nombre d'interrogations dans la mesure où il n'y a pas de concordance exacte des définitions données dans la procédure d'accréditation avec celles relevant des procédures de vigilance et de veille sanitaire. Cette procédure est fondée sur l'appréciation de critère de gravité par le médecin, par l'établissement de santé s'il collecte ces EPR et par l'organisme agréé.

La sélection des évènements indésirables qui sont susceptibles de constituer des EPR est effectuée par le professionnel de santé inscrit dans cette démarche selon des critères qui seront donnés vraisemblablement donnés par les organismes agréés et par les sociétés savantes.

Les établissements de santé qui ont habituellement recours à une fiche de déclaration unique des évènements indésirables rencontrent des difficultés dans l'utilisation de ce document dans la mesure où les critères d'appréciation ne semblent pas identiques.

Les situations indésirables susceptibles de constituer des EPR doivent être classées par risques en fonction de leur fréquence et de leur gravité, étant entendu que seuls les évènements non graves peuvent être déclarés comme EPR dans le cadre de l'accréditation.

Or, le critère de gravité n'est pas défini précisément. En effet, le législateur n'est pas encore intervenu pour définir ce critère de gravité. Il est à définir par la HAS et l'InVs. Ce critère de gravité qui mériterait d'être le même que dans les vigilances sanitaires devra être apprécié par chaque établissement.

Ainsi, il faut distinguer :

Le risque « Non grave » qui est un évènement qui n'entraîne pas de conséquences cliniques notables ou de risques majeurs immédiats pour les biens ou les personnes.

Le risque « Potentiellement grave » qui peut être défini comme étant un évènement pour lequel il n'y a pas eu de conséquences cliniques immédiates ou qui n'a pas entraîné d'accidents majeurs. Les

⁹⁶ Définitions données par la HAS.

⁹⁷ Site de la HAS : architecture du dispositif d'accréditation des médecins et des équipes médicales (Version C du 31/07/2006 n°2006-0057).

⁹⁸ Définition donnée par la HAS.

conséquences de ce type d'évènement auraient pu être graves. C'est un risque qui doit faire l'objet d'une étude plus approfondie.

Le risque « grave » ou « très grave » qui peut être défini comme étant un évènement ayant entraîné un accident majeur ou qui risquerait de l'entraîner à court terme. Ce niveau de gravité demande un traitement du dossier en priorité.

Il est possible de classer chaque type d'évènement selon une **gravité identique** ou pour un même type d'évènement, d'attribuer **une gravité différente**.

Le niveau de gravité (NG) correspond à la gravité (G) de l'évènement multiplié par la fréquence (F) :
 $NG = F * G$.

Il est possible d'appliquer différentes méthodes pour évaluer les risques.

Il convient de souligner qu'en raison de la mise en œuvre très récente de cette procédure, il n'a pas été permis de faire une analyse plus précise des interprétations qui pourront être faite de ces termes par la pratique.

Toutefois, il convient de noter une volonté réelle de la part des professionnels de santé de coordonner les procédures de veille et de vigilance afin d'utiliser dans la mesure du possible la même terminologie et les mêmes critères de qualification des situations indésirables.

III Concernant les procédures de vigilances sanitaires

Les enquêtes laissent apparaître une utilisation des termes très fidèle aux définitions légales.

Les professionnels de santé, établissements de santé se fondent prioritairement sur les définitions légales pour interpréter les situations indésirables.

Les représentants des autorités en charge des procédures de vigilance utilisent systématiquement les formulations mentionnées dans les textes.

Toutefois, il convient de noter les difficultés de qualification rencontrées par les autorités de santé en charge de la définition des expressions.

Les acteurs se fondent généralement sur le référentiel « sécurité sanitaire dans les établissements de santé : réglementation applicable version n° 5 juillet 2005 » qui fait l'inventaire des textes juridiques applicables aux établissements de santé en matière de sécurité sanitaire.

Elaboré initialement en 1999 à la demande de l'Anaes pour les experts visiteurs, ce document réactualisé régulièrement sous l'égide de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, constitue pour les professionnels de santé, au-delà d'un outil d'aide à la procédure de certification, un référentiel commun dans le champ de la sécurité sanitaire réglementée.

Il est complété par la diffusion en 2004 d'une circulaire de la DHOS relative aux recommandations pour l'élaboration et la mise en place d'un programme de gestion des risques en établissement de santé⁹⁹

Une réelle volonté de coordination et de cohérence apparaît entre les acteurs, mais elle nécessite au préalable un accord sur un glossaire commun avant même l'organisation coordonnée de la gestion des risques et des procédures de vigilances.

⁹⁹ Circulaire DHOS/ E2/2004/176 du 29 mars 2004).

CHAPITRE II UTILISATION DES EXPRESSIONS DANS LE CADRE DES PRODUITS DE SANTE

Les expressions « effet indésirable » ou « effet indésirable grave » sont largement utilisées par les professionnels de santé, par les établissements de santé et par les acteurs spécifiquement en charge du signalement et du traitement des « effets indésirables » et sont strictement interprétées au regard des dispositions législatives (Section 1). En revanche, des distinctions surviennent dans l'utilisation des sous catégories, expressions associées et autres expressions relevées dans la recherche textuelle (Section 2).

SECTION I UTILISATION DE L'EXPRESSION « EFFET INDESIRABLE »

Les enquêtes démontrent que les définitions retenues et les contextes d'utilisation sont parfaitement conformes aux données recueillies dans la recherche sur les textes nationaux et communautaires. Tout particulièrement, il ressort des enquêtes effectuées auprès des 31 CRPV, auprès de l'Afssaps et des entreprises de santé une utilisation exclusive de la terminologie légale¹⁰⁰.

SECTION II UTILISATION DES EXPRESSIONS VOISINES, ASSOCIES, ET SOUS CATEGORIES

Des distinctions existent quant à l'utilisation des sous catégories relevées lors de la recherche normative. Ces expressions, qui ne sont pas définies par les textes, donnent lieu à des interprétations variées de la part des différents acteurs qui en retiennent certaines (§1) mais en écartent d'autres (§2).

PARA I LES EXPRESSIONS RETENUES PAR LA PRATIQUE

L'expression « effet indésirable inattendu » est employée par les entreprises de santé essentiellement, dans les procédures d'alerte et donne lieu à une notification mentionnée dans les formulaires d'alerte des fabricants auprès de l'Afssaps.

L'expression « effet indésirable présumé » n'est peu, voire pas, utilisée par la pratique. L'expression « effet indésirable suspecté » lui est préférée et apparaît logiquement dans les phases de recherches biomédicales.

Quant à l'expression « effet indésirable potentiel », elle est utilisée par la pratique dans les plans de gestion des risques survenus lors des recherches biomédicales. A la différence de ce qui est apparu dans les études formelles, l'expression n'est pas seulement utilisée pour certaines catégories de produits non médicamenteux mais aussi plus particulièrement pour les médicaments.

Il semblerait que la pratique procède à une distinction entre l'« effet indésirable suspecté » ou « présumé » et l'« effet potentiel ». Le premier serait une manifestation redoutée hypothétique et non encore survenue, le second serait une manifestation redoutée et connue parce que déjà survenue.

Enfin, l'expression « risque d'effet indésirable » est exclusivement utilisée après la survenance de l'« effet indésirable » lié à un produit de santé en vue d'apprécier le risque et les conséquences qu'il engendre sur le rapport bénéfice/risque et sur la population susceptible d'utiliser le produit. Il s'agit

¹⁰⁰ Les tableaux présentés en annexe font état de l'utilisation des termes utilisés dans le cadre des vigilances portant sur les produits de santé.

d'une mesure de quantification de l'effet du risque global et individuel à partir de la date de survenance de l' « effet indésirable ».

PARA II LES EXPRESSIONS ECARTEES PAR LA PRATIQUE

Les expressions voisines sont très peu (« effets néfastes ») voire pas du tout utilisées par la pratique (« effet négatif », « toxique », « nocif », « incident », ou « risque d'incident », « risque inconnu »). Ces expressions seraient utilisées dans le cadre des procédures visant à la requalification de produits frontières en des médicaments. Elles seraient également utilisées dans le contentieux relatif aux produits défectueux. Elles permettraient, dans ce cadre, d'apporter les précisions nécessaires sur la dangerosité du produit en cause.

Il semble néanmoins possible de repérer dans la pratique une distinction entre les « effets indésirables » et les « effets nocifs ». Les premiers seraient exclusivement ceux mentionnés dans le RCP et dans la notice d'utilisation du produit, alors que les seconds seraient des manifestations connues, dans la mesure où les conférences scientifiques peuvent les avoir révélées, mais qui n'apparaîtraient pas encore dans le RCP.

Les « effets nocifs » seraient des manifestations indésirables qui n'ont encore pas donné lieu à une intervention de l'Afssaps. Dans ce cas, se pose la question de savoir si le professionnel de santé, informé de la survenance de ces manifestations indésirables non mentionnées dans le RCP, pourrait néanmoins voir sa responsabilité engagée pour défaut de vigilance. Cette question renvoie à l'analyse de la force obligatoire des avis et recommandations émis par les autorités de santé sur laquelle les interrogations demeurent.

Elle renvoie également à la coordination des avis des autorités de santé qui sera analysée en seconde partie du présent rapport.

Par ailleurs, certaines expressions sont jugées désuètes par la pratique et ne devraient plus, selon elle, apparaître. Ainsi en va-t-il des « effets secondaires défavorables », « indésirables » ou « dangereux ». La pratique révèle que ces expressions, qui ont été remplacées, depuis la transposition des textes communautaires, par l'expression « effets indésirables », ne devraient plus apparaître dans la mesure où elles ne caractérisent pas exclusivement une manifestation défavorable mais peuvent permettre de qualifier un « effet secondaire positif ».

Néanmoins, ces expressions restent assez largement usitées, notamment en qualité de synonymes d'effets indésirables. Elles sont le plus souvent utilisées pour mentionner les effets indésirables acceptés pour le médicament dans le cadre de l'appréciation du bénéfice/risque.

Il y a, dans l'utilisation de l'expression effet secondaire, une volonté de faire état de la dangerosité intrinsèque du médicament. Les effets premiers ou principaux du médicament s'accompagnent nécessairement d'effets accessoires ou secondaires plus ou moins indésirables en raison de la dangerosité inhérente au produit.

Cette interprétation ne vaut que pour le médicament et les produits dont la mise en circulation est fondée sur l'analyse du bénéfice/risque. Elle est exclue dans le cas des autres produits dont les règles de sécurité exigent une absence totale d'effets secondaires.

Le terme « effet non souhaité et gênant » est, quant à lui, appréhendé comme un archaïsme qui devrait tendre à disparaître au profit de la seule utilisation du terme « effet indésirable ».

Néanmoins, ces expressions apparaissent encore dans le RCP de certains produits. Cette expression se rapproche de celle d'effet indésirable accepté.

Elle répond à la nécessité d'information du patient sur la dangerosité du produit par le producteur.

Les expressions « surdosage » et « mésusage » sont, en règle générale, utilisées dans le sens donné par la loi.

Ces expressions apparaissent principalement en pharmacodépendance et en pharmacovigilance. Toutefois, il convient de remarquer à l'issue des enquêtes que les déclarations de mésusage ou de surdosage sont davantage effectuées par les professionnels de santé auprès des instances en charge de

la pharmacodépendance. Elles restent exceptionnelles devant les CRPV dans le cadre de la pharmacovigilance.

Ce constat conforte l'analyse selon laquelle l'éventualité des risques supposés encourus par les professionnels de santé du fait de leur déclaration conditionne leur comportement en terme de déclaration des effets indésirables.

Il apparaît donc une évidente sous notification des mésusages et surdosage en pharmacovigilance.

Par ailleurs, il convient de noter que les conceptions même de mésusage et surdosage sont ambiguës et complexes en pratique.

Le surdosage correspond en pratique à une utilisation excessive du produit par le patient, au-delà des dosages mentionnés dans le RCP. Cette utilisation peut relever de l'initiative propre du patient ou de la prescription d'un professionnel de santé. Dans ce cas, la question de la mise en cause de la responsabilité du professionnel pourra être soulevée.

Par ailleurs, le surdosage peut provenir d'une utilisation du produit dans la limite des seuils indiqués dans le RCP, mais en association avec d'autres produits, eux-mêmes utilisés dans la limite maximale autorisée, ce qui conduit à une utilisation excessive et dangereuse.

Le surdosage fondé sur l'interaction dangereuse des produits n'est donc pas nécessairement un effet indésirable connu, ce qui devrait engendrer des conséquences différentes en termes de signalement et de mise en cause de la responsabilité des professionnels de santé.

Le mésusage, quant à lui, peut être perçu comme une utilisation du produit en dehors des mentions du RCP.

Il peut aussi s'agir d'une utilisation du produit dans les limites du RCP; mais en association avec d'autres produits qui peuvent provoquer une manifestation indésirable. Dans ce cas, le mésusage provient de l'utilisation des produits en méconnaissance des informations délivrées sur le caractère dangereux des interactions médicamenteuses. Il s'agit d'une interaction médicamenteuse dangereuse.

Il peut enfin s'agir d'une utilisation du produit dans les limites du RCP mais dans un contexte pathologique du patient qui conduit à adopter certaines précautions dans les modalités d'utilisation du produit. Dans ce cas, le mésusage provient de la méconnaissance des mesures de précautions préconisées. Il s'agit ici plutôt d'un cas de contre-indication dans l'utilisation du produit.

Qu'il s'agisse de surdosage ou de mésusage, le comportement peut provenir du patient lui-même dans le cadre d'une automédication ou du professionnel de santé. À l'égard de ce dernier, la question se posera de savoir dans quelle mesure sa responsabilité peut être mise en cause pour défaut d'information, erreur ou faute dans l'acte de prescription. Dans ce cas, l'analyse de ces notions se rapprochera de celle d'erreur médicale. Plus avant, sur ce point reviendra la question de la force des avis et recommandations émis par les autorités de santé sur les modalités d'utilisation des produits et sur les bonnes pratiques médicales. Peut être même la question de la coordination des avis entre autorités sera telle soulevée.

Quant aux expressions « accident médical », « affection iatrogène », « risque inconnu », elles sont exceptionnellement utilisées dans le cadre des procédures de vigilance liées aux produits de santé.

Elles relèvent essentiellement du contentieux lié à l'indemnisation des victimes dans le cadre de la loi de du 4 mars 2002.

Par ailleurs, les enquêtes font état d'une utilisation de cette terminologie par les professionnels de santé et établissements de santé dans le cadre de la gestion des risques liés notamment aux produits. Le terme accident médical est alors régulièrement rapproché de celui l'aléa médical, d'incident et de risque inconnu. L'accident est apprécié comme une manifestation imprévisible et irrépessible qui survient au cours d'une pratique médicale. Ces notions doivent être, en pratique, distinguées de l'accident médicamenteux lequel survient lors de l'utilisation médicament, et peut être considéré comme un synonyme d'effet indésirable.

CONCLUSION :

Au terme de l'étude sur l'utilisation par les acteurs de santé de la terminologie, il ressort une utilisation très majoritaire des termes événements et effets indésirables, dans le sens, pour ces derniers, donné par les textes.

Au-delà, il convient de constater une utilisation très éclatée et diversifiée de la terminologie destinée à qualifier les manifestations indésirables.

Nombreux sont les qualificatifs utilisés pour préciser la nature de la manifestation et permettre ainsi une classification dans les catégories prévues par les textes.

Ainsi, ont été relevées des expressions telles qu'effets secondaires avantageux, nuisibles nocifs, éventuels, notables, extrêmement dommageables, importants effets secondaires,

Risques médical ou médicamenteux, risque non grave, potentiellement grave, grave ou très grave, etc.

Ces expressions multiples n'ont pas donné lieu à des investigations particulières. Elles ont seulement été mentionnées comme notions voisines ou synonymes au cours de l'analyse des expressions principales et n'ont, en conséquence, pas été reprises dans le glossaire.

CONCLUSION DE LA PARTIE I

L'étude textuelle et pratique de la terminologie a été effectuée dans la perspective d'élaboration d'un glossaire ayant pour objet au-delà de sa fonction première de définition des termes, de favoriser l'étude comparative des expressions utilisées par les acteurs de santé.

Sa construction a été effectuée en deux volets.

Dans un premier temps, a été élaboré un tableau reprenant l'étude de l'ensemble des sources législatives et jurisprudentielles nationales et communautaires dans lesquelles apparaissent les expressions sélectionnées.

Ce tableau présente exclusivement les définitions légales ou jurisprudentielles en langue française et anglaise.

Dans un second temps, a été élaboré un tableau présentant une étude comparative de la terminologie par type de vigilance et surveillance des risques en français et en anglais. Il contient l'ensemble des termes sélectionnés et a été étendu à des expressions tant juridiques qu'usuelles relevées aux cours de l'étude sur les circuits de vigilance.

Plusieurs constats s'imposent.

Les expressions sélectionnées pour la construction du glossaire sont pour la plupart mobilisées dans les textes français et communautaire. Elles sont donc reconnues et appréciées par le législateur ou le juge. Toutefois, il n'est pas possible d'affirmer clairement quelle est la source de ces expressions. Lorsqu'elles sont définies, il convient de noter une nette similitude entre les interprétations nationales et communautaires.

Les expressions qui ne sont pas définies précisément donnent au contraire lieu à diverses interprétations, la question demeurant de savoir quel organe construit ces interprétations et sur quels critères.

Les expressions qui n'apparaissent pas dans les textes restent minoritaires, toutefois l'analyse révèle leur pertinence dans la mesure où elles sont largement utilisées par la pratique.

Après analyse des conditions d'utilisation des expressions, elles sont apparues, pour la plupart spécifiques, et dès lors il était difficilement envisageable, à quelques exceptions près (effet secondaire), de les fusionner. Toutefois, il conviendrait dans une perspective de coordination des

pratiques de délimiter précisément leurs conditions d'emploi en vue de garantir une harmonisation des notions.

Par ailleurs il convient de noter que l'étude des textes communautaires laisse apparaître une très grande précision en langue anglaise que l'on ne retrouve pas toujours en langue française. Les expressions sont alors assorties de qualificatifs sur le contenu desquels des clarifications devraient être apportées. Plus généralement, il est relevé, au-delà des problèmes de traduction des termes, de difficultés liées à la transposition des textes.

Le problème se pose de savoir qui procède à l'identification et à la qualification de ces manifestations indésirables. Il peut s'agir du patient qui déclare, du professionnel de santé qui recueille les informations, des CRPV, des experts médicaux ou toute autre personne qui intervient dans le circuit de déclaration. La question se pose plus avant de savoir quelles sont les conséquences de cette qualification sur une éventuelle action en justice et sur la mise en cause de la responsabilité des acteurs.

Afin de vérifier si ces imprécisions dans la définition et dans l'utilisation de ces expressions ne favorisent pas l'élaboration d'une stratégie judiciaire et si l'adoption de définitions unifiées par toutes les autorités ne permettrait pas de rationaliser la procédure de déclaration et la gestion des contentieux, il semblait pertinent de poursuivre la recherche sur l'organisation et le fonctionnement des circuits de vigilance.

PARTIE II L'ORGANISATION DES CIRCUITS DES VIGILANCES

L'hypothèse de départ est que l'efficacité des procédures et des circuits de vigilance repose fondamentalement sur la clarté et sur la cohésion d'une organisation favorable au signalement et au traitement des effets et événements indésirables.

La diversité des systèmes et leur manque de lisibilité soulèvent, en effet, un certain nombre de difficultés. Parmi les premières apparaissent les divergences terminologiques traitées dans la première partie. Est également source de difficultés la complexité des produits. Elle génère une multiplicité de procédures spécifiques susceptibles d'être déclenchées lors de la survenance d'une manifestation indésirable. Dans de très nombreux cas, la manifestation indésirable est liée à une pratique impliquant l'utilisation d'un produit de santé. Sont donc susceptibles d'être mobilisées non seulement les procédures de contrôle des pratiques et actes mais aussi celles relatives au contrôle des produits. La même manifestation indésirable devrait donc suivre plusieurs circuits et connaître divers traitements. La diversité des systèmes de vigilance donne une image confuse et compliquée du système global au sein duquel foisonnent des procédures à la fois imbriquées et indépendantes les unes des autres. La recherche vise donc à vérifier l'influence de la qualification du produit sur l'évènement indésirable et à analyser le système de vigilance dans son ensemble afin de déterminer les axes de réflexion permettant de parvenir à une harmonisation souhaitable et souhaitée par l'ensemble des acteurs.

L'analyse de l'organisation des circuits de vigilance a donc pour objectif :

- d'identifier les différentes voies possibles de signalement et de déclaration d'un évènement indésirable lié à un produit de santé,
- d'identifier le mode de signalement d'un évènement selon la voie adoptée,
- de repérer les outils de coordination pour la déclaration d'un évènement indésirable dans plusieurs systèmes,
- de repérer les outils de coordination entre les autorités dans la qualification et le traitement de l'évènement indésirable.

Cette analyse doit conduire à faire le point sur les circuits et à établir des propositions d'amélioration et de clarification du système actuel.

Cette analyse se découpe en une première phase basée sur le constat (Titre I) et une seconde présentant les propositions (Titres II).

TITRE I ETAT DES LIEUX DU SYSTEME FRANÇAIS DE VIGILANCE

La présentation du système de vigilance français est un passage incontournable pour analyser les événements indésirables liés aux produits de santé.

La recherche a été conduite dans le but de déterminer si la notion d'événements indésirables recouvre le même sens au sein des différents organes et si, de ce fait, les procédures de déclenchement sont identifiables. Il s'agissait de déterminer et de vérifier si les difficultés terminologiques rencontrées pouvaient affecter le fonctionnement du système de vigilance.

Ces recherches impliquaient de faire un état du déroulement des procédures de signalement. Elles ont été conduites sur le plan textuel (chapitre I) et ont permis de relever les sources et modes de fonctionnement de chaque organe; ce qui a permis d'expliquer une partie des constats effectués dans l'organisation générale du système. Ces recherches ont été poursuivies sur le plan pratique (chapitre II). Les enquêtes et entretiens effectués auprès des différents organes, et plus particulièrement de l'Afssaps, ont permis de relever les difficultés d'application des textes, ce qui au final devait conduire à une confrontation des textes et des pratiques dans la perspective d'une optimisation du mécanisme.

CHAPITRE I ETUDE EN DROIT POSITIF : UN SYSTEME COMPLEXE

Constat : le système est apparu d'une extrême complexité liée à la multiplicité des produits en cause et à la difficulté de qualification, à la multiplicité des procédures construites sur les modèles différents tenant compte des spécificités de chaque produit, au caractère cumulatif des procédures de vigilance portant sur les produits et les pratiques et au final une opacité du système dans sa globalité.

L'analyse du système de vigilance suppose au préalable de déterminer ce que recouvrent les vigilances.

La notion de vigilance n'est pas précisément définie par les textes. Aussi la question s'est posée de savoir, dans la recherche, quelle notion retenir et, en conséquence, quels organes sélectionner.

Il a été convenu de retenir que la vigilance est « un processus permanent de surveillance, de recueil, d'enregistrement, d'identification, de traitement, d'évaluation et d'investigation des événements indésirables, accidents, ou incidents liés à l'utilisation d'un produit de santé afin d'en optimiser la sécurité d'emploi ». C'est un processus permettant d'assurer la « sécurité sanitaire ».

Or, l'expression « sécurité sanitaire » est, elle aussi, assez floue. Apparue en 1992, elle a été introduite dans le code de la santé publique par les lois du 29 juillet 1994 relatives à la bioéthique¹⁰¹. Elle a ensuite été consacrée comme mission fondamentale du système de santé par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé¹⁰². Elle est entendue aujourd'hui de manière extensive comme « l'ensemble des actions et des procédures permettant de réduire la probabilité des risques ou la gravité des dangers qui menacent la santé de la population et pour lesquelles l'action des pouvoirs publics est nécessaire ».¹⁰³

Dès lors, au regard de ces définitions, l'analyse des événements indésirables liés aux produits de santé pouvait être dirigée exclusivement sur les vigilances sanitaires réglementées ou être étendue à tous les

¹⁰¹ Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain ; loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

¹⁰² Article 3 de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé : « Le droit fondamental à la protection de la santé doit être mis en oeuvre par tous moyens disponibles au bénéfice de toute personne. Les professionnels, les établissements et réseaux de santé, les organismes d'assurance maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins, et les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible. ».

¹⁰³ Annexe au projet de loi de finances pour 2007, Document de politique transversale (DPT), « Sécurité civile », page 17.

organes en charge du signalement et/ou du traitement des événements indésirables liés aux produits de santé.

Le choix a été fait de suivre le plus largement la reconnaissance et le traitement des événements indésirables sans toutefois prétendre à l'exhaustivité.

Il en résulte une nécessité de présentation des rôles et objet de chacune des vigilances. La recherche a donc été orientée vers la présentation des différents organismes en charge d'un contrôle ou d'une veille (section I) afin de procéder à une analyse des difficultés dans l'organisation générale du système (section II).

SECTION I LE ROLE DES INSTITUTIONS EN CHARGE DE LA VIGILANCE DES PRATIQUES MEDICALES ET DES PRODUITS DE SANTE

Constat : nombreux sont les organes ayant pour mission d'appréhender directement ou indirectement les événements indésirables. Cette diversité conduit à des empiètements et des difficultés de délimitation du champ de compétence des différents organes. Il en résulte un paysage complexe d'une faible lisibilité.

Au cours de l'étude des textes ont été relevés de très nombreux organes chargés de missions très variées, mais qui tous interviennent, directement ou indirectement, dans les vigilances et veilles sanitaires.

La mission de la recherche ne consistait pas à dresser une liste exhaustive des organes en charge du contrôle et à faire un descriptif complet des rôles attribués à chacun d'eux, mais à présenter les activités au titre desquelles ces organes peuvent être conduits à identifier et qualifier spécifiquement les événements indésirables, et à relever les méthodes convergentes ou divergentes d'analyse des événements indésirables.

En conséquence, il a été choisi de sélectionner, parmi tous les acteurs en charge d'une veille, seuls ceux susceptibles d'avoir à intervenir dans le recueil, l'analyse et le traitement des événements indésirables liés aux produits de santé.

Ont ainsi été retenus deux catégories d'organes, les acteurs directement en charge d'une mission de vigilance ou de veille sanitaire, et parmi ceux-ci l'accent a été naturellement mis sur l'Afssaps les procédures de vigilance qu'elle diligente (Para I), et les acteurs indirectement impliqués dans la surveillance des événements indésirables liés aux produits de santé mais cependant acteurs dans leur analyse ou dans le contrôle des mesures de surveillance (Para II).

PARA I LES ORGANISMES EN CHARGE DE LA VIGILANCE ET LEUR POUVOIR

Constat : L'organisation des vigilances entre de multiples agences a un double fondement, organisationnel et historique. La volonté qui a présidé à la création des agences était de dissocier la gestion et l'évaluation des risques. A ces considérations se sont ajoutés des données historiques. L'apparition des agences s'est échelonnée dans le temps. Ces facteurs ont conduit à un système fondé sur un assemblage de spécificités.

La veille sanitaire est extrêmement large. Elle vise la surveillance des maladies et des produits en contact avec l'homme. Elle a pour objectif de prévenir l'apparition des risques et accidents dont la cause serait médicale, alimentaire, environnementale ou autre. Les différentes crises survenues ont généré la création des diverses agences de protection de la santé publique. Le législateur a alors confié à certains organes la mission de repérer, surveiller et traiter les événements indésirables, quelle que soit leur origine.

Le dispositif de veille sanitaire a été mis en place par la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille et du contrôle sanitaire¹⁰⁴ pour mieux répondre à la complexité des problématiques de santé, à la sécurité sanitaire et à l'information. Il répond à un objectif de séparation de l'évaluation et de la gestion des risques. Il est fondé sur la création d'agences chargées de l'évaluation des risques.

La gestion des risques, quant à elle, est mise en œuvre au sein des établissements et industries de santé, et plus généralement de l'ensemble des acteurs au sein desquels les risques sont susceptibles de survenir.

Le dispositif français dénombre quatre agences de sécurité sanitaire stricto sensu :

- l'InVs, chargé de la veille sanitaire,
- l'Afssa, compétente en matière de sécurité alimentaire,
- l'Afssaps, compétente en matière de produits de santé,
- l'Afsset, dont les attributions recouvrent la sécurité sanitaire de l'environnement et du travail.

Mais, plus avant, la mission « Sécurité sanitaire » regroupe sept organismes: l'Institut de veille sanitaire (InVs), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), l'Agence de la biomédecine (ABM), l'Etablissement français du sang (EFS) et l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS).

Ces organes sont, pour certains d'entre eux, relayés au niveau communautaire par un organe centralisateur tel que l'agence européenne du médicament (EMEA) pour l'Afssaps, l'autorité européenne de sécurité des aliments (AESAs) pour l'Afssa,...

Si ces agences poursuivent des missions propres, elles interviennent néanmoins ensemble dans l'élaboration de certaines actions, mesures d'expertises ou dans l'élaboration de rapports ou avis communs¹⁰⁵. En effet, les agences sanitaires, en lien avec le Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, ont pour mission commune d'anticiper, de surveiller, d'évaluer d'expertiser et de prévenir, d'alerter, sur la survenance des risques.

Ces agences ont toutes pour finalité de préserver la santé de l'homme.

En conséquence, les notions d'évènement indésirable et d'effet indésirable devraient être définies communément dans toutes ces procédures.

Or, chaque vigilance a été créée avec une certaine autonomie et, conséquemment, en retenant ses propres critères de qualification et ses propres définitions. L'étude de ces organes, pourtant particulièrement imbriqués, a alors laissé apparaître de profondes divergences entre eux, voire en leur sein même, entre leurs différentes cellules. Ces difficultés d'application et de mise en œuvre du dispositif, régulièrement relevées dans divers rapport d'évaluation¹⁰⁶ conduisent à une sous efficacité du système.

L'analyse, effectuée à partir d'une recherche textuelle sur le fonctionnement et l'organisation de ces organes à pour objectif de déterminer si ces divergences présentent ou non un caractère réductible.

I L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

¹⁰⁴ Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille et du contrôle sanitaires.

¹⁰⁵ Claire Gourrier-Frery, Nadine Fréry, Claudine Berr, Sylvaine Cordier, Robert Garnier, Hubert Isnard, Coralie Ravault, Claude Renaudeau, Aluminium quel risque pour la santé?, synthèses des études épidémiologiques, volet épidémiologique de l'expertise collective InVS-Afssa-Afssaps, publication InVS juin 2004.

Afssa/INPES -Comparaison de 2 enquêtes nationales de consommations alimentaires auprès des adolescents et des adultes. Baromètre santé nutrition (2004) et INCA (1998-99). Éléments de méthodes et résultats, juin 2004.

¹⁰⁶ IGAS, IGF, IGE, COPERCI, Evaluation de l'application de la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille et du contrôle sanitaire, mai 2004.

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), Le renforcement de la veille sanitaire et de contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme : application de la loi du 1er juillet 1998, 2005 ; Rapport de la mission d'évaluation et d'expertise de la veille sanitaire en France, août 2006.

Constat : *L'Afssaps est le système central et pivot des vigilances. Reconnue pour son efficacité, son activité générale souffre tout de même d'une difficulté externe de coopération avec les autres agences et d'une lenteur interne dans la coordination des cellules, chacune fondée sur la spécificité des produits dont elle a la charge.*

1) Les sources

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a été créée par le titre II de la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 modifiée relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Elle a succédé à l'Agence du médicament¹⁰⁷, créée en 1993 succédant elle-même au laboratoire national de santé¹⁰⁸.

L'origine de la pharmacovigilance remonte au drame de la thalidomide qui a provoqué une prise de conscience mondiale des risques attachés aux médicaments. La nécessité d'organiser un mécanisme de surveillance des effets indésirables liés aux médicaments s'est imposée dès 1961. L'organisation d'un mode de surveillance et d'alerte, mise en place par l'OMS, s'est imposée très tôt en France par le biais des centres de pharmacovigilances. La mise en place d'une organisation structurée a conduit à la création de l'agence du médicament puis de l'Afssaps.

Le but de la recherche n'était pas de reprendre l'historique complet de la création de la pharmacovigilance, mais d'analyser le rôle actuel de l'Afssaps dans la surveillance et le traitement des événements indésirables. Le système est fondé sur le recueil des événements directement auprès des cellules de vigilance de l'agence, à l'exception de manifestations liées aux médicaments et au stupéfiants. Dans ces cas, interviennent des organes intermédiaires les CRPV et les CEIP. Plus particulièrement Le développement historique de la pharmacovigilance est la cause de la répartition des pouvoirs et des fonctions entre les CRPV et l'Afssaps. L'apparition progressive des centres, leur intégration régulière des nouvelles données de pharmacovigilance tant au niveau national qu'europpéen, l'apparition postérieure des agences de pharmacovigilance explique l'existence de divergences d'analyse des concepts entre les centres et l'agence actuelle.

2) Organisation du système:

Les missions de l'Afssaps sont définies par l'article L. 5311-1 du code de la santé publique.

Le champ de compétences de l'Agence est extrêmement large, beaucoup plus que celui de l'ancienne Agence du médicament, puisqu'il s'étend à l'ensemble des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme, y compris les produits à finalité cosmétique.

Pour l'ensemble de ces produits de santé, elle est chargée d'assurer les missions d'évaluation, de contrôle et d'inspection. Elle peut également prendre des mesures de police sanitaire.

Il s'agit du système central et principal de recueil et de traitement des événements indésirables liés aux produits de santé.

- Présentation de l'organisation du système :

L'Afssaps assure la mise en œuvre des systèmes de vigilance relatifs aux produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et aux produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle.

L'article L.5311-2 du code de la santé publique précise la façon dont l'Afssaps remplit ses missions. Elle est en charge de l'expertise et du contrôle technique des produits entrant dans son champ de compétences. Dans ses secteurs d'activité, elle est le référent du ministère de la santé en matière d'expertise. Elle assure la fonction de vigilance sanitaire, en particulier par le recueil et l'évaluation des

¹⁰⁷ Loi n° 93-5 du 5 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament qui crée l'agence du médicament.

¹⁰⁸ Décret n° 93-697 du 25 mars 1993 disposait que le laboratoire national de santé était supprimé.

informations sur les effets indésirables ou inattendus liés à l'utilisation de ces produits, et celle d'alerte sanitaire en cas de risque pour la santé publique.

Elle se décompose en plusieurs directions en charge de la surveillance des différents produits et comprend une cellule de coordination des vigilances (pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance, hémovigilance, biovigilance, cosmétovigilance, stupéfiants, essais cliniques coordination des vigilances ; voir le tableau des vigilances en annexe).

Toutes les vigilances des produits de santé concourent à assurer une veille sanitaire en exerçant une surveillance des incidents, événements et effets indésirables de ces produits, une fois autorisés, commercialisés ou mis à disposition des utilisateurs.

Dans le cadre de sa mission visant à garantir la sécurité sanitaire des produits de santé, la loi de 1998 habilite l'Agence à prendre « les mesures de police sanitaire nécessaires lorsque la santé de la population est menacée ». L'Afssaps dispose de pouvoirs de police étendus qui concernent tous les produits de santé, qu'ils soient soumis à autorisation ou non. Ces pouvoirs sont mis en œuvre lorsque le produit présente ou est soupçonné de présenter, dans les conditions normales d'emploi, un danger pour la santé humaine. Ces pouvoirs consistent en des mesures de suspension, d'interdiction de toute activité portant sur ce produit, avec la possibilité de fixer des conditions particulières ou de restriction pour l'utilisation de ces produits.

En ce qui concerne les produits non soumis à autorisation ou enregistrement préalable, l'Afssaps est habilitée à prendre deux catégories de mesures: des mesures temporaires de suspension ou bien des mesures permanentes, c'est-à-dire des interdictions ou des conditions d'utilisation à caractère définitif (article L. 5312-1 CSP). L'Agence peut en outre moduler son intervention en fonction de la gravité du danger, avéré ou suspecté.

- Déroulement de la procédure :

L'Afssaps exerce ses missions, notamment au moyen des commissions d'experts qui sont placés près d'elle, et qui constituent une expertise interne. Elle recourt également à l'expertise externe. (L5311-2 CSP).

Chaque cellule de vigilance a une fonction interne distincte liée à la spécificité du produit dont elle a la charge.

Chaque cellule de vigilance dispose d'un comité technique et d'une commission nationale ayant pour fonction l'analyse et le traitement des événements et effets indésirables qui ont été transmis (voir le tableau général des vigilances). Les décisions finales sont prises par l'Afssaps. En fonction des vigilances, de la nature du produit et du contexte historique, il existe parfois un organisme intermédiaire entre le signalant et l'Afssaps. C'est le cas en pharmacovigilance avec l'existence des CRPV ou encore en pharmacodépendance avec les CEIP. D'autres vigilances, au contraire, sont fondées sur un signalement direct à l'Afssaps. Il en est ainsi pour la matériovigilance ou la cosmétovigilance. Ces distinctions dans l'organisation des procédures peuvent être sources de divergences dans l'analyse des critères de signalements des événements indésirables. Ces divergences sont présentées à la cellule de coordination des vigilances dont la mission consiste notamment dans l'élaboration d'outils visant à faciliter la communication entre les vigilances, grâce par exemple à un glossaire.

3) Remarques

L'analyse textuelle de l'organisation du circuit des manifestations indésirables suscite quelques remarques.

Toutes sont fondées sur l'observation des divergences possible entre les acteurs résultant de l'organisation verticale des circuits et de la répartition des champs de compétence entre les organes.

Malgré la convergence de leurs approches et de leurs conceptions, les vigilances sont distinctes les unes des autres et présentent des circuits spécifiques qui s'expliquent par de multiples facteurs :

- les vigilances sont apparues progressivement et s'inscrivent dans des approches sanitaires différentes,
- les vigilances portent sur des produits variés soumis à des réglementations spécifiques, elles sont donc chacune soumises à un environnement réglementaire spécifique,
- les vigilances ont un domaine plus ou moins large en fonction du produit en cause, elles peuvent porter plus strictement sur la surveillance des effets indésirables liés au produit ou être plus larges et porter sur les pratiques médicales, démarche d'assurance qualité,
- chaque vigilance est organisée dans une structure correspondante chargée de la surveillance du produit.

Alors que les vigilances tendent toutes vers le même objectif, renforcer la veille sanitaire ; l'étude textuelle du fonctionnement des différentes cellules et de l'entité de coordination laisse apparaître de profondes divergences sur la notion même d'évènements ou d'effets indésirables, divergences qui se retrouvent dans le signalement et le traitement des évènements.

Si certaines de ces divergences sont irréductibles car liées à la spécificité du produit, en revanche d'autres pourraient être effacées dans la mesure où elles proviennent plus de distinctions originelles ou historiques que de distinctions fondamentales liées à la particularité du produit.

Ces distinctions apparaissent dans le glossaire en annexe.

Ainsi, la variété de définitions portant sur les effets indésirables résulte de la nature de produit et ne peut être réduite. En revanche, le maintien des distinctions portant sur le terme effet indésirable présumé ou suspecté, utilisés en pratique, se justifie beaucoup moins.

Par ailleurs, dans le cadre de ses relations avec les CRPV, les CEIP et les correspondants locaux de vigilance, l'Afssaps exerce une mission de contrôle des signalements, mais elle ne dispose pas du pouvoir de modification des signalements qui lui ont été transmis. Seuls les déclarants ont compétence pour intervenir sur la déclaration. Une concertation existe entre l'agence et les autres organes, mais elle laisse apparaître des zones de difficultés dans l'interprétation de certaines notions, notamment le critère d'imputabilité scientifique.

Des difficultés peuvent également survenir dans l'appréciation par l'agence de l'opportunité des mesures de contrôle demandées par le comité technique. Ces cas sont identifiés par les CRPV qui exposent au cours de leur réunion les difficultés qu'ils ont pu rencontrer. Le mode d'appréciation des cas reste largement subjectif, faute de disposer aujourd'hui de moyens techniques et informatiques qui offrent une visibilité parfaite des effets indésirables des produits. Notamment, il n'existe pas de critères d'identification de la fréquence des effets indésirables non grave, dans la mesure où la loi n'a pas instauré la fréquence comme critère de gravité. Toutefois, la prise en compte de ce facteur dans le déclenchement des contrôles est un sujet de discussion récurrent.

Enfin, l'agence rencontre des difficultés de délimitation de son périmètre par rapport aux autres autorités de tutelle. La DGS s'est dessaisie de certaines de ses compétences, en particulier d'importants pouvoirs de police sanitaire, au profit de l'agence qui intervient par délégation directe du ministre ainsi que de la responsabilité directe en matière de sécurité sanitaire.

Mais les rapports qu'elle entretient avec les autorités de tutelle ne sont pas toujours très clairs.

Dans ses relations avec ses autorités de tutelle : l'agence est en relation suivie avec la DGS, et, en particulier, la sous direction en charge des produits de santé, pour ce qui est de l'élaboration des textes applicables dans son champ de compétences. Les textes, et notamment ceux relatifs à la transposition en droit national des directives communautaires pertinentes, sont élaborés conjointement par la DGS et l'Afssaps, qui échangent sur leurs projets de textes respectifs. La coordination n'est pas pleinement assurée et la répartition des compétences entre l'agence et ses autorités de tutelle continue de soulever des difficultés.

Ces difficultés d'interprétation soulèvent des divergences dans les mesures à adopter et peuvent engendrer des difficultés entre les cellules de l'agence ou entre l'agence et ses autorités de tutelle mais également entre l'agence et les autres organismes.

Son champ de compétence dans l'exercice de cette mission d'alerte croise celui de l'InVs, lequel est chargé d'informer sans délai le Ministre chargé de la Santé en cas de menace pour la santé de la population ou de certaines de ses composantes, quelle qu'en soit l'origine, et lui recommander toute mesure ou action appropriée pour prévenir la réalisation ou atténuer l'impact de cette menace.

Ces compétences communes peuvent engendrer de graves difficultés lorsque les positions divergent sur le même sujet.

Tel a, par exemple, pu être le cas lorsque l'Afssaps et l'ancienne Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) avaient émis des recommandations contradictoires sur les mêmes traitements hypocholestérolémiants.

Tel sera encore vraisemblablement le cas dans le cadre de l'évolution de la répartition des missions entre la HAS et l'Afssaps.

II L'Agence française de sécurité des aliments (Afssa)

Constat : L'Afssa participe aux vigilances sanitaires sur les produits de santé. Elle a comme champ d'application les produits alimentaires. Mais elle a une particularité, elle abrite en son sein l'Agence Nationale du médicament vétérinaire, à laquelle est dévolue la mission de pharmacovigilance de ce type de produit.

1) Les Sources ¹⁰⁹

En 1975, il est créé un laboratoire, le Laboratoire des Médicaments Vétérinaires, chargé d'évaluer les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires et de conduire des travaux de recherche sur la qualité, l'efficacité et l'innocuité de ceux-ci. Le laboratoire avait, par ailleurs, une mission relative à la sécurité des aliments puisqu'il devait contrôler la présence de résidus médicamenteux dans ceux-ci.

L'augmentation rapide et régulière de la quantité du travail et de sa spécificité liée à l'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires, résultant en particulier de la mise en place du système européen d'enregistrement de ces produits, a rendu nécessaire la création en 1994 de l'agence nationale du médicament vétérinaire.

Enfin, en 1999, l'Afssa est créée pour regrouper ces institutions.

Elle est, avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Institut de veille sanitaire (InVs), l'un des trois établissements publics de l'État dont la création résulte de la loi du 1er juillet 1998 relative à la veille sanitaire et la surveillance des produits destinés à l'homme et dont la mission principale est d'évaluer les risques sanitaires et nutritionnels présentés par tous les aliments, y compris l'eau, qu'ils soient destinés à l'homme ou à l'animal, dans le but d'alerter les pouvoirs publics en cas de nécessité et plus largement d'informer le public.

¹⁰⁹ Décision du 2 janvier 2006 portant organisation générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments modifiée par les décisions du 22 août 2006, du 6 novembre 2006 et du 16 avril 2007.

Loi 75-409 29/05/1975 modifiant le livre V du CSP et relatif à la pharmacie vétérinaire.

Mai 1988 : Création du CNEVA intégrant le LMV.

Loi n°94-114 du 10 février 1994 portant diverses dispositions concernant l'agriculture créant l'ANMV au sein du CNEVA JO du 11 février 1994.

1994 : l'ANMV devient centre collaborateur de l'OIE pour les médicaments vétérinaires.

Mai 1998 L'ANMV devient centre collaborateur de la FAO pour les médicaments vétérinaires.

Loi n°98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme qui porte création de l'AFSSA intégrant le CNEVA et l'ANMV JO du 2 juillet 1998.

Décret d'application n 99-242 du 26 mars 1999 relatif à l'organisation et au fonctionnement de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et modifiant le code de la santé publique de la loi de juillet 1998.

2) Organisation du système:

- Présentation de l'organisation du système :

L'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) est un établissement public indépendant de veille, d'alerte, d'expertise et de recherche sur les risques sanitaires et nutritionnels des aliments destinés à l'homme et aux animaux. Elle est placée sous la triple tutelle des ministres chargés de la santé (Direction générale de la santé, DGS); de l'agriculture (Direction générale de l'alimentation, DGAL); de la consommation (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, DGCCRF).

Elle contribue à la protection et à l'amélioration de la santé publique, de la santé et du bien-être des animaux, de la santé des végétaux et de l'environnement.

L'Afssa a d'abord une mission d'information et d'expertise : elle est chargée d'évaluer les risques sanitaires des produits alimentaires depuis la production des matières premières jusqu'à leur distribution au consommateur final. Les conditions d'utilisation des denrées destinées à l'alimentation animale, des médicaments vétérinaires, des produits antiparasitaires, des matières fertilisantes et des conditionnements entrent également dans le champ de compétence de l'Agence, dans la mesure où elles peuvent influencer sur ces risques.

Elle a également une fonction d'aide à la décision : elle est chargée d'assurer auprès du ministère de l'Agriculture et des autres ministères intéressés l'appui scientifique et technique nécessaire à l'élaboration, à l'application et à l'évaluation des mesures prises dans les domaines de la santé animale, du médicament vétérinaire, du bien-être des animaux et de leurs conséquences sur l'hygiène publique, ainsi que la sécurité sanitaire des aliments destinés à l'homme ou à l'animal.

Elle dispose encore d'un pouvoir de proposition : elle peut se saisir (ou être saisie par des associations agréées de consommateurs) de toute question et formuler des recommandations aux pouvoirs publics qu'elle rendra publiques.

L'Agence n'a qu'un rôle consultatif, et aucun pouvoir de décision, sauf en matière de médicaments vétérinaires.

Elle émet des avis, formule des recommandations, produit des connaissances, fournit l'expertise dans le cadre de l'appui scientifique et technique, mène des actions d'information et de formation. Les demandes d'autorisation de produits alimentaires ou de procédés nouveaux lui sont soumises. Elle émet des avis lorsqu'elle a été saisie d'une question par les pouvoirs publics, généralement dans le contexte de crise sanitaire. Elle est sollicitée en situation d'urgence, par exemple : pollution accidentelle, contamination toxique ou microbiologique, émergence ou réémergence de maladies animales épizootiques.

Tous ses avis sont rendus publics.

L'Agence s'appuie sur un réseau de 12 laboratoires qui font de la recherche pure. La recherche effectuée par les laboratoires de l'Agence est une recherche finalisée de soutien à l'expertise dans le domaine sanitaire visant la sécurité alimentaire, ainsi que la prévention et la lutte contre les maladies animales à incidence économique grave et/ou transmissibles à l'homme.

Concrètement, elle a pour objectif d'apporter des résultats et des outils permettant une meilleure connaissance des dangers sanitaires et de leurs effets, de leur détection, de leur prévention et des moyens de lutter contre eux.

Près d'elle, on peut également trouver l'appui scientifique et technique (AST) lequel vise à fournir les outils, données et expertises nécessaires à la gestion des risques.

- Déroulement de la procédure:

L'Afssa peut être saisie par le gouvernement, les associations de consommateurs agréées, et peut s'autosaisir.

Etablissement public dépourvu de pouvoir de police sanitaire, sauf dans le domaine du médicament vétérinaire, elle a accès aux informations recueillies par les autorités de police sanitaire et peut demander que soient mises en œuvre des mesures qui relèvent des autorités sanitaires. Elle a accès à toutes les informations nécessaires pour exercer ses missions. Elle a accès aux résultats de contrôles conduits par les services de l'État et aux plans de surveillance.

Elle est obligatoirement consultée sur tous les projets de lois, décrets, arrêtés, transpositions de réglementations européennes concernant la sécurité des aliments et la santé animale.

L'Agence évalue les risques sanitaires et nutritionnels que peuvent présenter les aliments destinés à l'homme et aux animaux : produits animaux, végétaux et eaux. Couvrant un champ très large (toutes les catégories d'aliments destinés à l'homme et aux animaux et les végétaux)¹¹⁰, l'évaluation des risques s'exerce à toutes les étapes de la chaîne alimentaire de la production à la consommation.

Elle évalue également les risques liés aux maladies ou infections animales.

L'évaluation scientifique des risques alimentaires consiste à quantifier les expositions des consommateurs, c'est-à-dire les substances ou micro-organismes ingérés et pouvant avoir un effet toxique ou bénéfique pour la santé. Elle consiste aussi, quand les données scientifiques sur les conséquences sanitaires des expositions sont disponibles, à quantifier le risque, c'est-à-dire la probabilité de survenue de pathologies aiguës ou chroniques ainsi que leur gravité.

Elle évalue les risques, et bénéfiques, ainsi que la synthèse bénéfice/risque et les propositions sur les conditions d'emploi des produits phytopharmaceutiques.

Elle assure une mission de vigilance en matière vétérinaire.

La pharmacovigilance vétérinaire consiste à surveiller le risque de survenue d'effets indésirables consécutifs à l'administration et/ou l'utilisation de médicaments vétérinaires.

L'Anmv recueille les informations sur l'insuffisance d'efficacité des médicaments, sur les risques éventuels qu'ils présentent pour l'environnement, ainsi que sur la validité de leur temps d'attente.

Elle prend également en compte les utilisations non conformes à la notice ou à l'étiquetage.

Les déclarations sont effectuées spontanément ou par les centres de pharmacovigilance. Les déclarations portent sur les effets indésirables graves ayant entraînés la mort de l'animal ou des effets indésirables observés chez l'homme suite à une exposition à un médicament vétérinaire. Il peut s'agir de déclarations d'effets non graves.

Chaque déclaration fait l'objet d'une analyse approfondie.

Après vérification de la fiabilité des informations transmises, une imputation est réalisée afin de confirmer ou non si le médicament administré est directement responsable de l'effet indésirable observé.

¹¹⁰ Les comités d'experts de l'Afssa travaillent sur :

- l'alimentation et nutrition humaines,
- l'alimentation animale,
- la santé animale,
- la microbiologie,
- les biotechnologies (OGM, etc.),
- les résidus et contaminants chimiques et physiques,
- les additifs, les arômes et auxiliaires technologiques,
- les matériaux au contact des denrées alimentaires,
- les eaux,
- l'ESST – Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles,
- le médicament vétérinaire,
- les produits phytosanitaires (pesticides par exemple) et les engrais.

L'agence recherche les critères d'imputabilité entre l'effet indésirable et le médicament. L'appréciation est effectuée sur une échelle qui retient le lien probable, possible, non classifiable, improbable ou sans lien.

Afin d'assurer une information régulière sur les effets indésirables, la Lettre de pharmacovigilance a été lancée à l'attention des vétérinaires et des pharmaciens. Les informations sont transmises aux autorités concernées.

3) Remarques :

L'Afssa, dans sa mission de qualification des effets indésirables utilise des critères d'imputabilité distincts de ceux utilisés en pharmacovigilance. Pourtant, les textes¹¹¹ portant sur les médicaments à usage humain et les médicaments à usage vétérinaire sont très proches. Les critères d'analyse des effets indésirables peuvent donc être similaires, notamment en ce qui concerne la gravité. Or, on constate des distinctions fondées principalement sur le contexte historique de la création des vigilances et des agences.

Dans l'ensemble des missions qui lui sont confiées, l'Afssa peut être conduite à participer à l'évaluation en coordination avec d'autres autorités intéressées telles que l'InVs en matière de veille sanitaire ou l'Afssaps en matière de vigilance sur les produits frontière.

Dans ces situations, la coordination des procédures paraît indispensable et fondamentale en vue de l'adoption de mesures ou avis cohérents. Mais les textes ne se prononcent pas sur la mise en œuvre de cette coordination en dehors de l'organisation croisée de la composition des commissions.

Ainsi, il est prévu qu'assistent, avec voix consultative, aux séances du conseil scientifique de l'Agence : le directeur général de l'Agence, le directeur général de l'Institut national de la recherche agronomique, le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, le directeur des sciences de la vie au Centre national de la recherche scientifique ou leur représentant, ainsi que le représentant de chacun des ministres de tutelle et du ministre chargé de la Recherche.

Les comités d'experts spécialisés, les membres du Conseil scientifique issus du collège des personnalités scientifiques qualifiées et les membres des comités placés auprès de l'Agence nationale du médicament vétérinaire.

S'il a pu être constaté, au cours des entretiens, l'existence de relations entre les différentes institutions, il n'en demeure pas moins une insuffisance dans la coordination des agences.

Cette perspective est un des axes de réflexion de l'Agence. En effet, l'Afssa a signé un contrat d'objectifs et de moyens avec ses ministères de tutelles (Economie et finances, Agriculture, Santé, Budget) engageant les parties de 2007 à 2011. Ce contrat quadriennal s'articule autour de dix orientations stratégiques, cinquante objectifs et 10 indicateurs-clés. Parmi ces objectifs, figurent un objectif interne visant à assurer la surveillance, la veille et l'alerte et identifier les sujets émergents, un objectif transversal visant à développer les relations extérieures sous la forme de création de réseaux fédérateurs, d'échanges et de partenariats, et d'actions de formation et d'information.

III L'Agence française de sécurité de l'environnement et du travail (Afsset):

Constat : la sécurité de l'environnement et du travail est une agence qui prend désormais en considération d'une manière élargie l'ensemble des risques environnementaux et susceptibles de produire des effets dans le milieu du travail. Dernière-née cette agence dispose d'un large domaine d'intervention qui croise celui des agences voisines.

¹¹¹ Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil, du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, Loi n° 2001-398 du 9 mai 2001

1) Les sources ¹¹²:

La sécurité sanitaire environnementale est le troisième volet de la politique française de sécurité sanitaire, après la sécurité dans le domaine des produits de santé et de l'alimentation. Elle vise à limiter les atteintes à la santé par des éléments nocifs contenus dans l'environnement. Pendant longtemps, la France ne disposait d'aucun outil dans le domaine de la centralisation, du recensement, de la valorisation puis de la diffusion de l'information auprès du public, et dans le domaine de l'action publique sur ces questions (création et contrôle de normes), et ce, dans la transparence et l'indépendance. C'est pour pallier ces carences qu'a été créée récemment la dernière des grandes agences de sécurité sanitaire : l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale en 2001. La loi du 1^{er} juillet 1998 a ainsi été complétée par la loi du 9 mai 2001 créant l'Afsse transformée en Afsset par ordonnance du 1^{er} septembre 2005 pour étendre son champ d'application au domaine du travail. Elle a vu ses compétences étendues à la santé et au travail par l'ordonnance du 1^{er} septembre 2005 ¹¹³.

2) Organisation du système:

Présentation de l'organisation du système :

L'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) est un établissement public administratif de l'État placé sous la tutelle des ministres chargés de la santé, de l'écologie et du travail.

Dans le but d'assurer la protection de la santé humaine, l'agence a pour mission de :

- contribuer à assurer la sécurité sanitaire dans l'ensemble des milieux de vie, incluant le travail,
- évaluer les risques sanitaires liés à l'environnement en général et à l'environnement professionnel en particulier,
- coordonner l'expertise en santé environnement et en santé au travail; fournir au Gouvernement, par tout moyen, l'expertise et l'appui scientifique et technique nécessaires à l'élaboration et à la mise en œuvre des dispositions législatives et réglementaires,
- informer le public et contribuer au débat public.

L'Afsset est administrée par un conseil d'administration et dirigée par un directeur général, un conseil scientifique, dont le président est désigné par les ministres de l'Environnement et de la Santé, veille à la cohérence de la politique scientifique de l'Agence. Il est composé de représentants d'autres agences et notamment de l'Afssa, et des consommateurs.

Déroulement de la procédure:

L'Afsset peut être saisie par les services de l'Etat, les établissements publics ou les associations agréées ; elle peut aussi se saisir de toute question entrant dans son champ d'activités. Elle organise un

¹¹² Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'Homme.

Loi n° 2001-398 du 9 mai 2001 créant une Agence française de sécurité sanitaire environnementale.

Décret n° 2002-299 du 1^{er} mars 2002 relatif à l'organisation et au fonctionnement de l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale.

Ordonnance no 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine (publiée au Journal Officiel du 2 sept. 2005).

Décret no 2006-676 du 8 juin 2006 relatif à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail et modifiant le code de la santé publique.

Décret n° 2006-1677 du 22 décembre 2006 relatif à la répartition des missions d'expertise du Conseil supérieur d'hygiène publique de France entre le Haut Conseil de la santé publique et les agences de sécurité sanitaire et modifiant le code général des collectivités territoriales, le code de la consommation et le CSP.

¹¹³ Ordonnance 2005-1087 du 1^{er} septembre 2005.

réseau entre les organismes disposant des capacités d'expertise scientifique dans son domaine de compétence.

L'Afsset est notamment compétente pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques, et aux substances et produits biocides. Elle a compétence pour expertiser les risques et dangers pour la santé et pour l'environnement liés à la production à l'utilisation à l'élimination des substances chimiques et des produits biocides.

L'Afsset est notamment chargée de la coordination de l'expertise pour l'évaluation des risques liés aux produits chimiques.

Sa mission consiste à mobiliser et à coordonner l'expertise scientifique, pour lutter contre les risques sanitaires émergents pour l'homme dans son environnement.

De plus, conformément à l'ordonnance du 1er septembre 2005, l'Afsset a pris en charge, depuis 2006, la responsabilité de l'évaluation des risques et des mécanismes d'exposition en milieu professionnel. Un nouveau champ d'action qui permet à l'Agence de mener une action plus transversale correspondant à toutes les phases de la vie des personnes.

Les missions de l'agence sont confirmées dans deux plans d'action gouvernementaux : le Plan National Santé-Environnement 2004-2008 et le Plan Santé au Travail 2005-2009. L'expertise de l'Agence contribuera à l'application du règlement européen concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques (REACH), pour lequel la France s'est fortement mobilisée.

3) Remarques :

L'Agence a été placée au cœur du dispositif d'information et d'expertise scientifique sur la santé et l'environnement, ainsi que la santé au travail. Elle établit aussi des relations étroites avec la communauté scientifique française mais également internationale, notamment en Europe.

Les avis et les recommandations de l'Afsset, ainsi que d'autres travaux scientifiques sont rendus publics et sont consultables sur le site Internet de l'Agence.

Dans le cadre de ses missions d'expertise, les fonctions de l'Afsset croisent pour partie celles des autres organismes en charge des produits biocides et notamment de l'Afssaps.

La difficulté apparaît donc en ce qui concerne les répartitions de compétences entre les acteurs. Et sur ce point, les textes sont muets. Par ailleurs, se pose la question de la coordination des avis et recommandations émis par les agences. Notamment la question pourrait se poser, dans le cadre de l'application du programme REACH, de l'interprétation donnée quant à l'utilisation des substances chimiques utilisées dans les produits cosmétiques, lesquels sont placés sous le contrôle de l'Afssaps. Là encore la participation des représentants des autres agences dans les organes de décisions de l'Afsset peut permettre de garantir cette coordination et d'éviter la multiplication des avis divergents.

Enfin il convient de noter à l'analyse des textes et des pratiques, une forte influence de la terminologie utilisée dans le domaine environnemental sur celle utilisée dans le domaine des produits de santé. Certes la création de l'Afsset est postérieure à celle de l'Afssaps, mais il n'en demeure pas moins que les missions d'analyse des événements indésirables en matière de santé peuvent être confiées à des experts intervenants également dans certains cas en matière environnemental. Il convient de prendre en considération le rôle important des experts dans l'analyse de ces données et dans l'exploitation de ces expressions liées aux événements et effets indésirables.

IV L'Agence de la biomédecine (ABM)

Constat : nouvellement créée cette agence intervient dans le domaine de la procréation médicale assistée dont le développement est en forte croissance. Cette agence croise, dans l'exercice de ses fonctions, celles de l'Afssaps, notamment en matière de biovigilance, d'hémovigilance et de matériovigilance.

1) Les sources ¹¹⁴:

L'Agence de la biomédecine a été créée par la loi de bioéthique du 6 août 2004. Elle a repris les missions de l'Etablissement français des Greffes dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules et se voit confier les domaines de la procréation médicale assistée, de l'embryologie et de la génétique humaine.

2) Organisation du système:

Présentation de l'organisation du système :

L'Agence de la biomédecine est un établissement public administratif, placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé.

C'est la seule agence en Europe rassemblant ces quatre domaines que sont le prélèvement et la greffe, la procréation, l'embryologie et la génétique humaine.

Par son expertise, l'Agence de la biomédecine est l'autorité de référence sur tous les aspects médicaux, scientifiques et éthiques relatifs à ces questions. Elle se voit notamment confier les missions suivantes:

- suivre, évaluer et contrôler les activités thérapeutiques et biologiques relevant de ses compétences et veiller à leur transparence,
- participer à l'élaboration de la réglementation des activités relevant de ses prérogatives et des règles de bonnes pratiques, formuler des recommandations pour les activités relevant de sa compétence,
- participer à l'application de la réglementation,
- délivrer les autorisations pour les recherches in vitro sur l'embryon et les cellules embryonnaires et pour la conservation de cellules souches embryonnaires à des fins de recherches,
- autoriser les échanges de cellules reproductives et de cellules souches embryonnaires avec des pays tiers destinés à la recherche,
- délivrer les autorisations des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et des centres de diagnostic préimplantatoire,
- agréer les praticiens réalisant de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire, des examens des caractéristiques génétiques,
- reprendre l'ensemble des activités de l'Etablissement français des Greffes en matière de prélèvement et de greffe ; il y a transfert des déclarations d'événements indésirables y afférentes qui auparavant étaient transmises à l'établissement français du sang,

¹¹⁴ Décret n° 94-870 du 10 octobre 1994 relatif à l'Etablissement français des Greffes et modifiant le code de la santé publique.

Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Décret n° 2005-420 du 4 mai 2005 relatif à l'Agence de la biomédecine et modifiant le code de la santé publique (partie réglementaire).

Décret du 9 mai 2005 portant nomination de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine.

Décret n° 2005-1618 du 21 décembre 2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et modifiant le code de la santé publique (partie réglementaire).

Décret n° 2006-1563 du 8 décembre 2006 fixant les conditions de saisine de l'Agence de la biomédecine par les académies, les sociétés savantes médicales ou scientifiques et les associations ayant une activité dans le domaine de la qualité de la santé et de la prise en charge des malades.

- gérer le Registre France Greffe de Moelle, le Registre national des volontaires au don de moelle osseuse,
- gérer avec toutes les garanties requises les fichiers nécessaires à la gestion et au suivi des activités thérapeutiques relevant de sa compétence,
- promouvoir le don d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que le don de gamètes.

Déroulement de la procédure:

Elle peut être saisie par les académies ou les sociétés savantes médicales ou scientifiques, par certaines associations et par les commissions chargées des affaires sociales de l'Assemblée Nationale et du Sénat.

Auparavant, l'Etablissement français des Greffes était compétent pour connaître, en matière de prélèvement et de greffe, les déclarations d'évènements indésirables y afférentes. Désormais, c'est l'ABM qui est destinataire des déclarations relatives à la biovigilance.

L'Agence de Biomédecine entretient également des relations avec les autres agences, notamment avec l'Afsset dans le cadre de la rédaction d'un guide de bonnes pratiques en matière de procréation médicalement assistée (PMA). La directive européenne 2004/23/CE du 31 mars 2004¹¹⁵ édictant des normes techniques en matière de conservation dans l'azote liquide, une enquête a été réalisée auprès des centres autorisés pour la conservation en France dans le champ de la PMA, notamment pour déterminer la fréquence et la gravité des incidents et accidents.

Elle est l'une des destinataires des déclarations de manifestations indésirables, l'autre étant l'Afssaps. Elle travaille dans un système de coopération avec les autres agences de vigilance.

Ici encore se pose la question de l'appréciation sur des critères communs des évènements indésirables.

3) Remarques:

L'ABM présente, comme l'EFS, davantage les caractéristiques d'une agence de gestion de l'activité de soin plutôt que d'une agence sanitaire en charge des vigilances. Mais elle entretient, par la mission qui lui est confiée, des liens très forts avec les agences et il semble fondamental qu'une coordination soit institutionnalisée afin de garantir la cohérence des avis et recommandations qui sont émis par l'ensemble des agences avec lesquelles elle est en relation. Ainsi, par exemple, peut survenir le problème de la qualification d'un élément du corps humain, tel que la collecte du sang du cordon ; la question de la qualification et les divergences qui peuvent survenir peuvent avoir des conséquences majeures sur les possibilités et conditions d'exploitation de cet élément en France. L'interprétation convergente des agences est fondamentale dans des problématiques de cette envergure qui conditionnent l'évolution de la collecte, de la conservation et de la réutilisation des éléments issus du cordon éventuellement à des fins commerciales.

La position des agences françaises doit être coordonnée afin d'éviter les risques de distorsion en la matière.

V L'établissement français du sang (EFS) :

¹¹⁵ La Directive 2004/23/CE du 31 mars 2004 a pour objet de fixer des normes de qualité et de sécurité et d'encadrer tout le processus et toutes les étapes qui vont de la collecte des tissus ou cellules jusqu'à leur cession en vue d'une greffe. Cette Directive oblige dorénavant les États membres à superviser les activités d'obtention et de contrôles de tissus et cellules. (Agrément, inspection, traçabilité et registre) ; elle définit des règles (normes et spécifications) relatives à la qualité et à la sécurité des tissus et cellules. Cette Directive et ses applications sont en cours de transposition dans le droit français.

Constat : L'EFS résulte de la volonté de dissociation des opérations de production, d'évaluation et de contrôle des opérations liées au sang. Agence indépendante, elle dispose du monopole de réalisation des opérations liées à l'utilisation du sang dans les établissements de soins et entre nécessairement dans le cadre de ses missions en relation avec les agences en charge des vigilances.

1) Les sources ¹¹⁶:

L'EFS s'est substitué à l'Agence Française du Sang en 2000, en application de la loi du 1^{er} juillet 1998 et en réaction au scandale des transfusions sanguines contaminées du début des années 1990. L'objectif était de mieux contrôler, en séparant les missions de police sanitaire et d'évaluation des produits, confiées à l'Afssaps, et la production, dont a hérité l'EFS, désormais opérateur unique de la transfusion sanguine.

A l'origine, la collecte, le traitement et la distribution étaient assurés par une multitude de centres de transfusion sanguine indépendants. Le drame du SIDA a conduit les autorités publiques et le législateur à réformer le système de la transfusion sanguine en créant l'Agence française du sang et à lui attribuer un pouvoir de police. Puis, l'intervention législative de 1998, relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme a modifié ce schéma. Le domaine de compétence de l'Afssaps sur les produits de santé inclut désormais les produits sanguins labiles. En conséquence, l'Agence française du sang et le comité de sécurité transfusionnelle ont disparu au profit de l'EFS.

2) Organisation du système :

L'Etablissement Français du Sang est un établissement public placé sous la tutelle du ministère de la Santé.

La mission première est d'assurer la satisfaction du territoire en PSL. L'EFS dispose du monopole des activités de collecte, de préparation, de qualification et de distribution des PSL aux établissements de soins.

Il assure la cohérence de l'ensemble du réseau transfusionnel et développe la solidarité entre les régions déficitaires et les régions excédentaires en produits sanguins labiles pour assurer l'autosuffisance nationale.

Il garantit tout au long de la chaîne qui lie le donneur au receveur, la sécurité transfusionnelle à travers l'application des bonnes pratiques transfusionnelles, qui régissent les activités de médecine transfusionnelle (prélèvement, préparation, qualification et distribution), et le développement du système d'assurance qualité.

Il renforce la veille sanitaire grâce à son dispositif de vigilances, il participe à la coopération scientifique et technique européenne et internationale.

Il développe des partenariats avec les établissements hospitaliers dans d'autres activités associées à la transfusion (banques de tissus, ingénierie cellulaire et tissulaire, laboratoires d'analyses médicales, activités de soins...).

Déroulement de la procédure:

¹¹⁶ Directive 2002/98/CE du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution de sang humain et des composants sanguins.

Directive 2004/23/CE du 31 mars 2004 créant des normes de qualité et de sécurité et fixant les critères d'admissibilité pour les donneurs de sang total ou de composants sanguins.

Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Décret n°2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique.

Circulaire DGS/DH/AFS 97-149 du 26 février 1997) définissant les conditions de transmission des informations permettant le strict maintien de l'anonymat.

L'EFS se caractérise par une organisation décentralisée en réseau au sein desquels chaque établissement de transfusion sanguine bénéficie d'une autonomie de gestion et de fonctionnement¹¹⁷. L'EFS exerce des missions qui le conduisent à être en relation avec les autres organismes et tout particulièrement avec l'Afssaps, et l'Agence de Biomédecine.

L'établissement est fondé sur des réseaux de correspondants thématiques entre les établissements régionaux qui couvrent des champs de compétences très variés : correspondants d'hémovigilance, responsables de prélèvement, responsables de préparation, responsables de qualification... L'EFS est composé d'un siège national et de dix-huit établissements régionaux en métropole et outre-mer, qui assurent les activités de transfusion sanguine, ainsi que les activités annexes à la transfusion sanguine.

L'EFS dispose d'un dispositif de vigilances qui comprend l'hémovigilance, la biovigilance, la matériovigilance, la réactovigilance, la pharmacovigilance.

Les manifestations indésirables liées aux produits sanguins sont signalées aux correspondants locaux de vigilance qui analysent et qualifient la manifestation.

Il permet de relever les incidents, effets et événements indésirables liés à ces opérations.

Les manifestations sont signalées aux unités de vigilance de l'EFS par les professionnels de santé. L'établissement transmet les déclarations à l'Afssaps et est en liaison permanente avec les cellules de vigilance de celle-ci. Dans le cadre du réseau d'hémovigilance, l'établissement français du sang assure la transmission des données relatives à la sécurité sanitaire des produits sanguins à l'Afssaps et des données épidémiologiques à l'Institut de veille sanitaire. Il collecte seulement des informations comme les fiches d'effets indésirables ou néfastes qu'il transmet aux institutions compétentes. C'est l'Afssaps qui a en charge la mise en œuvre de l'hémovigilance.

3) Remarques:

La coordination entre l'EFS et l'Afssaps est indispensable dans le traitement des vigilances. Cette coordination passe notamment par l'analyse commune des problématiques de vigilance. Une concertation est possible au sein du conseil scientifique de l'EFS. En effet, quelques personnalités peuvent assister aux délibérations du conseil scientifique avec voix consultative, dont le directeur général de la santé ou son représentant et le président du conseil scientifique de l'Afssaps.

Par ailleurs, la coopération des agences est largement prévue par les textes dans l'ensemble de leurs activités.

Les méthodes d'appréciation et les critères de qualification relevés doivent être communs aux deux organismes. Les cellules de vigilance utilisent les mêmes terminologies. Les enquêtes et entretiens de démontrent que les activités de l'EFS et de l'Afssaps sont en pleine coordination.

VI La Direction Générale de la Santé (DGS)

Constat : La DGS a une mission générale de protection de la santé des personnes. Son domaine de compétence, extrêmement large, a été redéfini dans une perspective de rationalisation des fonctions octroyée aux différentes directions. Cet effort de réorganisation devrait conduire à une réduction des situations d'empiètements avec les autres agences qui contribuent encore à perturber le paysage du système de santé.

¹¹⁷ 18 établissements régionaux (14 en métropole et 4 dans les DOM) assurent l'ensemble des activités transfusionnelles de l'EFS.

1) Les sources ¹¹⁸:

La DGS a pour mission de protéger les personnes des menaces pesant sur leur santé. Pour cela, il lui est confié la gestion des alertes, des urgences sanitaires et la préparation aux menaces.

Ensuite, elle doit contribuer à la qualité et à la sécurité du système de santé ainsi qu'à un égal accès à ce système.

Enfin, elle doit améliorer l'état de santé général de la population, diminuer la morbidité et la mortalité. Pour mener à bien ses missions, la DGS s'appuie sur les DDASS et DRASS.

Depuis le 13 mai 2007, la Direction générale de la santé s'est dotée d'une nouvelle organisation dans l'objectif de renforcer son action dans le domaine de la prévention, mieux gérer les urgences et les menaces sanitaires, améliorer sa gouvernance, sa performance, sa capacité d'analyse stratégique et de pilotage des agences sanitaires.

L'objectif de la recherche n'est pas de faire une analyse détaillée des missions de la DGS, ni de procéder à un descriptif complet de son activité, mais seulement de déterminer son rôle dans le cadre du circuit des événements indésirables liés aux produits de santé. En conséquence, l'analyse a exclusivement été conduite sous cet angle.

2) Organisation du système :

Présentation du système :

La DGS assure désormais, seule la tutelle des agences sanitaires.

Les questions touchant aux professionnels de santé (formation initiale et continue, conditions d'exercice, statuts, démographie, déontologie, relation avec les Ordres professionnels) relèvent désormais, dans leur totalité, de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS). En conséquence, c'est cette direction qui assurera le suivi des événements indésirables liés aux pratiques et aux actes. Celles relatives à la gestion des alertes et urgences sanitaires sont sous la responsabilité de la DGS, qui donc est intéressée par le suivi des événements indésirables liés aux produits de santé.

La DGS est responsable de la préparation et de la réponse aux urgences sanitaires, y compris dans le contexte du système de soins. La nouvelle organisation va dans le sens d'une rationalisation et d'une restructuration du système de veille.

Chaque agence dispose désormais d'un interlocuteur unique, un chargé de mission technique rattaché:

- la sous direction de la politique des pratiques et des produits de santé s'agissant de l'Afssaps, de l'ABM et de l'EFS,
- la sous direction de la prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation, s'agissant de l'Afsset et de l'Afssa.

Etant donné le caractère transversal de leurs missions, l'InVs et l'INPES ont un interlocuteur commun rattaché à la mission « système d'agences » (MSA) qui dépend du secrétariat général de la direction.

La mission « système d'agences » assurera la coordination de l'ensemble des organismes de santé publique, placés sous la tutelle de la DGS (agences de sécurité sanitaire et Institut national du cancer (INCA)).

¹¹⁸ Décret no 2000-685 du 21 juillet 2000 relatif à l'organisation de l'administration centrale du ministère de l'emploi et de la solidarité et aux attributions de certains de ses services.

Arrêté du 21 juillet 2000 portant organisation de la direction générale de la santé en services et sous-directions.

Arrêté du 21 juillet 2000 relatif à l'organisation de la direction générale de la santé en bureaux.

Décret n°2007-840 du 11 mai 2007 relatif à l'organisation de l'administration centrale du Ministère chargé de la santé et modifiant le Code de la santé publique.

Arrêté du 11 mai 2007 portant organisation de la Direction générale de la santé en services et sous directions.

Arrêté du 11 mai 2007 portant organisation de la Direction générale de la santé en bureaux.

Arrêté du 11 mai 2007 relatif à l'organisation, aux attributions et aux moyens du service du Haut fonctionnaire de défense et de sécurité auprès des ministres chargés des affaires sociales.

Ses missions consisteront notamment en :

- l'échange d'information entre agences et administration de tutelle,
- la diffusion de bonnes pratiques,
- l'évaluation et le suivi des Contrats d'objectifs et de moyens (COM) ou contrats de performance,
- l'organisation de « conférences des agences », visant le partage de points de vue et d'initiatives sur certains sujets d'intérêt commun.

Déroulement de la procédure:

Dans la nouvelle organisation, la DGS dispose d'une sous direction chargée de la politique des pratiques et des produits de santé.

Elle contribue à la définition et à la mise en œuvre des politiques visant à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, des pratiques professionnelles, des recherches biomédicales, des produits de santé. Cette réunion des pratiques et des produits va dans le sens d'une prise en compte des risques qui peuvent survenir du fait d'une pratique et d'un produit conjointement.

Elle dispose également d'une sous direction « Prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation (EA) » chargée de conduire la politique de prévention des risques liés aux milieux de vie et à l'alimentation et contribue à la gestion de ces risques.

Le nouveau département des urgences sanitaires aux compétences élargies (au système de soins et à la réception des alertes sociales en établissement susceptibles d'avoir un impact sanitaire) va permettre à la DGS d'améliorer la gestion des situations d'urgence sanitaire et de se préparer aux menaces de grande ampleur. Le département des urgences devient le point d'entrée unique de l'ensemble des alertes pour le compte des ministères sociaux, en particulier des alertes sanitaires préalablement évaluées par l'InVs. Il intègre des fonctions similaires conduites antérieurement à la DHOS et au sein du service du HFDS. Cette réorganisation va dans le sens d'une amélioration de la coordination entre les autorités de vigilance et entre ces autorités et les autorités en charge de la surveillance des pratiques professionnelles (DHOS, HAS).

Cette coordination passe par un certain nombre d'opérations :

- la signature de protocoles fixant le cadre général des relations agences- administrations de tutelle, notamment pour les agences soumises à une cotutelle (Afssa)¹¹⁹,
- l'élaboration de documents relatifs aux modalités de saisine des agences,
- l'organisation de réunions régulières entre agences et administration de tutelle, l'élaboration des Contrats d'objectifs et de moyens (COM qui permet aux administrations de tutelle et aux agences de se rencontrer et de fixer une vision partagée sur la place et les missions des agences.

3) Remarques

Organisme sous tutelle du Ministère de la Santé, la DGS prend en compte désormais la nécessité de coordination des agences. Elle offre de réelles perspectives en ce sens. Les modalités de mise en œuvre pratiques sont en cours de réalisation.

Mais il convient de noter encore une difficulté à distinguer clairement le périmètre de ses pouvoirs au regard de ceux développés par les agences en matière de traitement des événements indésirables.

Notamment, la difficulté peut survenir dans le traitement des événements et effets indésirables liés aux produits frontières en phase de distribution ou d'essais cliniques. Les difficultés d'interprétation de la nature de ces produits peuvent conduire à la mettre en concurrence avec d'autres agences, ce qui génère un important risque de divergences des agences sur le même produit.

Il conviendrait, dans le cadre de cette réorganisation, de prendre en considération ces problématiques et de préciser clairement quelles sont les classifications à opérer parmi les nouveaux produits.

¹¹⁹ Protocole du 27 septembre 1999 précisant les relations entre l'Afssa et les ministères de tutelle en matière d'expertise des risques alimentaires.

VI L'institut de Veille Sanitaire (InVs)

Constat : L'institut est chargé de surveiller et alerter les pouvoirs publics sur l'état de santé de la population. Toutes les sources d'alerte entrent dans son champ de compétence ce qui fait de lui un organe transversal en charge de la surveillance des maladies et de l'état de santé de la population. L'étendue de sa mission ne saurait être alourdie en lui confiant la mission opérationnelle de mettre en place la coordination des vigilances sanitaires.

1) Les sources ¹²⁰:

Créé par la loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et au contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, l'InVs a vu ses missions complétées et renforcées par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, afin de répondre aux nouveaux défis révélés par les crises sanitaires récentes et les risques émergents (art L 1443-1 CSP).

Sa mission est de surveiller l'état de santé de la population et en cas de nécessité, par exemple menace d'épidémie, d'alerter les pouvoirs publics, les professionnels de la santé et l'ensemble de la population.

2) Organisation du système:

Établissement public de l'État, placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé, l'Institut de veille sanitaire (InVs) réunit les missions de surveillance, de vigilance et d'alerte dans tous les domaines de la santé publique.

Il a pour mission :

- la surveillance et l'observation permanentes de l'état de santé de la population.

Au regard de ceux développés par les agences L'InVs participe au recueil et au traitement de données sur l'état de santé de la population à des fins épidémiologiques, en s'appuyant notamment sur des correspondants publics et privés constituant le réseau national de santé publique.

- La veille et la vigilance sanitaires.

L'InVS est chargé de rassembler, analyser et actualiser les connaissances sur les risques sanitaires, leurs causes et leur évolution ; de détecter de manière prospective les facteurs de risque susceptibles de modifier ou d'altérer la santé de la population ou de certaines de ses composantes, de manière soudaine ou diffuse; d'étudier et de répertorier, pour chaque type de risque, les populations les plus fragiles ou menacées. Il peut également assurer des fonctions de veille sanitaire pour la Communauté européenne, des organisations internationales et des pays tiers, avec l'accord du Ministre chargé de la santé.

- L'alerte sanitaire.

L'InVs doit informer sans délai le Ministre chargé de la Santé en cas de menace pour la santé de la population ou de certaines de ses composantes, quelle qu'en soit l'origine, et lui recommander toute mesure ou action appropriée pour prévenir la réalisation ou atténuer l'impact de cette menace.

- Une contribution à la gestion des situations de crise sanitaire.

L'InVs propose aux pouvoirs publics toute mesure ou action nécessaire.

Le champ d'action de l'InVs est large et il s'agit surtout pour lui de s'intéresser à la maladie dans sa version épidémique.

¹²⁰ Loi du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et au contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

Arrêté du 25 avril 2006 relatif aux modalités de l'expérimentation de déclaration des événements indésirables graves liés à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention autres que des infections nosocomiales J.O n° 119 du 23 mai 2006 page 7538 texte n° 13.

Il porte sur la surveillance de l'état de santé d'une population et non d'un ou plusieurs patients traités par des produits de santé. De nombreux éléments autres que les produits de santé peuvent entraîner des risques sanitaires, par exemple les pollutions environnementales; et relèvent ce fait de la compétence de l'InVs.

L'Institut surveille les pathologies en se fondant à la fois sur un critère de fréquence des cas (= facteur de répétition) et également sur l'importance du nombre de personnes concernées (= partie de la population concernée par une maladie comme les diabétiques).

Les infections nosocomiales, variante de la veille sanitaire (et non des vigilances sanitaires); relèvent de la compétence de l'Institut qui est donc le destinataire des informations y afférentes.

Les procédures de veille portent plus précisément sur :

- les maladies infectieuses et notamment sur l'évolution de la survenance. Sont pris en considération des critères de fréquence des cas. La surveillance s'attache aux infections nosocomiales mais elle ne vise pas directement les événements indésirables liés aux produits entrant dans le champ des vigilances sanitaires,
- les effets de l'environnement sur la santé, et notamment sur les risques, liés à la pollution de l'air, aux expositions aux polluants chimiques, aux rayonnements ionisants, risques hydriques, nuisances physiques, risques liés aux variations climatiques. Sont relevés ici les effets nocifs et néfastes de produits sur la santé,
- les risques d'origine professionnelle : cancers d'origine professionnelle, effets de l'amiante et des fibres de substitution, troubles musculo-squelettiques, morbidité liée aux expositions professionnelles...

Les données sont communiquées par tous les acteurs (Art. L 1413-4 CSP).

L'Etat et les collectivités territoriales, leurs établissements publics, les services de protection civile ou d'urgence, le service de santé des armées, les observatoires régionaux de la santé et les organismes de sécurité sociale ainsi que les services de promotion de la santé en faveur des élèves, les services universitaires ou interuniversitaires de médecine préventive et de promotion de la santé et les autres correspondants, publics et privés, du réseau national de santé publique lui transmettent les informations nécessaires à l'exercice de ses missions. Les services de santé au travail ou, pour les données personnelles de santé, les médecins du travail fournissent à l'Institut les informations nécessaires à l'exercice de ses missions.

Pour améliorer la connaissance et la prévention des risques sanitaires en milieu de travail, les entreprises publiques et privées fournissent également à l'Institut, à sa demande, toutes informations nécessaires à l'exercice de ses missions. L'Institut contribue à la mise en place, dans ces entreprises, de surveillances épidémiologiques en lien notamment avec les services de santé au travail.

Pour effectuer sa mission de veille, L'InVs coordonne son action avec les agences du dispositif français de veille et de sécurité sanitaires et notamment avec l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps), l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) , la Haute autorité de santé (HAS), l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (Irsn), l'Etablissement français du sang (EFS), l'Agence de la biomédecine (ABM).

L'Institut est destinataire des expertises et des rapports d'évaluation, de contrôle et d'inspection relatifs à la veille sanitaire et à la sécurité sanitaire, réalisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale et par les services de l'Etat ou par les établissements publics qui lui sont rattachés.

3) Remarques:

Le champ d'application de l'InVs reste étranger aux vigilances sanitaires au sens propre, considérées comme la surveillance des effets ou événements indésirables liés aux produits de santé.

En effet, le champ d'application de la veille sanitaire de l'InVs est la maladie et sa variante épidémique. Toutefois, son activité de veille croise celle des vigilances sanitaires dans la mesure où les situations à déclarer constituent généralement des manifestations indésirables relevant des vigilances. Par ailleurs, le même réseau d'acteurs que pour les vigilances sanitaires est visé. Les professionnels de santé et les établissements de santé sont assujettis à des obligations d'information sur les maladies entrant dans le champ d'application de l'Institut. Il y a donc pour ceux-ci un double circuit d'information à respecter.

Le seul point commun qui intéresse à la fois l'InVs et les vigilances sanitaires consiste dans la surveillance des maladies comme le VIH ou l'hépatite B qui relève aussi de l'hémovigilance.

L'Institut exerce sa mission en collaboration avec les agences, mais il ne se situe pas en amont de l'ensemble des agences. Il ne dispose pas d'un pouvoir d'ensemble qui lui permettrait d'exercer une fonction de coordination des vigilances. Il ne saurait être investi, pas plus que l'Afssaps d'ailleurs, d'une mission générale de coordination des systèmes.

En effet, il ressort des études que l'InVs n'a pas l'objectif et les moyens d'organiser et d'accueillir une coordination des agences de veilles et de vigilances sanitaires. Cette mission devrait être dévolue à un organisme central supérieur.

VII La Haute Autorité de Santé (HAS)

Constat : la HAS est une autorité autonome qui dispose d'une large mission d'évaluation des produits et actes, d'émission d'avis et recommandations, d'émission de référentiels de bonnes pratiques, de mise en place des procédures d'accréditation et de certification. Elle poursuit une mission générale de renforcement de la qualité dans le système de santé la délimitation de ces missions au regard des agences voisines peut soulever des difficultés tout comme la force obligatoire des avis recommandations qu'elle émet.

1) Les sources ¹²¹

Mise en place le 1^{er} janvier 2005, la HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique affranchie de la tutelle du Ministère de la Santé. Elle a été créée par la loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie qui lui reconnaît, outre la personnalité morale, une autonomie financière. Plusieurs décrets d'application sont venus détailler ses missions légales, les modalités de son fonctionnement¹²², les contributions financières des établissements de santé¹²³, la nomination de ses membres¹²⁴ ou encore l'adaptation des conditions de prise en charge des produits et prestations¹²⁵.

2) Organisation du système :

Présentation de l'autorité

L'exposé des motifs de la loi de 2004 inscrit la création de cet organisme dans « la généralisation des démarches de qualité ». Les missions de définition de protocoles, évaluation des pratiques et diffusion des bonnes pratiques s'inscrivent directement dans cet objectif. L'exposé des motifs positionne également la HAS, « autorité publique indépendante », à l'égard l'Anaes et de l'Afssaps, dont elle

¹²¹ Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (art. 35).

¹²² Décret n° 2004-139 du 26 octobre 2004 relatif à la Haute Autorité de santé et modifiant le code de la sécurité sociale

¹²³ Décret n° 2004-1305 du 26 novembre 2004 pris pour l'application de l'article L. 161-45 du code de la sécurité sociale relatif aux contributions versées à la Haute Autorité de santé au titre de la procédure prévue par les articles L. 6113-3 et L. 6113-4 du code de la santé publique.

¹²⁴ Décret du 20 décembre 2004 portant nomination des membres de la Haute Autorité de santé.

¹²⁵ Décret no 2004-1419 du 23 décembre 2004 relatif à la prise en charge des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale et modifiant ledit code.

coordonne les travaux¹²⁶. Elle reprend, en réalité, les missions qui étaient dévolues à l'Anaes mais également « celles de la commission de la transparence, la commission évaluation des produits et prestation et du fonds de promotion de l'information médicale et médico économique ».¹²⁷

L'article L. 161-37 (modifié par la loi n° 27-248 du 26 février 2007) Code de la Sécurité sociale reprend et détaille ces missions autour de 5 axes : l'évaluation des produits, actes ou services¹²⁸ ; l'élaboration de guides ou recommandations de bonnes pratiques¹²⁹ ; la mise en œuvre des procédures d'évaluation et d'accréditation des professionnels¹³⁰ ; la mise en œuvre des procédures de certification des établissements de santé¹³¹ ; et plus généralement la participation au développement de la qualité du système de santé.¹³²

La HAS est composée d'un Collège et de sept Commissions spécialisées dont quatre intéressent plus particulièrement la veille sanitaire dans la démarche qualité :

1) La Commission évaluation des actes professionnels: elle a pour mission d'émettre un avis sur la liste des actes, procédés, techniques et méthodes à visée diagnostique ou thérapeutique, et sur la prescription d'actes médicaux pouvant présenter un risque sérieux.

2) La Commission évaluation des stratégies de santé qui a pour vocation de proposer au Collège de la Haute Autorité de santé les décisions relatives à la validation et à la diffusion :

- de recommandations de bonne pratique et d'outils de mise en œuvre et de mesure de l'impact de ces recommandations (fiches de synthèse, référentiels d'évaluation des pratiques professionnelles, fiches d'information des patients et des usagers, indicateurs, etc.),
- de travaux d'évaluation de la qualité de la prise en charge sanitaire de la population, concernant en particulier les actions et programmes de santé publique.

3) La Commission certification des établissements de santé laquelle doit définir la procédure et délivrer les certifications des établissements de santé, publics et privé.

¹²⁶ Le texte du Code de la sécurité sociale est plus précis sans toutefois poser une articulation précise entre les différents organismes du secteur de la santé : « Pour l'accomplissement de ses missions, la Haute Autorité de santé travaille en liaison notamment avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, l'Institut national de veille sanitaire et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Elle peut mener toute action commune avec les organismes ayant compétence en matière de recherche dans le domaine de la santé » (art. L. 161-37 CSS, al. 2). De nombreux autres textes viennent préciser l'articulation entre ces organismes sur telle mission précise (ex. L. 161-39 CSS, consultation par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie sur des conditions de remboursement; al. 2 sur la fixation des orientations pour l'élaborations des recommandations par l'AFSSAPS ; al. 3 sur la transmission par les caisses d'assurance maladie et l'Institut des données de santé des informations nécessaires à sa mission, etc.).

¹²⁷ Lamy, Droit de la Santé, Certification, n°122-5

¹²⁸ « 1° Procéder à l'évaluation périodique du service attendu des produits, actes ou prestations de santé et du service qu'ils rendent, et contribuer par ses avis à l'élaboration des décisions relatives à l'inscription, au remboursement et à la prise en charge par l'assurance maladie des produits, actes ou prestations de santé ainsi qu'aux conditions particulières de prise en charge des soins dispensés aux personnes atteintes d'affections de longue durée. A cet effet, elle émet également un avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé et réalise ou valide des études d'évaluation des technologies de santé ».

¹²⁹ « 2° Elaborer les guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique, procéder à leur diffusion et contribuer à l'information des professionnels de santé et du public dans ces domaines, sans préjudice des mesures prises par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans le cadre de ses missions de sécurité sanitaire ».

¹³⁰ « 3° Etablir et mettre en oeuvre des procédures d'évaluation des pratiques professionnelles et d'accréditation des professionnels et des équipes médicales mentionnées à l'article L. 1414-3 du code de la santé publique ».

¹³¹ « 4° Etablir et mettre en oeuvre les procédures de certification des établissements de santé prévues aux articles L. 6113-3 et L. 6113-4 du code de la santé publique »

¹³² « 5° Participer au développement de l'évaluation de la qualité de la prise en charge sanitaire de la population par le système de santé. ».

4) La Commission qualité et diffusion de l'information médicale qui a pour rôle la favorisation de l'appropriation de la production de la HAS (guides de bon usage, recommandations de bonne pratique, référentiels) par une diffusion adaptée aux besoins des professionnels de santé mais aussi du grand public, dans une perspective d'amélioration des soins et des pratiques professionnelles.

Enfin, la Haute Autorité de santé publie une lettre d'information bimestrielle, dont la vocation est :

- d'expliquer les missions de l'institution et les enjeux qui les sous-tendent,
 - d'explicitier les raisons et les arguments qui ont présidé à la publication d'avis et de recommandations,
 - de montrer le rôle clé que joue la HAS dans le paysage sanitaire français, notamment à travers ses actions sur le terrain et ses relations avec les autres acteurs du soin,
 - de donner la parole à des professionnels ou des institutionnels impliqués dans la réalisation des travaux de la HAS,
- de sensibiliser ses publics cibles à des problématiques majeures de santé publique.

Déroulement de la procédure

Le texte le plus général est celui qui figure dans le Code de la Sécurité Sociale et qui détermine les missions de la HAS (Art L. 161-37 à L. 161-46). L'article L. 161-37 CSS établit le lien le plus net avec l'idée de signalement des EI (ou vocable approchant).

La HAS est notamment chargée de « d'établir et mettre en œuvre des procédures d'évaluation des pratiques professionnelles et d'accréditation des professionnels et des équipes médicales mentionnées à l'article L. 1414-3-3 du Code de la santé publique ».¹³³

L'article L. 1414-3-3 1° du CSP charge la HAS « de recueillir auprès des médecins ou des équipes médicales qui demandent à être accrédités les déclarations des événements considérés comme porteurs de risques médicaux (EPR) et de procéder à leur analyse ». Le lien entre la prise en compte des EPR et l'accréditation est évident : il faut les déclarer en vue de les analyser, l'analyse débouche sur la construction de référentiels qualité de soins et pratiques professionnelle¹³⁴. A l'aide de ces référentiels, il est procédé à l'évaluation pour accréditer ou non les médecins ou les équipes médicales.

Il faut reconnaître alors que le mode de prise en compte des EPR est un mécanisme du système d'évaluation (ou du moins un de ses éléments de base) qui pourrait toucher tous les acteurs: outre les médecins et équipes médicales, les infirmiers par le truchement de leur ordre national (Art L.4312-2. CSP « en coordination avec la HAS », l'ordre national « participe à la diffusion des règles de bonnes pratiques en soins infirmiers auprès des professionnels et organise l'évaluation de ces pratiques »), les masseurs-kinésithérapeutes par l'intermédiaire de leur conseil régional (Art L.4321-17. CSP « organise et participe à des actions d'évaluation des pratiques de ces professionnels, en liaison avec le conseil de l'ordre et avec la HAS ») tout comme les pédicures-podologues (Art. L. 4322-10 CSP le

¹³³ et « 4° Etablir et mettre en oeuvre les procédures de certification des établissements de santé prévues aux articles L. 6113-3 et L. 6113-4 du code de la santé publique » « Au titre de sa mission d'accréditation des médecins exerçant en établissements de santé, la Haute Autorité de santé est chargée :

1° De recueillir auprès des médecins ou des équipes médicales qui demandent à être accrédités les déclarations des événements considérés comme porteurs de risques médicaux et de procéder à leur analyse ;

2° D'élaborer avec les professionnels et les organismes concernés, selon des méthodes scientifiquement reconnues, ou de valider des référentiels de qualité des soins et des pratiques professionnelles fondés sur des critères multiples ;

3° De diffuser ces référentiels et de favoriser leur utilisation par tous moyens appropriés ;

4° D'organiser la procédure d'accréditation des médecins ou des équipes médicales au regard des référentiels de qualité des soins et des pratiques professionnelles ;

5° De veiller, par tout moyen approprié, à la validation des méthodes et à la cohérence des initiatives relatives à l'amélioration de la qualité dans le domaine de la prise en charge des patients. ».

¹³⁴ Les analyses devraient permettre d'élaborer « les guides de bon usage ou les recommandations de bonne pratique » de l'Art. L.161-37 CSS. Leur domaine d'application peut être plus étendu mais ces guides ou recommandations vont intégrer la gestion des EPR. En les suivants, les professionnels n'auront pas à craindre l'évaluation dans la procédure d'accréditation. Donc tout est lié.

conseil régional de l'ordre « organise des actions d'évaluation des pratiques professionnelles en liaison avec le conseil national de l'ordre et la HAS qui élabore ou valide les méthodes et les référentiels d'évaluation »).¹³⁵

Dans le cadre de la procédure d'accréditation, la HAS recueille « auprès des médecins ou des équipes médicales qui demandent à être accrédités les déclarations des événements considérés comme porteurs de risques médicaux » et procède à leur analyse (Art L. 1414-3-3 CSP). Les modalités d'application de ce texte sont précisées dans la partie réglementaire du CSP (Chapitre V : Accréditation de la qualité de la pratique professionnelle, Art. D. 4135-1 à D. 4135-9). La déclaration pèse sur les médecins qui veulent être accrédités ou qui sont déjà accrédités.

Dans un tel contexte, il est bien confirmé que les procédures concernant les événements indésirables, qualifiés ici EPR, concerne principalement les pratiques (ou les actes médicaux) et non les produits de santé en eux-mêmes. Pour autant, les produits ne sont pas exclus dans la mesure où les pratiques peuvent être associées à un acte. Ces procédures concernent les seuls professionnels de santé engagés dans cette démarche, mais les critères utilisés pour qualifier les EPR peuvent être reproduits dans d'autres procédures.

3) Remarques

On constate ici que le vocable a changé « l'événement porteur de risque » et non plus comme dans la loi « les événements considérés comme porteurs de risques médicaux » (s'agit-il d'un défaut de rédaction ou du jeu d'une qualification ?).

Il faut en déduire que les EPR appartiennent à la catégorie des EI, voire sont tous les EI sauf les EI graves mentionnés à l'article L. 1413-14 CSP. Il reste à la HAS à en définir la nature, les modalités de déclaration et d'analyse sous une réserve réglementaire.

Par ailleurs, les rapports entre la HAS et institut de veille sanitaire ne sont pas très clairs. Les textes génèrent une grande confusion dans la détermination des ces autorités administratives compétentes visées à l'article L. 1413-14 CSP. Il est prévu que les déclarations d'événements indésirables adressées à l'Agence de la biomédecine d'EI (Article R. 2142-21 du CSP) soient également transmises aux autres autorités dont la HAS et l'Afssaps.

Il existe donc en ce domaine une forte coordination entre les agences.

L'article D. 4135-4, fort mal rédigé, décrit le point de départ du circuit de la déclaration des EPR qui doivent être transmis auprès d'un organisme agréé à cet effet par la HAS et dont la liste doit être publiée par la HAS (Art D. 4135-6 CSP). Le médecin déclare soit directement à cet organisme, soit par l'intermédiaire d'une instance interne à l'établissement de santé. Les modalités précises de transmission doivent être définies par le collège de la HAS. L'organisme agréé chargé de recevoir les déclarations doit transmettre à la HAS « les données relatives aux événements porteurs de risques » et non les déclarations. En effet, ces organismes agréés ont en charge le traitement des déclarations dans le cadre de la procédure d'accréditation comme le montre bien l'article D. 4135-4 CSP qui détaille les missions.

Dans le but d'analyser les EPR, l'article L.4135-1 CSP dispose « Les médecins et les équipes médicales engagées dans la procédure d'accréditation ou accrédités transmettent à la HAS les informations nécessaires à l'analyse des événements médicaux indésirables ». Cette obligation de transmission portant sur l'analyse de ces événements médicaux indésirables se trompe de destinataire, est ambiguë dans la mesure où elle devrait être dirigée vers les organismes agréés. Sur un terrain plus général : il ressort deux circuits, celui des déclarations et celui de l'analyse. Et la difficulté consiste à déterminer s'ils opèrent ensemble et suivant les mêmes modalités.

¹³⁵ « Pour l'exercice de cette mission, le conseil régional a recours à des professionnels habilités à cet effet par la HAS. Les professionnels habilités procèdent à la demande des professionnels intéressés à des évaluations individuelles ou collectives des pratiques » (CSP, art. L. 4322-10, voir aussi CSP, art. L.4321-17.).

Parmi les principes fondateurs de la HAS, il y a celui de la transversalité ; nécessaire à la coordination des différents acteurs du système de veille et de vigilance sanitaire.

Les missions confiées à la HAS portent sur l'organisation des soins. Elle procède à des comparaisons de produits, de techniques, de pratiques professionnelles, de structures et d'organisation, etc., ce qui lui permet de proposer aux professionnels un panel d'outils d'amélioration de la qualité portant sur l'ensemble des soins.

En fonction des problématiques et des thèmes abordés, la HAS fait appel à l'expertise d'autres organismes de santé :

- des agences sanitaires : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), Institut national de veille sanitaire (InVs), etc., l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes),
- d'autres organismes scientifiques : Inserm, Institut national du cancer, etc.

C'est dans le cadre de ces collaborations que devraient être appliqués des principes de coordination afin d'éviter les risques d'approches divergentes sur les vigilances.

PARA II LES ORGANISMES INTERVENANT INDIRECTEMENT DANS LE SYSTEME DE VIGILANCE

Constat : un ensemble d'organes apparaît, dans l'ensemble du système de santé, en relation directe ou indirecte, verticale ou horizontale, avec les agences spécifiquement en charge des vigilances et plus généralement avec les événements indésirables liés aux produits de santé. Qu'ils soient ou non directement impliqués dans le recueil, le traitement ou l'analyse des manifestations indésirables, ces organes offre des pistes de réflexion dans l'interprétation qu'ils font de ces notions.

I Le Comité National de Santé Publique (CNSP)

1) Les sources

La loi du 1^{er} juillet 1998 précitée a institué, dans son article 1^{er}, devenu l'article L. 1413-1 du code de la santé publique, un comité national de la sécurité sanitaire. Ce comité est devenu par la loi du 9 août 2004¹³⁶ le comité national de santé publique.

2) Organisation du système

Le CNSP a pour mission (Art L. 1413-1CSP) :

1° de coordonner l'action des différents départements ministériels en matière de sécurité sanitaire et de prévention,

2° d'analyser les événements susceptibles d'affecter la santé de la population,

3° de contribuer à l'élaboration de la politique du Gouvernement dans les domaines de la sécurité sanitaire et de la prévention et d'en examiner les conditions de financement.

¹³⁶ Loi N° 2004-206 du 9 août 2004 art 2-VII.

Article 1411-4 du Code de la santé publique créant le Haut Conseil de la santé publique.

Décret n° 2006-1676 du 22 décembre 2006 relatif au Haut Conseil de la santé publique et modifiant le Code de la santé publique (dispositions réglementaires).

Décret n° 2006-1675 du 22 décembre 2006 relatif à la répartition des missions d'expertise du Conseil supérieur d'hygiène publique de France entre le Haut Conseil de la santé publique et les agences de sécurité sanitaire.

Décret n° 2006-1677 du 22 décembre 2006 relatif à la répartition des missions d'expertise du Conseil supérieur d'hygiène publique de France entre le Haut Conseil de la santé publique et les agences de sécurité sanitaire et modifiant le code général des collectivités territoriales, le code de la consommation et le Code de la santé publique (partie réglementaire),

Arrêté du 22 décembre 2006 portant création des commissions spécialisées composant le Haut Conseil de la santé publique,

Arrêté du 26 janvier 2007 portant nomination au Haut Conseil de la santé publique.

Présidé par le ministre de la santé, il se réunit deux fois par an sur convocation du ministre. Il est composé des groupes de travail au sein desquels sont présents les directeurs des agences. Il peut donc dans le cadre de sa mission déceler les éventuels recoupements de compétences entre les différentes agences de sécurité sanitaire en principe et les risques divergences ou de blocages que cela engendre (Art R. 1413-5 CSP).

En principe, le CNSP est chargé d'analyser les événements susceptibles d'affecter la santé de la population; de confronter les informations disponibles; et de s'assurer de la coordination des interventions des services de l'Etat et des établissements publics placés sous sa tutelle, notamment pour la gestion, le suivi et la communication des crises sanitaires.

Ce comité s'assure également de la coordination de la politique scientifique de l'InVs, de l'Afssaps, de l'Afssa et de l'Afsset. Il réunit les directeurs généraux de l'InVs et des trois agences de sécurité sanitaire, ainsi que les présidents de leur conseil scientifique.

Le rôle de coordination du CNSP résulte, en premier lieu, de sa composition. En effet, il fonctionne comme une instance interministérielle d'échanges, d'analyse et de concertation en associant, en tant que de besoin, les principales directions des ministères concernés (la direction des relations du travail, la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, la direction générale de l'alimentation, la direction de l'eau, la direction des pollutions et de la prévention des risques, la direction générale de la santé et la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins) et l'ensemble des établissements publics nationaux intervenant dans le champ de la sécurité sanitaire et de la santé publique.

La démarche de coordination du CNSP, au travers de son activité, est de constituer un fonds méthodologique commun aux différentes parties sur l'analyse et la gestion des risques sanitaires.

Des commissions de travail ont été constituées au sein du CNSP pour faire avancer la réflexion sur les sujets suivants :

- la sécurité sanitaire,
- Maladies chroniques et incapacités,
- prévention et déterminants de santé,

- évaluation stratégie et prospective.

Ces réunions ont pour but d'assurer la coordination interministérielle de la politique scientifique et technique des agences, dans le domaine de la sécurité sanitaire; mais cette forme de coordination ne s'apparente pas à une fonction de tutelle.

La question des événements indésirables liés aux produits de santé est abordée dans la commission sur la sécurité sanitaire.

Celle ci compte 30 personnalités qualifiées et 7 membres de droit (InVs, Inpes, Afssa, Afsset, Afssaps, ABM, Irsn). Elle évalue les principaux risques pouvant menacer la santé de la population et évalue les stratégies de gestion de ces risques.

Elle comprend trois sections: risques liés aux maladies transmissibles, risques liés à l'environnement, risques liés au système de soins, aux produits de santé et aux pratiques visant à agir sur la santé des individus. C'est cette dernière qui aborde la question des manifestations indésirables liées aux produits et aux actes.

Elle comprend le groupe de travail pour l'enseignement de la prévention de l'iatrogénie. En outre, des comités techniques permanents sont rattachés à cette commission: celui sur les infections nosocomiales et les infections liées aux soins.

En marge du CNSP proprement dit, le directeur général de la santé réunit régulièrement les directeurs des agences de sécurité sanitaire pour examiner les alertes et assurer une articulation des agences, entre elles et avec la DGS, pour une réponse la plus pertinente possible aux situations d'alerte et de crise potentielle. Ces réunions permettent d'ailleurs de faire des propositions de sujets à mettre à l'ordre du jour.

3) Remarques

Le CNSP se présente comme la structure la plus adaptée à la coordination entre les agences. Il est en mesure d'avoir une vision générale du fonctionnement des agences et des risques d'interférences entre elles. Toutefois, les missions qu'il poursuit restent des missions d'expertises générales sur l'application des politiques de santé. Elles concernent les différentes agences. Il existe indéniablement des domaines d'intérêt commun entre les agences de sécurité sanitaire. Une réflexion approfondie devrait être engagée, notamment avec l'Afssa, l'Afssaps et l'InVs pour traiter de sujets intervenant en aval de la mise sur le marché des médicaments, et plus largement des produits de santé. Mais le comité ne représente pas, en l'état actuel, une structure de coordination des procédures d'alerte et de signalement des événements indésirables. Il conviendrait de s'engager dans cette démarche.

II L'Institut National de protection de la Santé (INPES)

Constat : Essentiellement tournée vers la communication et l'information, cette agence est un relais important des politiques de prévention et de sécurité en matière de santé; elle se présente comme un élément support des vigilances dans une perspective de coordination.

1) Les sources

La loi du 4 mars 2002 (Art L.1417-1 et R. 1417-1 CSP)¹³⁷ crée un Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES).

2) Organisation du système

Il a pour mission :

- 1° De mettre en œuvre, pour le compte de l'Etat et de ses établissements publics, les programmes de santé publique prévus par l'article L. 1411-6 CSP,
- 2° D'exercer une fonction d'expertise et de conseil en matière de prévention et de promotion de la santé,
- 3° D'assurer le développement de l'éducation pour la santé sur l'ensemble du territoire,
- 4° De participer, à la demande du ministre chargé de la santé, à la gestion des situations urgentes ou exceptionnelles ayant des conséquences sanitaires collectives, notamment en participant à la diffusion de messages sanitaires en situation d'urgence,
- 5° D'établir les programmes de formation à l'éducation à la santé, selon des modalités définies par décret. Cet établissement est placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé et concourt à la politique de santé publique. L'institut apporte son concours à la mise en œuvre des programmes régionaux de l'Etat.

¹³⁷ De Forges J.M. la prévention dans la loi du 4 mars 2002 : organisation ou politique ? RDSS 2002, 745, Truchet D. la loi du 4 mars 2002 et la prévention ; une double lecture, LPA19 juin 2002, p 43, London C. santé et environnement: des approches complémentaires ?, LPA, mars 2001, p.4.

Il dispose, au regard de l'article L. 1417-5 CSP, de pouvoirs très larges pour exercer ses missions. Il :

1° Constitue un réseau national documentaire spécialisé sur les théories et pratiques relatives aux domaines de la prévention et de la promotion de la santé, ouvert au grand public, aux associations et aux professionnels, et met à leur disposition des supports d'information, des outils pédagogiques et méthodologiques d'éducation pour la santé),

2° Etablit, en lien avec les professionnels concernés, les critères de qualité pour les actions, les outils pédagogiques et les formations d'éducation thérapeutique et d'éducation pour la santé, développe, valide et diffuse les référentiels de bonnes pratiques dans ces domaines,

3° Emet un avis à la demande du ministre chargé de la santé, ou des ministres concernés, sur tout outil et programme de prévention et de promotion de la santé,

4° Conçoit et produit les différents supports des programmes nationaux de prévention, d'éducation thérapeutique et d'éducation pour la santé, notamment les documents d'information, outils pédagogiques et campagnes de communication,

5° Identifie, soutient, effectue ou participe à des formations, études, recherches et évaluations en rapport avec ses missions,

6° Participe à l'action européenne et internationale de la France, notamment au sein des organismes et réseaux internationaux chargés de développer l'éducation thérapeutique, l'éducation pour la santé, la prévention et la promotion de la santé.

Pour l'exercice de ses missions l'institut peut intervenir auprès des professionnels de santé et favoriser ainsi une amélioration de la connaissance des systèmes de vigilances.

3) Remarques

Dans le cadre des vigilances sanitaires, il devrait pouvoir être un vecteur de l'information sur les techniques de signalement et sur les opérations de coordination. Son activité devrait permettre de garantir la diffusion d'une information coordonnée à l'ensemble des acteurs du système de santé.

III L'Office National d'Indemnisation des Accidents médicaux et infections nosocomiales (ONIAM¹³⁸)

Constat : chargé de l'indemnisation au titre de la solidarité nationale, l'ONIAM apprécie les critères qualitatifs des événements indésirables susceptibles d'être qualifiés d'accidents médicaux. Ces interprétations et celles résultant des expertises permettent d'avoir des éléments d'analyse sur les notions d'imputabilité scientifique et de causalité juridique.

1) Les sources

L'ONIAM a été créée par la loi du 4 mars 2002.

2) Organisation du système

L'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales est un établissement public à caractère administratif de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Il est chargé de l'indemnisation au titre de la solidarité nationale, dans les conditions définies au II de l'article L. 1142-1, à l'article L. 1142-1-1 et à l'article L. 1142-17 CSP, des dommages occasionnés par la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène ou d'une

¹³⁸ Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Loi n° 2002-1577 du 30 décembre 2002 relative à la responsabilité civile médicale.

Décret 2005-1768 du 30 décembre 2005 relatif aux nouvelles missions confiées à l'office national des accidents médicaux des affections iatrogènes et infections nosocomiales par la loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et modifiant le code de la santé publique.

infection nosocomiale ainsi que des indemnités qui lui incombent, le cas échéant, en application des articles L. 1142-15 et L. 1142-18 CSP.....(Art L.1142-22 CSP).

Les Commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (CRCI) ont été créées par un décret du 3 mai 2002 en application des articles L. 1142-6 et L. 1143-1 du code de la santé publique.

Elles ont pour mission de favoriser la résolution des conflits par la conciliation et de permettre l'indemnisation des victimes d'accidents médicaux dont le préjudice présente un degré de gravité supérieur à un seuil fixé par le décret du 4 avril 2003.

Qu'il y ait faute ou absence de faute, toutes les victimes d'un accident médical grave, qu'il ait pour origine un acte de prévention, un acte de diagnostic ou un acte thérapeutique, peuvent bénéficier de ce dispositif à condition que l'acte en question ait été réalisé à compter du 5 septembre 2001.

L'ONIAM a une double mission : permettre l'organisation effective du dispositif de règlement amiable des accidents médicaux prévu par la loi et indemniser les victimes d'aléas thérapeutiques, autrement dit, les victimes d'accidents médicaux pour lesquels aucune faute n'a été rapportée. Dans le domaine de compétences de la mission d'information, son rôle est d'intervenir lorsque l'incident relevant de l'utilisation d'un produit de santé résulte d'une cause autre que sa défaillance .

3) Remarques

L'ONIAM n'est pas un organe de signalement et de vigilance mais il intervient directement dans la qualification des manifestations indésirables au cours de son analyse.

Il faut noter, au regard de l'article L. 1413-14 CSP, que l'infection nosocomiale est présentée comme un événement indésirable. De ce fait, survient encore dans l'analyse textuelle une difficulté de qualification source de difficulté dans la détermination des circuits à emprunter. Il joue un rôle non négligeable dans le contentieux relatif à la responsabilité du fait d'un produit ou d'un acte dans la mesure où il va devoir se prononcer sur l'existence de la manifestation indésirable, sur la qualification du préjudice et sur l'existence ou non d'une faute ou d'un vice sur le produit.

Il n'est donc pas exclu que les critères d'évaluation de la manifestation indésirable ne soient pas exactement identiques à ceux retenus dans les procédures de vigilance. La question de la coordination peut évidemment se poser. Elle se posera lorsque l'ONIAM sera tenu de se prononcer sur les critères de reconnaissance d'un effet indésirable lié au produit de santé. Il est possible, dans ce cas, que l'ONIAM reconnaisse l'existence d'un effet indésirable alors même que l'imputabilité du produit n'a pas été démontrée, ce en vue d'indemniser le préjudice supporté. Dans le même contexte, il est possible que le juge déclare que l'effet indésirable n'étant pas la cause directe du dommage subi par le patient, l'indemnisation est exclue. Enfin toujours dans la même situation il est possible que l'Afssaps quant à elle déclare que l'effet indésirable au regard des critères d'imputabilité scientifique qu'elle retient, ce qui lui permettra de prendre une mesure de police sanitaire dans l'intérêt général de la santé publique.

Ces risques de divergences sont essentiellement liés d'une part aux difficultés d'analyse du critère d'imputabilité et d'autre part aux finalités de chacune de ces procédures qu'il convient de respecter.

Il conviendrait de clarifier ce critère d'imputabilité et d'affirmer clairement la possibilité d'obtenir des solutions différentes à l'occasion d'une même manifestation indésirable dans la mesure où les procédures poursuivent des objectifs distincts.

IV La Direction de l'Hospitalisation et des Soins (DHOS)¹³⁹:

Constat : La DHOS n'intervient pas directement sur les événements indésirables liés aux produits de santé mais indirectement dans l'approche de l'amélioration de la qualité des soins dans les

¹³⁹ Décret n° 2000-685 du 21 juillet 2000 relatif à l'organisation de l'administration centrale du ministère de l'emploi et de la solidarité et aux attributions de certains de ses services.

établissements de santé. La prise en considération de ces manifestations comme facteurs de risques dans le cadre de la gestion des risques devraient être un point de rapprochement. Toutefois les questions de transversalité restent encore très faibles entre la DHOS, les ARH et les agences de sécurité sanitaire.

1) Les sources

La DHOS apparaît en 2000, elle est issue de l'ancienne direction des Hôpitaux, et exerce une mission générale d'organisation de l'offre de soins à la fois en ville et en établissement.

2) Organisation du système

Elle est compétente à l'égard de l'ensemble des établissements de santé : les établissements publics, les établissements privés non lucratifs participant ou non au service public hospitalier, les établissements privés lucratifs. La DHOS doit assurer la prise en charge globale du malade, elle suscite donc la complémentarité des différentes structures et des professionnels de santé, notamment par la création de réseaux et de filières de soins. Elle suit la mise en œuvre de la procédure d'accréditation, conçoit, met en œuvre et assure le suivi de la politique de tarification, de régulation financière et de certification des établissements de santé. Enfin, elle élabore les règles relatives à la fonction publique hospitalière et aux praticiens du secteur hospitalier.

Elle assure la mise en œuvre des règles de sécurité sanitaire dans les établissements de santé, publics et privés, d'accréditation et de respect des normes.

Sur ce champ elle intervient sur les événements indésirables liés aux produits de santé mais également aux actes.

La DHOS travaille en liaison étroite avec la DGS, la DGAS, la DSS, la DREES, la DAEI ainsi qu'avec les autres directions et services.

Elle travaille également avec les agences d'évaluation, de sécurité et de veille sanitaire notamment l'Afssaps, l'InVs, l'EFS, l'Anaes, l'EFG. Dans l'organisation de ces coopérations la question des critères.

Elle anime et coordonne l'action des agences régionales de l'hospitalisation (ARH).

Les 26 Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH)¹⁴⁰ ont été créées par l'ordonnance du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée. Leurs attributions portent sur l'organisation de l'hospitalisation publique et privée, avec, en particulier, l'élaboration des schémas régionaux de l'organisation sanitaire (SROS). Les ARH ont le pouvoir de suspendre ou de retirer des autorisations d'activité, ou d'en modifier le contenu. Leur pouvoir porte également sur la répartition des enveloppes financières régionales entre les établissements publics et privés, en tenant compte de l'activité de chacun et des objectifs négociés chaque année avec eux. L'ordonnance de simplification administrative du 4 septembre 2003 renforce le rôle des ARH et de leur directeur en leur transférant des compétences jusque là détenues par le ministre de la Santé ou le préfet (sécurité sanitaire des établissements de santé, pouvoir de suspendre en cas d'urgence ou de danger grave le droit d'exercice des médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens y exerçant...).

Elles sont en mesure, du fait de leurs missions, d'exercer une mission de surveillance des risques de santé.

3) Remarques

L'activité des ARH devrait les conduire à intervenir dans le cadre de la veille. Or, l'activité de veille des établissements de santé sous l'égide de la DHOS et des ARH suppose, en matière de pratiques

¹⁴⁰ Décret n° 96-1039 du 29 novembre 1996 relatif aux agences régionales de l'hospitalisation fixant la convention constitutive type de ces agences et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).

impliquant un acte, une collaboration avec les institutions en charge du traitement des événements indésirables pouvant survenir. Cette collaboration devrait conduire à utiliser des critères et un langage commun pour toutes les qualifications dommageables repérées. Mais il faut constater qu'il n'existe pas de transversalité des mesures dans les textes sur la mise en œuvre des procédures et sur les conséquences en cas de survenances de risques graves. La transversalité est donc laissée à l'initiative des acteurs et, sur ce plan, elle est encore extrêmement faible. Les enquêtes et entretiens laissent apparaître que les missions ont un caractère très cloisonné.

Conclusion :

L'éclairage sur le rôle et la compétence des acteurs ne permet pas d'identifier clairement les circuits de vigilance. En effet, les circuits se croisent et la complexité générale s'accroît par la multiplicité des procédures. Dans ce contexte, il est difficile de déterminer quelles sont les procédures à mettre en œuvre lorsque survient une manifestation indésirable. Les organes susceptibles d'organiser une cohésion tels que le CNPS en matière de surveillance générale et l'INPES en matière de formation n'ont pas de mission spécifique de coordination des vigilances.

Il revient donc aux acteurs de choisir les circuits à emprunter. Ils doivent, en cas de survenance d'une manifestation indésirable, procéder à son identification et à sa qualification au regard des critères propres à chaque circuit.

Cette construction à la fois extrêmement cloisonnée, mais également enchevêtrée, est source de multiples difficultés dans l'organisation pratique des vigilances.

SECTION II LES DIFFICULTES DE MISE EN ŒUVRE DES VIGILANCES

Constat : Le descriptif de l'ensemble des organismes en charge directement ou indirectement de détecter, veiller, surveiller et contrôler les événements indésirables laisse apparaître un système d'une extrême complexité et d'une importante opacité tant pour les acteurs eux-mêmes que pour les patients.

Les résultats des analyses textuelles font ressortir un ensemble de difficultés qui peuvent être regroupées en deux problématiques majeures, la multiplicité des circuits de signalement et l'absence de transversalité des circuits, qui avoir pour effet une sur ou sous notification des événements ou effets indésirables.

Il apparaît, au travers d'un tableau de l'ensemble du système en annexe du rapport, une multiplicité des circuits qui peut conduire au signalement multiple du même événement indésirable (PARA I).

Par ailleurs, l'imprécision de la notion de gestion des risques et de vigilance peut nuire à l'harmonisation des critères de signalement (PARA II).

Enfin, au travers des études textuelles, des enquêtes et entretiens, ressort une absence de transversalité de l'information qui ressort nettement de la lecture du tableau général des vigilances¹⁴¹ (PARA III).

PARA I MULTIPLICITE DES CIRCUITS DE SIGNALEMENT

Constat : L'étude des différents organes des procédures de vigilance a permis de mettre en avant des procédures très détaillées, techniques et complexes visant à l'encadrement de l'utilisation des produits ou des pratiques à risques susceptibles de générer des risques pour la santé humaine. Ces organes jouent un rôle dans la surveillance et le traitement des événements et effets indésirables survenant dans des domaines spécifiques.

¹⁴¹ Tableau en annexe 13.

Le descriptif des organes en charge d'une procédure de contrôle ou de surveillance ne prétend pas à l'exhaustivité. Il a été volontairement limité aux organismes principaux. Au sein même des procédures sont apparues des difficultés de mise en œuvre liées notamment au choix de la procédure à déclencher, sont notamment apparues des difficultés de coordination des procédures dès lors qu'un événement relève de plusieurs procédures.

Par ailleurs, la répartition des compétences entre les autorités nationales et communautaires comme la répartition des pouvoirs entre les autorités nationales ne sont pas claires.

La multiplicité des autorités, la multiplicité des degrés de contrôle complique le circuit de l'information et son traitement. Ce manque de lisibilité implique la nécessité de procéder à une typographie. Un tableau reprenant la réglementation des vigilances a été élaboré. Il a été construit sur la base de l'analyse textuelle et fait état de circuits en plaçant l'Afssaps au cœur du système.

Les textes ne donnent pas une vision claire de l'ensemble des procédures à mettre en œuvre et des conditions de cumul des actions. Les hypothèses de cumul peuvent survenir soit parce que la manifestation indésirable provient d'une pratique médicale et d'un produit de santé (1), soit parce que la manifestation provient d'un produit relevant de plusieurs catégories (2).

I Cumul des procédures relatives aux pratiques médicales et aux produits de santé

Lorsque la manifestation indésirable est liée à une pratique et à un produit de santé, il est prévu un double signalement à l'autorité administrative compétente et à l'Afssaps. L'article L 1443-14 CSP dispose que « Tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration à l'autorité administrative compétente. Ces dispositions s'entendent sans préjudice de la déclaration à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé des événements indésirables liés à un produit mentionné à l'article L. 5311-1 CSP ». Toutefois, les conditions et modalités de cumul de ces actions ne sont pas très claires, ce qui peut conduire à des errances en matière de respect des règles de signalement.

Les textes ne précisent pas clairement quelles sont ces autorités compétentes pour recevoir les déclarations d'événements indésirables et dans quelles procédures ces déclarations s'inscrivent. Le texte ne procède pas par renvoi qui permettrait de savoir quelles sont les procédures visées. Mais il s'agit des autorités compétentes relevées ci dessus, le CLIN pour les infections nosocomiales, la HAS, l'InVs, la DGS en fonction de la gravité de l'évènement.

La mise en œuvre du texte nécessite donc au préalable de déterminer quelle est la nature de l'évènement afin de préciser quelles sont les autorités en charge du recueil de la déclaration, étant entendu que le même évènement peut vraisemblablement entrer dans plusieurs catégories. L'analyse des textes laisse apparaître un risque de croisement ou de multiplication des déclarations, certes dans des objectifs différents, mais portant sur le même évènement, ce qui peut provoquer une sous notification ou mauvaise orientation.

Les données recueillies sur un même évènement peuvent être mobilisées dans plusieurs systèmes conduisant à des mesures variées en fonction des objectifs recherchés de prévention, d'information ou de police sanitaire, mais aussi à des mesures divergentes voire contradictoires.

L'analyse des textes fait nettement ressortir que le circuit des vigilances est conçu de manière verticale. Les interactions horizontales entre les autorités ne sont pas mentionnées dans les textes et ne permettent pas une transversalité des informations et des contrôles. Cette verticalité de la procédure, qui assure la remontée des informations sur les effets indésirables en vue de l'adoption de mesures correctrices, apparaît très clairement dans le tableau de présentation des vigilances. Il faut constater un cas dans lequel la communication horizontale est prévue. Il s'agit de l'information donnée par la cellule de réactovigilance à la cellule de biovigilance (Art R 5222-15 CSP). Mais il n'existe pas de dispositions générales garantissant la transmission horizontale de l'ensemble des effets indésirables entre les diverses vigilances. Cette communication peut néanmoins ressortir concrètement de l'activité

de la cellule de coordination des vigilances de l'Afssaps. Il n'existe pas non plus de texte permettant la communication transversale entre les différents acteurs.

II Cumul des procédures relatives aux produits de santé

Le choix de la procédure adéquate est une condition de l'efficacité de la procédure. Elle suppose au préalable que le produit soit clairement identifié dans une catégorie afin de déterminer la procédure à mettre en œuvre.

Lorsque l'évènement ou l'effet indésirable est lié à un produit particulier, clairement identifiable, la question ne se pose pas. Seule la procédure de vigilance en cause doit être mobilisée et il convient dans ce cas de s'en référer strictement au texte. Ainsi en va-t-il de toutes les vigilances sanitaires (pharmacovigilance, hémovigilance, biovigilance, réactovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance).

En revanche, lorsque le produit n'est pas clairement identifiable (qualification du produit frontière) ou lorsque le produit relève de plusieurs catégories de produits (produit complexe constitué de plusieurs éléments), la question peut se poser de savoir quelle vigilance ou quel cumul est envisageable.

Les textes sont muets sur le sujet et il revient aux personnes en charge du signalement de procéder à une interprétation du dispositif légal afin de déterminer quelle est la procédure à suivre. Or, il ressort des enquêtes et entretiens auprès des différents acteurs, et notamment des établissements, une méconnaissance du système de surveillance dans son intégralité. Il apparaît, de plus, un cloisonnement interne entre les vigilances sanitaires et les procédures de gestion des risques, spécifique à chaque établissement.

- Risques de multiplicité liée aux difficultés de qualification du produit.

La notion de produit de santé est floue et ne donne pas lieu à une réglementation harmonisée. Chaque catégorie de produit est soumise à une réglementation spécifique notamment en matière de surveillance et de vigilance.

Les systèmes de vigilance, tels qu'ils sont prévus par les textes, permettent de couvrir la plupart des produits. Toutefois, les difficultés de qualification et l'acceptation très large de la notion de produit de santé peuvent engendrer des incertitudes sur le système à mobiliser et la procédure à suivre. Il peut alors y avoir une mauvaise orientation de la procédure, voire un cumul de procédure sur le même fondement.

Ainsi, lorsque certains produits ne sont pas directement de la compétence de l'Afssaps, notamment les compléments alimentaires ou les produits à allégation de santé qui peuvent présenter des risques pour la santé publique, le service de contrôle de l'Afssaps peut intervenir alors que les systèmes en charge de la surveillance de ces produits peuvent être également sollicités.

En effet, le directeur général de l'Afssaps peut requalifier un produit de santé en un médicament s'il en a les caractéristiques afin d'interdire la circulation d'un produit dangereux pour la santé publique sans avoir son AMM.

Par ailleurs, en dépit de la précision des définitions, il est possible que surviennent des difficultés de qualification du produit en raison du caractère innovant du produit. Cette difficulté peut survenir pour tous les produits de santé, notamment pour la requalification en un médicament d'un produit cosmétique, d'un complément alimentaire et ou produit à allégation de santé.

La survenance d'un évènement indésirable peut conduire à un signalement dans le cadre d'une vigilance qui semble adaptée mais qui, à l'analyse, nécessitera une requalification du produit et une réorientation de la procédure vers une autre vigilance. Les procédures de qualification et de requalification des produits ne sont pas précisées par les textes. Seules apparaissent les conditions de qualification de l'effet indésirable dans chaque procédure. Les textes n'apportent pas de précision sur ce point dans le descriptif spécifique de mise en œuvre de chaque procédure. Ils ne font pas davantage

état d'une procédure générale entre les vigilances organisant les modalités de qualification des produits et les conditions de requalification.

Cette imprécision soulève de nombreuses difficultés. Il est possible que le même évènement indésirable, engendré par un produit dont la qualification est discutable, soit déclaré dans plusieurs systèmes différents par un ou plusieurs déclarants distincts.

En ce cas, pourraient survenir des divergences d'interprétation entre les organismes sur la qualification de l'évènement (grave ou non grave) et sur les mesures à adopter en conséquence (déclenchement d'un avis, d'une recommandation, d'une alerte, d'un retrait ...). En l'absence de disposition textuelle, les modalités d'analyse transversales relèvent de la pratique des acteurs.

Il ressort des enquêtes une divergence d'interprétation d'un même évènement d'un établissement à un autre en raison des méthodes spécifiques d'analyse de la gestion des risques et des vigilances. Il est fait état de barèmes de qualification des évènements fondés sur des critères distincts élaborés par chaque structure.

- Risques de multiplicité liés à la qualification du produit complexe :

Les textes ne mentionnent pas quelles sont les règles à adopter lorsque le produit relève de plusieurs catégories.

En principe, le produit ne relève que d'une seule catégorie, et, lorsqu'un doute survient quant à la qualification du produit ; il convient, en application de la directive de 2004, de privilégier la qualification en médicament. Toutefois, dans certains cas particuliers, le produit complexe composé de plusieurs éléments est susceptible de relever de plusieurs vigilances. Cette difficulté peut survenir notamment dans le cadre des produits dérivés du sang ou encore dans le cadre des produits médicamenteux composés d'un matériel médical.

La complexité du produit peut soulever des difficultés d'identification de l'origine de l'évènement indésirable survenu et conséquemment de la vigilance à mobiliser. Parfois même, la manifestation indésirable trouve sa cause dans plusieurs éléments du produit.

Les textes ne prévoient pas de procédure spécifique de coordination des vigilances qui pourraient permettre de résoudre ces difficultés, si ce n'est de considérer que le produit est un médicament et de le soumettre aux procédures de pharmacovigilance. En pratique, la cellule de coordination des vigilances intervient dans ce type de difficultés.

PARA II L'IMPRECISION DES NOTIONS DE GESTION DES RISQUES, VEILLE SANITAIRE, VIGILANCE

Constat : Les notions de gestion des risques, de veille sanitaire ou de vigilance ne sont pas définies par les textes. Les critères de déclenchement de ces procédures ne sont pas clairement mentionnés mais laissés à l'appréciation des acteurs. Seules sont mentionnées les obligations de déclarer ou signaler les évènements indésirables sans donner de précision sur les éléments permettant de repérer et d'identifier les manifestations indésirables à déclarer.

Les études textuelles laissent apparaître certaines imprécisions dans la mise en œuvre des procédures. Ces imprécisions apparaissent sur la personne en charge du signalement (I) sur l'objet même du signalement (II) et enfin sur les critères de déclenchement de la procédure (III).

I Concernant la personne chargée du signalement

Les textes manquent de clarté et de cohérence. Il convient de remarquer qu'ils emploient des formulations variées pour identifier les personnes chargées de signaler et déclarer. Ces distinctions sur l'identité des déclarants et signalants apparaissent dans le glossaire en annexe. Tantôt sont mentionnées les différentes catégories de professionnels de santé (médecins, chirurgiens dentistes, sage femme, pharmacien en pharmacovigilance) tantôt sont mentionnés tous les professionnels de

santé (en biovigilance) tantôt sont mentionnées toutes les personnes y compris les tiers (en matériovigilance). Toute la difficulté consiste à déterminer clairement le périmètre envisagé dans chaque cas.

Par ailleurs, lorsque le texte donne une liste, la question se pose de savoir si elle a un caractère exhaustif ou non. Cette difficulté peut apparaître, par exemple, en pharmacovigilance où ne sont pas citées les infirmières dans la liste des professionnels en charge de la déclaration. Cette exclusion peut poser des problèmes dans la mesure où ce sont les personnes les plus en relation avec le patient donc les plus susceptibles de recueillir et transmettre les effets et événements indésirables aux personnes en charge des vigilances dans l'établissement concerné.

Lorsque le texte fait référence à tout professionnel de santé; la question se pose de savoir qui est concerné dans la mesure où la notion de professionnel de santé n'est pas définie par les textes. En conséquence, faut-il considérer que les aides soignants sont des professionnels de santé susceptibles de provoquer une déclaration et quel type de déclaration. De même, les textes ne précisent pas quels professionnels composent l'équipe médicale et quelle personne de l'équipe peut procéder au signalement. Ainsi, un médecin d'une équipe peut-il signaler une manifestation survenue dans la pratique d'un autre membre de l'équipe. Dans le cadre de l'équipe de soins, une infirmière peut-elle procéder au signalement d'une manifestation indésirable survenue dans la pratique du médecin membre de l'équipe. Ces questions ne devraient pas surgir, selon la HAS, dans la mesure où les textes précisent que l'équipe médicale est composée de médecins exclusivement. Toutefois, cette précision ne vaut que pour les procédures d'accréditation, elle n'est pas automatiquement transposable aux autres procédures. L'imprécision est source de difficultés. Elle peut engendrer des problèmes de coordination au sein des équipes. Mais les professionnels mentionnés engagent en effet leur responsabilité en cas de défaut de déclaration.

II Concernant l'objet du signalement

Les textes prévoient le signalement, la notification ou la déclaration des événements ou effets indésirables sans préciser nettement le contenu de ces notions. L'emploi des termes manque de précision et parfois même peut constituer une incohérence au regard de l'organisation du circuit même des vigilances.

A l'analyse des textes, il ressort que la notification est l'information sous forme écrite et formalisée de la survenance d'une manifestation indésirable.

Le signalement est une information sans intervention ni analyse du signalant. Celui-ci se contente de rapporter une situation à un organe compétent en charge de l'analyse de la situation et de sa qualification. Le signalant a une simple obligation d'information de la survenance d'une manifestation indésirable.

Enfin, la déclaration est la notification formelle auprès des autorités de santé de l'existence d'une manifestation indésirable après appréciation par le déclarant.

Les textes relatifs aux vigilances sanitaires emploient indifféremment ces expressions, alors même qu'au fond ils attribuent aux différents acteurs des missions spécifiques chargées de conséquences juridiques particulières. En effet, il apparaît dans les textes une distinction entre les acteurs simplement chargés d'informer sur l'existence d'un effet indésirable et ceux chargés de qualifier l'effet indésirable et de le traiter quel que soit le terme utilisé pour définir leurs obligations. Ainsi, les premiers sont en principe les professionnels de santé entendus au sens large et les patients ou usagers du système de santé. Les seconds sont les correspondants locaux des vigilances, les CRPV, les industriels. Ces distinctions apparaissent dans le tableau général des vigilances et dans le glossaire présenté en annexe. En pratique, certaines vigilances ont intégré dans leur mode de fonctionnement ces distinctions. Ainsi en matériovigilance, en hémovigilance ou biovigilance les guides de procédures mentionnent clairement ces définitions.

Mais, il convient de remarquer que le législateur, non seulement utilise les termes de manière indifférenciée, mais même les utilise à mauvais escient. Les formules sont parfois inversées par rapport au contenu des missions octroyées aux acteurs. Ainsi en va-t-il de la notification aux CRPV

des effets indésirables liés aux produits de santé. Il est prévu, dans ce cas, une déclaration par les professionnels de santé et un simple signalement par les CRPV à l'Afssaps. Or, il apparaît en réalité que le professionnel de santé se limite à informer le centre de l'existence d'une manifestation, la qualification et l'interprétation relevant du pouvoir du CRPV. Cette formulation soulève des difficultés et l'on constate d'un CRPV à une autre des approches très différentes sur l'interprétation de ces notions.

Il serait souhaitable que les textes soient révisés en ce sens ou, à défaut, que des précisions soient données sur le sens à leur donner par les acteurs.

III Concernant les critères de déclenchement de la procédure

L'analyse des textes laisse apparaître une importante difficulté sur les critères de déclenchement de la procédure. Tantôt sont visés les incidents et événements indésirables, ce qui est le cas en hémovigilance ou en matériovigilance, tantôt les effets indésirables, ce qui est le cas en pharmacovigilance. Très clairement, dans la pratique il apparaît, d'un circuit à un autre, des définitions nouvelles des mêmes concepts, distinctions qui apparaissent dans le glossaire en annexe.

Dans les textes, les définitions de ces notions restent vagues, voire inexistantes. Certaines notions ne sont pas définies laissant libre les acteurs de déterminer leur contenu. Tel est le cas notamment de la notion de gestion des risques ou encore de vigilance.

D'autres sont définies mais diversement d'un circuit à un autre. Il en va ainsi notamment des notions de notification, signalement, déclaration ou encore des notions de fréquence ou de gravité.

L'imprécision et l'absence de définition de ces notions sont source d'insécurité juridique dans la mesure où les acteurs peuvent être conduits à interpréter et traiter différemment la même situation indésirable.

Par ailleurs, les divergences entre circuits peuvent soulever des problèmes de coopération ou de coordination entre les acteurs dans le traitement des effets indésirables.

Au sein des vigilances sanitaires, placées sous le contrôle de l'Afssaps, les textes n'organisent pas toujours une communication d'une vigilance à une autre des événements indésirables déclarés. Le législateur n'impose cette obligation d'information que dans le cas de l'hémovigilance. Dans toutes les autres cellules de vigilance, l'évènement suit une circulation verticale mais il n'est pas prévu de communication horizontale entre les différentes cellules. En pratique, la coordination des vigilances organisée par l'agence corrige cette carence.

PARA III FAIBLE TRANSVERSALITE DES INFORMATIONS ENTRE LES SYSTEMES DE VIGILANCE

Constat : Il n'existe pas de transversalité générale entre les différentes vigilances liées aux produits de santé.

Les textes organisant le fonctionnement des différents systèmes ne prévoient pas la mise en place systématique de procédures de coordination centralisées entre les différents systèmes de vigilance ou de veille sanitaire ou de surveillance (InVs, DGS, HAS, Afssaps). Ils ne prévoient pas d'organe centralisateur ayant pour fonction de garantir la transmission et la répartition des informations entre les différents acteurs des circuits.

Il existe seulement un organe, le CNPS, chargé d'expertiser les risques, mais il ne s'agit pas d'un organe fonctionnel permettant la mise en place d'un système de coopération.

Apparaît alors un système éclaté au sein duquel des groupes de coordination sont prévus au cas par cas entre certains acteurs.

Qui plus est, il y a un manque de lisibilité des relations de tutelle. C'est une critique récurrente du dispositif des agences de sécurité sanitaire. Il s'explique essentiellement par le nombre important d'acteurs concernés (directions techniques, générales et direction du budget), accentué dans les cas de cotutelles.

Il convient toutefois de noter que la DGS s'oriente vers une organisation plus unifiée de son action en direction des agences de sécurité sanitaire. Depuis février 2006, la DGS assure désormais seule la tutelle des agences sanitaires. Ce mouvement devrait conduire à une rationalisation du système mais la réorganisation des champs de compétence de la DGS ne modifie pas la question de l'absence de transversalité et de coordination des acteurs.

Conclusion :

Ce constat effectué à l'analyse des textes peut conduire à une sur ou sous notification des événements indésirables par les professionnels de santé, à une mauvaise orientation des signalements.

Ces constats théoriques ne peuvent donner à eux seuls une image réelle du système de vigilance, ils doivent être complétés par l'analyse des résultats d'enquêtes menées auprès des différents acteurs.

CHAPITRE II LES RESULTATS D'ENQUETES

Constat : les difficultés communes à tous les acteurs portent sur l'absence de lisibilité et de compréhension globale du système de vigilance, elles portent également sur les incompréhensions entre les acteurs par manque de vocabulaire commun. A ces problèmes généraux s'ajoutent des difficultés spécifiques liées aux produits et à l'organisation des vigilances sanitaires L'ensemble donne une image d'un système globalement performant au regard de la situation communautaire mais largement perfectible.

Les enquêtes ont été effectuées auprès des différents acteurs sélectionnés. Elles concernaient l'organisation du circuit de vigilance et visaient à identifier le parcours de la déclaration d'un événement ou d'un effet indésirable depuis le signalement jusqu'à son traitement.

Les enquêtes ont permis de relever des éléments généraux permettant d'expliquer les difficultés rencontrées dans les circuits de vigilance. Elles ont également permis de relever les spécificités propres à chaque cellule de vigilance qui permettent d'expliquer pour partie les disparités rencontrées dans l'organisation générale du système.

Les enquêtes ont été effectuées à partir de questionnaires sur le déroulement précis d'un signalement de manifestation indésirable que ce soit un effet ou un événement. Elles ont été complétées par des entretiens particuliers avec les responsables des cellules de vigilance.

Ainsi, ont été enquêtés les responsables qualité et pharmaciens responsables des établissements de santé et des industries de santé, les responsables des CRPV, les responsables des cellules de vigilance au sein de l'Afssaps, les responsables juridique ainsi que les représentants des autorités de santé et responsables juridiques.

Le traitement des enquêtes a laissé ressortir des questions communes à toutes les vigilances (Section I) et des problèmes plus spécifiques à chacune d'entre elles (Section II).

SECTION I LES RESULTATS GENERAUX

Constats : les imprécisions et l'inflation législatives conduisent à des difficultés qui peuvent entraîner un blocage ou un sous fonctionnement du système.

Les résultats généraux permettent de dresser un certain nombre de constats sur le déclenchement et la mise en œuvre des vigilances et plus généralement sur la construction même de ces circuits au sein du système de santé (Para I). Les causes ont été recherchées tant dans l'environnement législatif et réglementaire que dans la mobilisation pratique de ces textes (Para II).

PARA I LES CONSTATS

Constat : Les imprécisions terminologiques, la multiplicité des circuits, l'opacité du système conduisent à une difficulté d'identification des acteurs en charge du signalement des évènements indésirables et à une sous notification

I L'identité des professionnels déclarants

Une difficulté principale rencontrée par les acteurs de santé est celle de savoir qui doit déclarer ou signaler un effet ou un évènement indésirable.

Comme cela a été mentionné, les textes ne sont pas toujours clairs et précis sur le sujet et dans la pratique surviennent de nombreux questionnements sur l'identité des personnes habilitées à procéder à un signalement ou à une déclaration.

La difficulté est perçue avec plus ou moins d'acuité selon les acteurs.

- Concernant les entreprises de santé

Leur obligation de signalement ne soulève aucune difficulté particulière. Ils sont tenus de déclarer les effets indésirables liés aux produits de santé à l'Afssaps et sont tenus de procéder à toutes les déclarations exigées en cas de survenance d'une manifestation liée au produit de santé (Art R. 5121-172 à R. 5121-177 CSP). La déclaration est faite par le pharmacien responsable qui endosse une pleine responsabilité au sein de l'entreprise (Art R. 4235-68 à R. 4235-70 CSP).

Les textes régissant les obligations des entreprises de santé et plus particulièrement celles du pharmacien responsable en matière de vigilance sont très clairs et ne soulèvent pas de difficulté d'application remarquée. Les entreprises entendues dans le cadre des enquêtes confirment cette position. Elles font remarquer que les difficultés se situent au niveau communautaire dans la mesure où les réglementations varient d'un Etat membre à un autre.

- Concernant les établissements de santé et professionnels de santé

La difficulté est autrement plus importante. Les enquêtes laissent apparaître de profondes hésitations sur la qualité et l'identité de la personne qui a compétence pour informer et avertir de l'existence d'une manifestation indésirable.

En dehors des situations où le texte définit précisément les personnes habilitées, les hésitations surviennent dans l'appréciation du périmètre du texte et dans l'appréciation du caractère impératif ou non du texte.

En effet, la question est celle de savoir, face à un texte général, qui doit être considéré comme professionnel de santé. Convient-il, par assimilation, de se limiter aux seuls professionnels cités dans les autres textes à savoir les médecins, chirurgiens dentistes, sages femmes, pharmaciens ou convient-il d'étendre cette liste à tous les professionnels intervenant dans la chaîne de soins et qui sont en relation avec le patient, ce qui inclut le personnel soignant et les auxiliaires de soins.

Dans l'ensemble, les acteurs interrogés considèrent qu'il conviendrait d'adopter une définition extensive de la notion de professionnel de santé afin d'ouvrir le plus largement la possibilité de déclarer les manifestations indésirables, dans la mesure où toutes les personnes en relation avec le patient peuvent être confrontées à ce problème. Toutefois, cette ouverture du signalement aux auxiliaires de santé devrait tenir compte de plusieurs difficultés. D'une part, il convient de mettre en place une nécessaire formation des personnes aptes à signaler afin de garantir le repérage de la manifestation et la qualité du signalement. D'autre part, il convient de mettre en place, au sein de l'établissement ; un mécanisme offrant la garantie de l'anonymat du signalant, voire de l'auteur de l'acte ayant suscité une manifestation. Le signalement ne doit pas être un moyen permettant de mettre en place une évaluation des pratiques entre professionnels; ni de devenir une technique qui rend possible la mise en cause la responsabilité de l'auteur de la pratique. En effet, lorsque celui-ci

appartient à une équipe médicale ou un groupe de soins, le signalement peut avoir des conséquences sur les membres de l'équipe en termes de responsabilité. Or, le signalement est effectué aux fins de garantir la sécurité et prévenir les risques en termes de santé publique. Il n'est donc pas, par essence, un outil de sanction des pratiques professionnelles au sein de l'établissement.

L'élargissement de la notion de professionnel de santé devrait donc connaître un encadrement légal précis, encadrement qui tiendrait compte de l'analyse effectuée au niveau communautaire.

- Concernant les correspondants locaux de réactovigilance, matériovigilance, hémovigilance, CEIP et CRPV, et autorités de santé.

La difficulté relative à l'identification des professionnels de santé n'apparaît pas avec la même acuité. Les enquêtes laissent apparaître que les CRPV et correspondants locaux de vigilances retiennent comme professionnels déclarants les seules personnes mentionnées dans les textes. Plus particulièrement, en matière de pharmacovigilance, les professionnels sont les médecins, pharmaciens, sages-femmes et dentistes pour lesquels la déclaration est obligatoire ; tandis qu'elle est facultative pour tous les autres professionnels de santé.

Au-delà de la notion de professionnel de santé, il convient de noter que les difficultés d'interprétation portent également sur la notion d'équipe médicale et d'équipe de soins. Une divergence existe entre l'interprétation qui en est faite par les textes et les autorités de santé et l'interprétation qui en est faite par la pratique.

Alors que les textes visent l'équipe médicale comme la réunion de compétences médicales, ce qui est tout particulièrement le cas dans les textes relatifs à la procédure d'accréditation des médecins ; la pratique, quant à elle, envisage l'équipe médicale non seulement comme la réunion de compétences médicales mais également comme la réunion de l'ensemble des personnes participant aux soins du patient assimilant l'équipe médicale à l'équipe de soins.

Ces imprécisions soulèvent des difficultés dans les conditions de mise en œuvre des vigilances et de la gestion des risques.

II Le risque de sous notification

Les enquêtes laissent apparaître une situation de sous notification des manifestations indésirables. A l'issue des entretiens, la sous notification apparaît comme un problème commun à l'ensemble des vigilances. Toutefois, il convient de faire une distinction entre les acteurs.

Concernant les entreprises de santé, elles sont soumises à une obligation de déclaration directe auprès des cellules de vigilance. D'une manière générale, il faut remarquer une notification systématique des manifestations indésirables auprès des cellules compétentes. Les industries sont pour l'heure engagées dans des plans de gestion des risques qui améliorent la prévention et le traitement des risques. L'Affsaps travaille également sur la gestion des risques et sur l'amélioration des vigilances.

Concernant les établissements de santé, il faut noter une notification régulière, mais il ressort des enquêtes une difficulté pour recueillir les informations qui doivent être signalées. Les établissements sont également engagés dans une démarche de gestion des risques qui leur permet de relever les manifestations indésirables. Toutefois, il ressort des enquêtes une pratique de signalements individuels par les professionnels de santé.

Concernant les professionnels de santé, il est fait état de cette situation de sous notification dans tous les entretiens qui ont été effectués au cours de la recherche. Toutefois, il n'a pas été possible de la quantifier précisément. Une telle étude, qui dépasse le cadre de la recherche, aurait nécessité de procéder à des enquêtes en nombre auprès de l'ensemble des professionnels de santé tenus à une obligation légale de signalement ; afin de déterminer le nombre de signalements qui aurait dû être effectué. Une interprétation de la sous notification aurait pu être dégagée de la comparaison du nombre de demandes de renseignements adressées par les professionnels de santé aux CRPV et du nombre de

déclarations effectivement effectuées. Toutefois, ces données, qui n'ont pas pu être obtenues, n'auraient effectivement permis de rendre compte que de l'activité de requalification des CRPV.

La sous notification est un phénomène difficile à apprécier. Mais il ressort assez clairement deux catégories de comportements, la sous notification volontaire (1), involontaire (2).

1) La sous notification volontaire

Il ressort des enquêtes que la sous notification peut provenir de la volonté des professionnels de santé de ne pas procéder au signalement de tous les événements indésirables pour réserver la procédure aux seuls cas graves qui apparaissent. Ce peut être le cas par exemple en hémovigilance.

Les critères de gravité retenus sont ceux mentionnés dans les textes relatifs aux effets indésirables. Ces critères sont l'hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, incapacité ou invalidité permanente, mise en jeu du pronostic vital, décès (Art R. 5144-1 CSP).

D'autre part, sont pris en considération les critères établis spécifiquement par les établissements de santé dans le cadre de la gestion des risques. Ceux-ci apparaissent généralement dans un tableau qui permet de définir la criticité et les situations dans lequel le cas doit être déclaré. La déclaration est faite au niveau interne dans un premier temps, puis au niveau externe dans le cadre des vigilances sanitaires ensuite. La décision peut être prise par le responsable de l'établissement ou par la cellule de coordination des vigilances de l'établissement si elle existe, de ne pas déclarer les situations non graves en raison de la lourdeur du formalisme requis qui constitue un important investissement en temps pour les professionnels et pour l'établissement de santé. Ainsi, par exemple, il a pu être noté au cours des entretiens une pratique de non-déclaration de certains événements non graves en matière d'hémovigilance, en raison de leur multiplicité et de la disproportion existant entre le travail à fournir et l'intérêt réel du signalement dans la mesure où le risque est connu.

2) La sous notification involontaire

La sous notification involontaire est quant à elle un phénomène beaucoup plus fréquent et peut résulter d'une mauvaise orientation du signalement.

Les enquêtes font ressortir une grande ambiguïté dans la détermination des voies à emprunter en raison, d'une part, de la multiplicité des déclarations à effectuer et, d'autre part, en raison de la difficulté de qualification du produit de santé. Il apparaît, au cours des enquêtes, un problème récurrent de mauvaise orientation du signalement.

La situation indésirable, diversement qualifiée d'évènement ou d'effet, a pu être repérée par le professionnel de santé ou par l'établissement de santé, mais le signalement n'est pas effectué auprès de la bonne cellule de vigilance.

La difficulté peut être de distinguer entre les vigilances sanitaires visant à surveiller le produit et le circuit de surveillance des pratiques médicales.

Les enquêtes laissent apparaître que le plus généralement les déclarations sont effectuées par le professionnel de santé auprès de l'établissement dans le cadre de la gestion des risques ou directement auprès de l'Afssaps sans information à l'établissement.

La manifestation indésirable peut, en effet, s'inscrire dans plusieurs champs de vigilance en raison de la complexité des produits et actes en cause. Ainsi en va-t-il de l'utilisation d'un produit composé d'un matériel médical et d'un médicament comme une seringue pré remplie. La manifestation indésirable peut survenir du fait d'un acte, et devra être signalée dans ce champ. Elle peut être due aux produits et pourra être déclarée en matériovigilance et en pharmacovigilance.

Les enquêtes pratiques mettent l'accent sur le fait que toutes les déclarations qui devraient normalement être relevées ne le sont pas toujours par manque de temps, par lourdeur du système de remplissage des fiches de signalement, par difficulté d'interprétation de la qualification du produit ou de l'imputabilité de la manifestation.

III La méconnaissance du système de vigilance

D'une manière générale, il ressort des enquêtes que les acteurs ne connaissent pas avec une grande précision l'ensemble des circuits de vigilance.

La complexité et le cloisonnement des procédures conduit à une connaissance très parcellaire et segmentée des manifestations indésirables. Les acteurs font état des difficultés de communication des informations. Or, en terme de santé publique il semble essentiel que la manifestation indésirable susceptible de produire des effets dans plusieurs champs puisse être mentionnée et traitée dans les différents circuits, ce qui présuppose un système général suffisamment lisible pour les acteurs de santé.

PARA II LES CAUSES

Constat : L'incompréhension des acteurs, le manque de formation, le manque de transversalité, le manque de coordination font perdre au système une partie de son efficacité.

I L'absence de glossaire

Au-delà des différences de procédures qui peuvent exister d'une vigilance à une autre et qui peuvent s'expliquer par la spécificité des produits, il faut remarquer les réelles difficultés que rencontrent les professionnels à se comprendre et à se faire comprendre.

D'une manière générale et quasi unanime, les acteurs interrogés considèrent que les diversités de langage d'un professionnel à un autre, d'une structure à une autre, ou d'un circuit à un autre, constituent une des causes majeures de l'absence de clarté des procédures.

Chaque acteur dispose de son propre glossaire qu'il s'agisse des établissements de santé, des industries de santé ou encore des autorités de surveillance.

En effet, en dehors du glossaire de pharmacovigilance mentionné dans le code de bonnes pratiques, il n'existe pas de glossaire général officiel, les textes et la jurisprudence ne donnent aucune définition des notions communes à l'ensemble de vigilances.

Les textes eux-mêmes créent des ambiguïtés en utilisant des termes variés pour traduire les mêmes réalités (notification, déclaration, signalement).

La question se posera alors de savoir si ces diversités se justifient par des contenus juridiques distincts ou si ces diversités ne sont qu'un effet de style du législateur.

La jurisprudence ne donne pas de définition des termes. Toutefois, son analyse permet de relever une variation dans l'utilisation des termes en fonction des contextes et des objectifs poursuivis.

Par ailleurs, il n'existe pas de glossaire pratique général et transversal. Les acteurs de santé ne disposent pas d'un outil qui reprenne l'ensemble du circuit des vigilances et de surveillance. Cet outil permettrait une compréhension d'un circuit à un autre des notions utilisées.

Les enquêtes démontrent qu'il existe, au sein même de chacun des circuits, des glossaires spécifiques. Les cellules de vigilance utilisent un vocabulaire différent.

Qui plus est, les déclarants eux-mêmes disposent de leur propre glossaire.

En ce qui concerne les entreprises de santé, toutes disposent d'un glossaire et de procédure de vigilance interne. Ces glossaires reprennent à la base les bonnes pratiques de pharmacovigilance ou les glossaires mis en place par chaque vigilance. Mais s'ajoutent à ces données les interprétations propres de chaque entreprise. Certaines données floues vont donner lieu à de multiples interprétations. Ainsi en va-t-il des expressions « mésusage » ou « erreur médicale ». Par ailleurs, l'interprétation des critères de gravité et de fréquence dans le déclenchement des alertes est une source de divergence. Les politiques de prévention et de gestion du risque de l'industrie peuvent conduire à une interprétation large des critères de déclenchement des signalements et à la reconnaissance de la fréquence comme critère de gravité.

En ce qui concerne les établissements de santé, il ressort des enquêtes une très grande diversité. Les établissements disposent de procédures et de glossaires internes propres alliant les critères de gestion des risques et les critères de vigilance. Il n'apparaît pas de réelle coordination entre les établissements conduisant à l'adoption de critères communs. Certains mécanismes sont en cours de construction et d'analyse. Mais les établissements ne peuvent pas actuellement se fonder sur une procédure unique qu'elle résulte d'une concertation ou d'une initiative des pouvoirs publics.

Ces divergences terminologiques et sémantiques peuvent en partie s'expliquer par les spécificités propres à chaque vigilance ; mais il existe un tronc commun, entre tous les systèmes, qui pourrait être coordonné.

Ainsi, certaines difficultés pourraient être réduites et conséquemment faciliter la transmission et le traitement des effets indésirables ; tel est le cas notamment des ambiguïtés entre événements et effets indésirables, entre causalité juridique et imputabilité médicale. Les critères d'imputabilité médicale varient d'une vigilance à une autre. L'identification du risque reste délicate et, en dehors des cas graves, la reconnaissance d'un événement indésirable peut être source de discussion. En réactovigilance, cette distinction apparaît peut être plus nettement, et une piste de réflexion pourrait être poursuivie en ce sens.

Il conviendrait de préciser ces notions et, tout en préservant les spécificités de chaque vigilance, de parvenir à une interprétation commune qui évite la survenance de conséquences néfastes en terme de responsabilité des acteurs.

L'Afssaps a ainsi élaboré un glossaire pratique mis en ligne visant à la coordination des différentes vigilances dont elle a la charge. Les autres institutions, notamment la HAS, élaborent également des guides pratiques, (guidelines) des procédures, des recommandations etc. à destination des professionnels. Mais ces glossaires ou guides sont spécifiques à chaque circuit. Ils ne permettent pas d'avoir une vision transversale des notions et surtout ne s'imposent pas aux acteurs.

Enfin, il convient de remarquer sur le terrain communautaire qu'il n'existe pas de document de référence relatif à la transposition des textes en droit interne. Il en résulte des divergences de traduction, voire des problèmes de transposition infidèle du texte.

Ces carences conduisent à entretenir l'incompréhension des acteurs des vigilances entre eux et avec les tiers, notamment les juristes.

La recherche s'est donc attachée à analyser chaque vigilance et à relever les termes utilisés dans les textes et dans les pratiques.

Ce travail, retranscrit dans le glossaire, a permis, faute de pouvoir apporter des définitions, de faire état des différences entre les circuits. Ont été envisagés les modes de travail qui permettraient de parvenir à une harmonisation des termes par la voie de réformes et concomitamment par l'amélioration ou le renforcement de la formation des professionnels et des experts.

II La difficile coordination des vigilances

Constat : Les difficultés proviennent de l'absence de coordination des vigilances tant au niveau des acteurs en charge du signalement qu'au niveau des acteurs en charge du traitement des effets indésirables.

1) En ce qui concerne les déclarants

Les professionnels de santé ne disposent pas toujours d'un organe centralisateur des vigilances au sein de l'établissement de santé. Les cellules de coordination des vigilances, lorsqu'elles existent, sont installées le plus souvent au sein des établissements et regroupent les différents responsables en charge

des déclarations. Elles rencontrent des difficultés de mise en œuvre et d'efficacité. Par ailleurs, il n'existe pas de réelle coordination entre les établissements. Chacun établit ses propres modes de qualification et de classification des effets et événements. Les glossaires internes qui peuvent être établis ne sont pas coordonnés sur la base de définitions légales. La centralisation des cellules de gestion des risques et des cellules de vigilance n'est pas organisée par un texte, ce qui nuit à la cohérence du système.

Il en ressort une multiplicité de circuits de déclaration. Ces diversités, auxquelles s'ajoutent les problèmes de qualification du produit en cause, génèrent une incompréhension du système et une difficulté de mise en œuvre régulière des procédures, une mauvaise orientation des déclarations, voire une sous notification.

2) En ce qui concerne les autorités

- La coordination interne

L'Afssaps a mis en place, en son sein, un comité de coordination des vigilances, afin d'améliorer la cohérence des différents systèmes et d'obtenir une vision globale des vigilances des produits de santé.

Dans le cadre de ce comité de coordination des vigilances, sont régulièrement organisées, à l'initiative de l'Afssaps, avec la participation de l'Afssa, de l'InVs et des représentants de différents ministères des réunions pour la conduite de dossiers communs sur les aspects de toxicité de différents produits: Éthers de glycol, aluminium, fluor, stupéfiants et psychotropes.

- La coordination externe

L'Agence a mis en place des mécanismes de coordination plus ou moins institutionnalisés avec d'autres agences de sécurité sanitaire.

L'Afssaps développe, depuis octobre 1994, des relations avec l'Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires (ANMV), qui a été intégrée au sein de l'Afssa en 1999, en vue d'échanges réguliers d'informations. Ainsi, un représentant de l'Afssaps participe depuis lors régulièrement à la commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires, tandis que le président de la commission de pharmacovigilance des médicaments à usage humain ; est membre de droit de la commission de pharmacovigilance des médicaments à usage vétérinaire. En outre, des représentants de l'ANMV participent aux réunions de certains groupes de travail de la pharmacopée, dont le secrétariat est assuré par l'Afssaps.

Les agences ont adopté des modalités permettant une optimisation des ressources d'inspection de l'Afssa, mais aussi de garantir l'homogénéité de traitement entre les établissements.

Plusieurs actions de coordination dans le domaine du médicament ont été mises en œuvre : information en matière d'antibiorésistance, échanges d'informations diverses sur les médicaments dans le cadre de la commission d'autorisation de mise sur le marché vétérinaire, coordination en matière de transposition des textes communautaires sur tous les textes d'intérêt commun: médicaments, organismes génétiquement modifiés et biocides.

S'agissant des recommandations de bonnes pratiques, l'Afssaps se coordonne avec les agences de veille, de sécurité et de vigilance sanitaire, notamment avec l'Afssa (pour le fluor ou le détournement des produits à usage vétérinaire), l'InVs (pour l'hépatite C) et l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes), pour la dyslipidémie ou la contraception...

L'Afssaps est également amenée à collaborer avec d'autres départements ministériels que celui de la santé.

Un protocole a ainsi été élaboré avec la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), dans les domaines de l'inspection et du contrôle des produits. Ce protocole vise l'échange d'informations ainsi que la coordination des programmes d'inspection et de contrôle des deux organismes, y compris la réalisation d'inspections conjointes.

L'Afssaps s'est rapprochée de la direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection (DGSNR) dans le cadre de la mise en œuvre du décret du 4 avril 2002 relatif à la protection générale des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants. Ce décret définit en effet les conditions dans lesquelles certains établissements fabriquant des médicaments radiopharmaceutiques ou des dispositifs médicaux contenant des radionucléides sont autorisés par le directeur général de l'Afssaps. D'autre part, l'Agence exerce la responsabilité du contrôle de l'utilisation des dispositifs contenant des radionucléides. La collaboration entre les deux établissements dans ces différents domaines se traduit par l'élaboration conjointe de textes d'application du décret, de procédures d'instruction et d'organisation des inspections.

Mais il n'en reste pas moins vrai que cette coopération résulte d'usages et non de la réglementation. Elle reste une coordination a minima sur tous les sujets d'intérêt commun. Même si apparaît aujourd'hui un effort de coordination locale et régionale des vigilances avec la DHOS, la DGS, et l'InVs en articulation avec les démarches sur la gestion des risques ; il n'existe pas un système d'ampleur qui permette la coordination et la coopération nationales et communautaires structurées.

III La réticence des acteurs (risques –responsabilité) et la définition de l'imputabilité

Constat : La sous notification résulte en grande partie de l'appréhension des professionnels de santé à révéler dans le cadre des vigilances les évènements et effets indésirables qui ont pu survenir dans le cadre de leur exercice. Ces réticences juridiquement non fondées, comme il sera démontré en fin de rapport, entrave néanmoins en pratique le bon fonctionnement des procédures de vigilance.

Ce constat apparaît au travers de diverses enquêtes menées dans des champs différents et auprès de différents acteurs.

Il faut remarquer que dans les situations de dépendance ou d'usage de stupéfiants, les déclarations par les professionnels de santé sont très importantes. Ce fort taux de participation des professionnels à la lutte contre l'usage des stupéfiants ou des pratiques additives s'explique, dans un contexte de sous notification, par la nature même de la déclaration.

Dans ce cas, il s'agit de déclarer une situation indésirable dont le patient ou le consommateur de produits de santé est le seul responsable.

En revanche, on constate dans le même temps que les déclarations de situations indésirables dues au mésusage ou au surdosage sont exceptionnelles. Bien qu'impliquant fortement le comportement du patient, il n'en demeure pas moins une part active du professionnel de santé. Le mésusage, qui traduit un mauvais usage du produit en dehors des champs de prescription, soit quant à la pathologie soit quant aux posologies du produit ; implique fréquemment l'intervention du professionnel qui a prescrit ou délivre le produit.

Il est évident que la responsabilité du professionnel peut être écartée s'il est démontré qu'il a procédé à une réelle information du patient et qu'il a prescrit le produit selon les recommandations conformes aux données acquises de la science. Mais, il n'en demeure pas moins une réticence de la part du professionnel à révéler au sein de son établissement ce type d'évènement indésirable.

Les résultats sont d'ailleurs assez nets sur ce point dans la mesure où les questionnaires présentés aux établissements font état d'un très faible nombre de déclarations d'effets indésirables dus à des

médicaments dans l'établissement, ce alors même que le nombre de déclaration des professionnels de santé exerçant en établissement demeure important auprès des CRPV.

Ces appréhensions et réticences se retrouvent dans toutes les catégories de produits. Mais elles sont nettement plus sensibles pour les produits médicamenteux.

Toutefois, il semblerait qu'en matière de vigilance le nombre de déclarations soit assez significatif au sein des établissements, données confirmées lors des entretiens auprès de la cellule de matériovigilance de l'AFSSAPS.

Cette difficulté liée au risque de mise en cause de la responsabilité des professionnels de santé est une source de réflexion et les acteurs cherchent ensemble les moyens de déterminer les critères de distinction entre de l'imputabilité scientifique et la causalité juridique.

SECTION II LES RESULTATS SPECIFIQUES

Constat : Les enquêtes ont permis de relever des situations différentes en matière de signalement et de traitement des événements indésirables.

Certaines divergences s'expliquent par la spécificité des produits en cause et semblent, de ce fait, irréductibles, d'autres au contraire s'expliquent plus difficilement. Elles proviennent essentiellement du contexte historique de création des vigilances ou de la veille sanitaire et pourraient être coordonnées. Toutefois, la mise en place de procédures de coordination est délicate à mettre en œuvre.

Le parti a été pris de présenter les particularités de chacun des systèmes de signalement des événements et effets indésirables en suivant le parcours du signalement et non pas de procéder à une étude de chacune des étapes du traitement des signalements, ce qui aurait conduit à effectuer une enquête d'une toute autre ampleur auprès des établissements de santé sur l'activité des acteurs en matière de vigilance.

Les analyses s'appuient donc sur les résultats des enquêtes et entretiens destinés à présenter les difficultés ou intérêts du parcours de signalement tel qu'il est prévu par la loi.

Elles mettent en avant les procédures de vigilance liées aux produits de santé (sous section I) et celles liées aux pratiques professionnelles (sous section II).

SOUS SECTION I LES PROCEDURES DE VIGILANCE LIEES AUX PRODUITS DE SANTE

Constat : les enquêtes effectuées auprès des différentes vigilances sur la base d'un questionnaire commun ont permis de relever les points communs et les divergences entre les différentes cellules. La spécificité du produit explique en grande partie les divergences mais l'action de la cellule de coordination des vigilances aura vraisemblablement un rôle croissant dans l'optimisation du fonctionnement des circuits.

Les enquêtes effectuées au sein de chaque cellule de vigilance de l'AFSSAPS ont permis de mettre l'accent sur les particularités de chaque circuit de vigilance qu'il s'agisse de la pharmacovigilance (Para I) de la biovigilance (Para II), de l'hémovigilance (Para III), de la matériovigilance (Para IV), de la reactovigilance (Para V), de la cosmétovigilance (Para VI), de la pharmacodépendance (Para VII), des essais cliniques (Para VIII), de la gestion des risques (IX).

PARA I LA PHARMACOVIGILANCE

Constat : la pharmacovigilance se différencie en ce qu'elle est fondée historiquement et en pratique sur l'intervention des CRPV. Ce circuit engendre une répartition des pouvoirs et des compétences spécifiques à la surveillance du médicament.

Les enquêtes effectuées en matière de pharmacovigilance ont été diligentées auprès de la direction de la pharmacovigilance par divers entretiens avec les responsables des cellules de pharmacovigilance, de gestion des risques et de coordination des vigilances.

Les résultats des questionnaires, des entretiens et de l'étude des termes permettent de dresser certains constats dont les causes relèvent d'une situation spécifique.

Les enquêtes ont été, par ailleurs, effectuées auprès des CRPV et ont donné lieu à une analyse spécifique du circuit des manifestations indésirables.

Dans l'ensemble, les résultats convergent, mais il existe des différences d'appréciation.

Sont présentés distinctement les résultats recueillis auprès de l'Afssaps et des CRPV après une présentation d'ensemble du système de pharmacovigilance.

- Les sources¹⁴²

« La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain » (Art R.5144-1 CSP).

Selon l'arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance, la pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré. La pharmacovigilance englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux.

- Le système de pharmacovigilance

¹⁴² Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique.

Décision du 15 octobre 2002 portant nomination d'experts auprès de la commission nationale de pharmacovigilance.

Décret n° 99-144 du 4 mars 1999 portant transfert de compétences au profit de l'AFSSAPS et modifiant le livre V du Code de la santé publique.

Décret n° 99-142 du 4 mars 1999 relatif à l'AFSSAPS (modification du décret 95-566).

Loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 relatif au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Arrêté du 5 mars 1997 relatif à l'agrément des CRPV.

Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain Art. R.5144-23 à R.5144-39.

Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance modifié par le décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 Art. R.5144-1 à R.5144-22.

Loi n° 95-116 du 4 février 1995 portant diverses dispositions d'ordre social.

Proposition modifiée de directive du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Directive 2001/20/CEE relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

Directive 2000/38/CEE, mise à jour de la directive 75/319, concernant les règles de pharmacovigilance.

Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.

Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable, laquelle comporte en particulier l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des produits à finalité sanitaire à usage humain.

Cette activité de veille sanitaire s'exerce notamment sur tous les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire délivrée par la Commission européenne ainsi que sur les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Le système national de pharmacovigilance repose sur :

- un réseau de trente et un centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis sur l'ensemble du territoire,
- le comité technique chargé de la centralisation et l'évaluation de l'ensemble des informations sur le risque médicamenteux,
- la Commission nationale de pharmacovigilance, chargé de donner un avis au directeur général de l'Afssaps sur les mesures à prendre pour informer sur le risque de survenue d'effets indésirables liés au(x) médicament(s), pour prévenir ce risque ou pour en diminuer la gravité.

L'Afssaps assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance, définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des intervenants et veille au respect des procédures de surveillance des médicaments et produits entrant dans le champ de la pharmacovigilance.

Elle participe aux décisions et à l'élaboration des textes réglementaires nationaux, communautaires et internationaux concernant la pharmacovigilance.

L'Afssaps doit se doter de moyens adaptés pour surveiller la sécurité d'emploi des médicaments en particulier lorsqu'ils sont nouveaux, en mettant en place un suivi avec l'ensemble des partenaires et en informant régulièrement et utilement les professionnels de santé.

Elle doit assurer les moyens nécessaires aux CRPV pour qu'ils puissent remplir l'ensemble de leurs missions.

Elle doit établir des liens avec les autres vigilances et leurs réseaux, en particulier avec les systèmes nationaux de pharmacovigilance vétérinaire, de toxicovigilance et d'évaluation de la pharmacodépendance.

L'Afssaps a pour rôle :

- de centraliser toute information sur les effets indésirables présumés des médicaments ou produits, quelle qu'en soit la source et de s'assurer que toute information sur les effets indésirables présumés des médicaments qui lui est transmise est prise en compte par le système national de pharmacovigilance,
- d'évaluer ces informations, en ayant recours notamment à toutes les compétences nécessaires, et promouvoir toute évaluation permettant de progresser dans la connaissance des effets indésirables,
- d'analyser les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance pour vérifier la cohérence de leurs conclusions,
- de veiller à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenue sur le territoire français soit communiquée à l'Agence européenne des médicaments au moyen de la base de données européenne de pharmacovigilance. L'Afssaps informe également les responsables de la mise sur le marché concernés des effets indésirables graves susceptibles d'être dus à leurs médicaments, conformément aux dispositions de l'article R. 5121-157 du code de la santé publique,
- de promouvoir les études sur la sécurité après autorisation de mise sur le marché ainsi que toute autre étude permettant d'améliorer la connaissance et de prévenir la survenue des effets indésirables,

- disposer des résultats d'études de pharmacovigilance réalisées par le responsable de la mise sur le marché,
- d'apprécier l'opportunité de toute demande d'ouverture d'enquête émanant du comité technique ou de la Commission nationale de pharmacovigilance, du comité des médicaments à usage humain ou de toute autre autorité compétente, et de prendre toute mesure nécessaire pour la réalisation de cette enquête,
- de communiquer, dans les plus brefs délais, toute information utile au CRPV chargé de l'enquête et qu'elle a désigné,
- de prendre les mesures qui s'imposent en matière de santé publique au vu des avis émis par les commissions consultatives compétentes, en informer le ministre chargé de la santé et s'assurer de leur application,
- de transmettre dans les meilleurs délais toute mesure envisagée en matière de pharmacovigilance.

Il incombe à l'Afssaps:

- de veiller au respect de la mise en conformité avec la réglementation en vigueur des procédures de fonctionnement relative à la pharmacovigilance au sein des CRPV et des responsables de la mise sur le marché et de prendre les mesures qui s'imposent en cas de non-respect,
- de garantir la qualité du système de pharmacovigilance par le respect de procédures opératoires au niveau de chaque acteur concerné,
- de vérifier la conformité des actions menées en matière de pharmacovigilance par les entreprises ou organismes exploitant les médicaments ou produits,
- de veiller à ce que le recueil des données soit conforme aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

Il revient à l'Afssaps:

- de participer aux groupes de travail européen compétents en matière de pharmacovigilance, notamment au groupe de travail de pharmacovigilance du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments et d'assurer les liens entre les acteurs de la pharmacovigilance au niveau national et la Communauté européenne,
- de participer en tant que rapporteur/co-rapporteur ou destinataire au sein du comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments à l'évaluation de la sécurité l'emploi des médicaments ou produits faisant l'objet d'une saisine communautaire ou d'une demande d'AMM via une procédure européenne, à la mise en place de programmes de gestion de risques pour identifier et prévenir le risque d'effet indésirable lors de la mise sur le marché,
- de transmettre en cas de nécessité toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques d'un médicament ou produit à l'Agence européenne des médicaments et aux autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen.

Il appartient à l'Afssaps:

- de rappeler aux professionnels de santé leur rôle en tant qu'acteurs de santé,
- de promouvoir l'information, la formation (universitaire, formation médicale continue) la prévention en pharmacovigilance et de promouvoir la pharmacovigilance auprès des institutions (santé, éducation nationale...) De participer à la communication en matière de pharmacovigilance en liaison avec les professionnels de santé, les autres institutions, la presse professionnelle ou grand public ainsi qu'avec des associations agréées de personnes.

La commission nationale de pharmacovigilance est chargée d'évaluer les informations relatives aux effets indésirables des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique et de donner un avis au directeur général de l'Afssaps sur les mesures à prendre pour

prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation d'un médicament ou produit, ainsi que de lui proposer les enquêtes et travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance.

Le ministre chargé de la santé peut saisir la Commission nationale de pharmacovigilance pour recueillir son avis sur toute question ayant trait à son domaine de compétence.

La commission se prononce sur les conclusions des dossiers préparés par le comité technique, notamment les enquêtes de pharmacovigilance. Elle a la faculté d'entendre toute personne qualifiée afin de bénéficier d'une expérience et d'une compétence utiles à l'instruction des dossiers qui lui sont soumis pour avis. En pratique, après avoir entendu le rapporteur du dossier et les représentants des entreprises ou organismes concernés, la commission délibère et rend un avis sur les mesures à prendre pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments ou produits.

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont pour mission de surveiller, d'évaluer, de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Les CRPV recueillent les informations et les transmettent à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), informent et forment les professionnels de santé, et assurent une mission d'expertise.

Ces missions s'effectuent à l'échelon national avec Afssaps, à l'échelon régional au niveau du territoire d'intervention et au niveau local au sein de l'établissement de santé dans lequel le CRPV est implanté.

Pour assurer ces missions, le responsable du CRPV ou son suppléant doivent coordonner et contrôler l'ensemble des activités de pharmacovigilance.

Les missions des CRPV sont très larges.

Le CRPV assure sur son territoire d'intervention et dans son établissement de santé les missions suivantes :

- recueillir et enregistrer les informations relatives :

- aux effets indésirables survenant dans les conditions normales d'utilisation, notamment les effets indésirables graves ou inattendus et à tout autre effet ayant des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées ;
- à l'abus de médicaments,
- au mésusage,
- à la grossesse et l'allaitement.

- organiser et stimuler la notification des effets indésirables ainsi que de toute information sur les médicaments ou produits pouvant entraîner un risque potentiel ou avéré chez le patient,

- évaluer les notifications notamment en matière de gravité, de nouveauté, de fréquence et vérifier que ces nouvelles informations ne modifient pas le rapport bénéfice/risque du médicament, - évaluer le lien de causalité entre le médicament ou produit et la survenue des effets indésirables présumés, selon la méthode d'imputabilité officielle,

Il faut noter que les divergences entre les CRPV sont nombreuses dans l'exercice de ces deux missions,

- informer le notificateur des suites données à sa déclaration d'effet indésirable,

- effectuer la saisie informatique des notifications, accompagnées d'un résumé de synthèse dans la base nationale de données de pharmacovigilance :

- immédiatement en cas de problème de santé publique ;
- et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de la notification orale ou écrite pour les effets graves (date à laquelle sont réceptionnés les quatre éléments indispensables : un notificateur identifiable, un patient identifiable, un ou des médicaments ou produits suspects, un ou des effets suspects, permettant de constituer une notification). Le respect de ce délai soulève en pratique des difficultés.

- documenter l'évolution de l'effet indésirable, et plus particulièrement celle concernant les effets graves ou inattendus, notamment lorsque le patient n'est pas rétabli au moment de la déclaration, et actualiser les données informatiques,

- assurer un suivi de tout signalement d'une prise de médicament ou produit, lors de l'allaitement ou de la grossesse, afin d'en connaître l'issue. Si nécessaire, effectuer un suivi à distance des enfants exposés in utero,
- conserver tout élément relatif au recueil et à la documentation du cas signalé ; toute information, y compris celle transmise par voie orale, doit être consignée par écrit, datée et paraphée,
- archiver dans un endroit sécurisé toutes les demandes d'information ou les notifications recueillies sous forme de dossiers informatifs incluant les réponses et en assurer une tracabilité, ces informations difficilement accessibles permettent de traduire d'une part l'activité de qualification des CRPV, et d'autre part l'importance de l'activité d'information des centres.
- coopérer avec le responsable de pharmacovigilance de l'entreprise ou organisme exploitant des médicaments ou produits en particulier en cas d'effets indésirables présumés graves et inattendus et dans les cas où tous deux ont reçu la même notification,
- assurer le secret professionnel et traiter avec la réserve nécessaire toute information non encore validée.

Dans le cas particulier des informations transmises directement par un patient, inciter le patient à consulter le professionnel de santé, de préférence celui qui a pris en charge le patient, et, le cas échéant, documenter auprès du professionnel de santé, avec l'accord du patient, les effets déclarés par ce dernier. Le signalement direct par la patient n'est, en l'état actuel du droit, pas retenu.

Les CRPV doivent :

- assurer auprès des professionnels de santé une mission d'information sur les effets indésirables,
- transmettre les informations les concernant aux autres structures de vigilance conformément aux dispositions du code de la santé publique,
- tenir un registre des demandes de renseignements,
- informer le notificateur des suites données à sa déclaration d'effet indésirable,
- former les professionnels de santé en participant à la formation initiale, spécialisée et continue, en matière de pharmacovigilance et de prévention du risque médicamenteux.
- remplir une mission d'expertise et de conseil en termes de pharmacovigilance et de prévention du risque médicamenteux,
- collaborer efficacement avec les autres vigilances sanitaires et d'autres instances telles que le comité de lutte contre les infections nosocomiales, le comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, le centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine...

Les enquêtes effectuées auprès de l'Afssaps et des CRPV ont eu pour objectif d'identifier le parcours d'un événement indésirable depuis son signalement jusqu'à son traitement. En les confrontant aux principales missions, ci dessus référencées de l'Afssaps et des centres. Ces enquêtes ont permis de mettre l'accent sur les principales sources d'efficacité ou de difficultés du système.

I Résultats auprès de l'Afssaps

1) Les constats

L'étude des enquêtes et entretiens fait ressortir une activité très avancée et performante du système français au regard de l'ensemble du système européen.

Toutefois, il reste d'importants points de blocage, relevés auprès des cellules enquêtées.

Ces résultats sont présentés dans l'ordre du questionnaire qui leur a été soumis.

Caractère inadapté des fiches de signalement :

Le système de pharmacovigilance repose principalement sur le principe de notification spontanée du professionnel de santé. Or les fiches de signalement présentent des imperfections.

Le signalement des effets indésirables est effectué sur la base d'une fiche.

Il est noté que ces fiches de signalement, en ligne sur le site de l'Affsaps, présentent des lacunes qui bloquent ou freinent le travail de l'Agence.

La fiche de signalement Cerfa « Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou à un produit » (Art R 5144-1 CSP, annexe 4) ne permet pas de recueillir toutes les informations qui pourraient être utiles à un traitement optimisé des événements indésirables.

Ainsi, par exemple, il n'est pas précisé ce qu'est un dossier complet.

Il serait nécessaire de prévoir une procédure d'information auprès des médecins leur demandant de renseigner totalement et précisément la fiche de signalement.

La fiche ne mentionne pas qui est le notificateur ni la qualification de la personne qui a renseigné les rubriques relatives aux effets indésirables. Or, ces indications permettraient de savoir quelle catégorie de personnes relève et notifie: infirmier, médecin etc.

Il n'est pas précisé qu'il convient de mentionner les antécédents, ce qui permettrait de s'assurer que le notificateur a fait un lien entre le dossier médical et la notification de l'effet indésirable. Cet élément est fondamental non seulement dans l'appréciation de l'imputabilité scientifique du produit mais aussi dans l'appréciation de la causalité invoquée dans les actions en réparation.

Le problème est de savoir qui remplit la rubrique « commentaires » et si elle est remplie à partir de la documentation, de la notification du médecin initial ou de l'analyse du dossier médical.

L'analyse des commentaires mentionnés dans les fiches présente des difficultés en raison de la diversité qui apparaît dans les méthodes de renseignement. Les professionnels ne disposent pas de fil conducteur pour présenter leurs commentaires. Il conviendrait de prévoir des standards dans l'élaboration des commentaires pour renseigner davantage et mieux sur les effets indésirables.

La rubrique concernant les causes du décès devrait être reformulée en remplaçant le terme cause par un autre moins juridique. L'appréciation est faite par le médecin ou par le CRPV qui apprécie les origines du décès. D'une manière générale, il conviendrait d'éliminer des fiches toutes les connotations liées à la causalité qui peuvent entraîner des dérives juridiques. Il faudrait établir un glossaire comparatif des termes médicaux et des termes juridiques.

Il faudrait créer un formulaire commun qui serait adressé à la HAS, aux CRPV, et aux autres vigilances en cause, ce qui permettrait de mettre en liaison les événements à déclarer.

Il conviendrait, en effet, d'établir un lien entre la notice de signalement du médecin notificateur, celle de la gestion des risques, de l'accréditation et des évaluations de pratiques professionnelles au sein d'un établissement de santé.

Par ailleurs, si l'utilisation de la fiche est harmonisée entre les CRPV, les éléments à apprécier ne sont pas toujours appréciés à l'identique par les centres.

Notamment, les critères d'imputabilité sont sujets à discussion.

L'appréciation est effectuée selon la méthode française d'imputabilité qui est officielle, et dont l'utilisation est obligatoire en France. Elle permet d'harmoniser et standardiser la démarche d'imputation afin de la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elle est basée sur des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques¹⁴³.

¹⁴³ L'association de ces critères chronologiques définit un score chronologique C évalué « vraisemblable » (C3), « plausible » (C2), « douteux » (C1), « paraissant exclu » (C0).

Les critères sémiologiques reposent sur les signes cliniques et para cliniques et sur l'exclusion des causes non médicamenteuses. L'association de ces critères sémiologiques détermine un score sémiologique S évalué « vraisemblable » (S3), « plausible » (S2), « douteux » (S1).¹⁴³

L'association des deux précédents critères définit le score d'imputabilité intrinsèque selon une table décisionnelle. On qualifie l'imputabilité de « très vraisemblable » (I4), « vraisemblable » (I3), « plausible » (I2), « douteux » (I1), « incompatible (I0).

Il faudrait établir un document qui permette de donner une appréciation commune des critères d'imputabilité avec une évaluation de la grille. Des groupes de travail sont constitués dans cet objectif. Les CRPV informatisent les notifications dans la base de données nationale en respectant l'anonymat du patient (dont seul l'âge et le sexe apparaissent) et celui du notificateur (ce dernier fait figurer son mode d'exercice). Cette banque nationale de pharmacovigilance relie tous les centres et l'Agence. Les centres ont la possibilité de l'interroger et ils ont accès à l'ensemble des observations, effets indésirables médicamenteux recueillis par le réseau des centres de pharmacovigilance. Mais il conviendrait d'améliorer la construction de la base en mettant en place un moyen de retrouver tous les critères d'imputabilité directe (I 3) et pourquoi ils ont été classés en (I 3).

Méconnaissance des méthodes de signalement par les professionnels :

Le résultat des enquêtes auprès de la cellule de pharmacovigilance démontrent que les signalements proviennent pour environ 86% des médecins, dont 84% de spécialistes et 2% de généralistes, pour environ 11% de la part des pharmaciens, les autres professionnels de santé ne représentant que 3% des signalements.

Ce résultat ne tient pas compte des signalements des industriels qui suivent un parcours distinct.

L'analyse de ces résultats conduit à remarquer que les établissements de santé ont une très faible activité de signalement par le biais du pharmacien responsable, constat qui est confirmé par les enquêtes effectuées auprès des pharmaciens responsables des établissements de santé. Il convient donc d'en déduire que les médecins spécialistes, exerçant en établissements, déclarent directement comme les médecins de ville, sans passer par leur structure. Ce constat met l'accent sur la réticence des professionnels de santé à informer leur structure des effets indésirables se produisant dans l'utilisation d'un produit.

Les autres professionnels de santé ne sont pas assez sensibilisés à la pharmacovigilance.

Il faut constater une méconnaissance du système de signalement, des critères d'imputabilité et des sanctions qui s'attachent au défaut de signalement.¹⁴⁴

Le signalement est obligatoire pour les pharmaciens, médecins, sages-femmes, chirurgiens-dentistes et industries de santé. Il ne semble pas opportun d'étendre l'obligation aux autres professionnels de santé.

En effet, il y a un travail de fond en cours à l'Affsaps sur les sanctions. Il ne semble pas opportun de renforcer l'obligation de signalement. Il faut tenir compte du fait qu'un régime de sanction peut conduire à la sous notification, ce qui aurait un effet contraire à celui recherché. Une réflexion est engagée sur la possibilité d'améliorer le système d'information, et de limiter la possibilité de mettre en cause la responsabilité du déclarant, raison qui est souvent invoquée dans les causes de la sous notification.

S'il ressort des enquêtes que l'obligation de signalement ne doit pas être modifiée, en revanche il serait nécessaire de revoir le système d'information des professionnels de santé sur les procédures de vigilance.

Il conviendrait alors d'accentuer le rôle des ordres professionnels, de renforcer la formation initiale et continue des médecins, et particulièrement des médecins généralistes qui sont les plus exposés aux signalements par le patient.

Il faut noter que les pharmaciens sont bien informés et leur Ordre joue un rôle important.

Ce constat soulève un paradoxe. Le plus grand nombre de déclarations provient des médecins chez lesquels il y a une très importante méconnaissance du système, alors que les pharmaciens qui sont les plus informés notifient peu parce qu'ils ne reçoivent pas de la part du patient les signalements d'effets indésirables.

¹⁴⁴ Au terme de l'article L.5121-20 du Code de la santé publique, la méconnaissance des règles relatives à la pharmacovigilance est punie de 3 750 euros d'amende.

Au total, il faut remarquer un important taux de signalement.

En 2006, plus de 20 000 effets indésirables ont été recueillis par les CRPV dont la moitié concernait des effets indésirables graves. Les laboratoires pharmaceutiques ont envoyé 132 000 fiches de déclaration d'effets indésirables graves (fiches initiales et de suivi) : 18 093 fiches concernaient des effets indésirables graves notifiés en France (doublons et mises à jour inclus), les autres provenant des autres Etats Membres de l'Union européenne et des pays tiers.

Le fondement des déclarations :

Il ressort des enquêtes que doivent être déclarés les effets indésirables graves, inattendu, mésusage, surdosage. Ces deux dernières catégories sont extrêmement peu mobilisées en pratique.

La difficulté qui peut survenir dans la déclaration des effets indésirables provient de la qualification du produit. La cellule de pharmacovigilance peut procéder à une requalification des produits frontières en un médicament. Mais cette situation est extrêmement rare et, dans ce cas, le service juridique intervient pour procéder à la requalification du produit ayant provoqué l'effet indésirable. Plusieurs vigilances peuvent être en cause (biovigilance, hémovigilance, pharmacovigilance, ce qui, par exemple, peut être le cas dans l'utilisation des produits sanguins, notamment quid de la qualification du sang dans le cadre de l'autotransfusion provoquant une manifestation indésirable ?).

Par ailleurs, se pose le problème, dans la fiche de déclaration, du contrôle des effets indésirables provenant des médicaments génériques. Une étude est actuellement en cours sur les excipients à effet notoire (EEN) et sur les modalités de signalement des effets ayant pour conséquence de prévoir des modalités de prescription différentes de celle du produit princeps.

Cette distinction est extrêmement délicate puisqu'il n'y a pas d'essais cliniques sur les génériques. C'est en faisant une étude au cas par cas des signalements sur les génériques que l'effet indésirable sera repéré. En cas de soupçon sur l'EEN, une enquête est effectuée. S'il apparaît que l'EEN est en cause, il y a une alerte pour tous les génériques de toute nature comportant cet EEN.

D'une manière générale, en cas de doute sur la qualification du produit ou en cas de doute sur la cause de l'effet indésirable, un travail collectif est effectué par les différentes vigilances dans le cadre de la coordination des vigilances (par exemple appréciation de la qualification des seringues pré remplies). Par ailleurs, il devrait y avoir un travail systématique et structuré avec les vigilances relatives aux pratiques et aux soins afin de qualifier communément les manifestations indésirables survenant lors d'une pratique conduisant à l'utilisation d'un produit de santé. Mais la question se pose de savoir quelles autorités devraient participer à cette coordination (HAS, DHOS, INVS, DGS...).

La réception et le traitement des déclarations :

Les déclarations peuvent être effectuées directement à l'Afssaps par oral ou par écrit par le patient. Dans ce cas, l'Afssaps renvoie le patient au médecin pour que lui-même déclare au CRPV. Il peut également être demandé au patient de remplir le formulaire de déclaration patient signé par un médecin déclarant. La réception des déclarations des patients se fait par un formulaire établi par l'Afssaps. La question du signalement du patient est à l'étude en France et au niveau communautaire. Ce pourrait être un mode d'amélioration du système de signalement.

Les déclarations peuvent être effectuées directement sur un formulaire Cerfa par le professionnel de santé. Dans ce cas, il y a renvoi de la déclaration au CRPV compétent pour analyse et inscription dans la base.

Enfin, le plus fréquemment la déclaration est faite par les CRPV par inscription dans la base de données que l'Afssaps ne modifie pas.

En effet, l'Afssaps ne peut pas modifier les déclarations enregistrées dans la base par les CRPV.

Les déclarations sont toutes recueillies à l'Afssaps par l'évaluateur-retranscripteur et elles sont inscrites dans la base.

Toutes les déclarations des professionnels de santé ou des patients sont effectuées par les CRPV qui ont un rôle d'évaluation et de qualification des effets indésirables. Seuls les industriels déclarent directement à l'Afssaps. Il faut remarquer que les critères de déclaration, appréciés différemment, conduisent à une notification plus importante des entreprises de santé.

Les CRPV sont confrontés à la question de la valeur juridique de leur avis. En effet, ils doivent émettre un avis médical ou scientifique sur l'imputabilité du produit, mais ils peuvent être amenés à se prononcer sur la causalité juridique. Cet écueil doit être évité. Les CRPV et l'Afssaps peuvent, en effet, être confrontés à une demande d'interprétation par les avocats, par les experts, par les patients dans la perspective d'un contentieux. Cette analyse dépasse leur mission, et engage leur responsabilité. Elle pourrait même conduire à la sous notification dans la mesure où les médecins risquent de ne plus déclarer aux CRPV redoutant que leur analyse soit un élément de preuve dans le cadre d'un contentieux.

De même, les CRPV, comme les cellules de vigilance de l'Afssaps, doivent être vigilants dans la rédaction des bulletins d'information qui engage leur responsabilité.

Le suivi du dossier de déclaration est assuré à l'Afssaps par une seule personne mais le traitement du dossier est effectué de manière collégiale. Il existe une hiérarchie, chef d'unité, puis département produit et enfin directeur général.

Il est exceptionnel que la qualification initiale soit revue. Elle peut l'être dans le cadre des déclarations spontanées (ex : le signalement d'une manifestation indésirable n'est en réalité pas un effet indésirable ou encore le produit n'est pas un médicament mais un autre produit de santé). Mais, en règle générale, l'Afssaps n'intervient pas dans la qualification de l'effet déclaré ou dans la terminologie utilisée dans la déclaration.

L'Afssaps n'apprécie pas, et renvoie la qualification aux CRPV. L'Afssaps et les CRPV suivent strictement la terminologie et les critères mentionnés dans la loi. Ils se fondent sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance. Il y a cependant de profondes divergences en ce qui concerne le critère d'imputabilité entre les CRPV. La divergence fait la richesse de ce domaine, mais elle peut aussi conduire à des difficultés de mise en œuvre du système.

Le critère de gravité est défini par les textes, les CRPV le suivent mais les médecins déclarants n'ont pas la même appréciation du critère.

Par ailleurs, au niveau communautaire, le critère de gravité peut diverger d'un Etat-membre à un autre. Les autorités nationales de vigilance peuvent avoir des positions différentes. En principe, il devrait y avoir une coordination. Elle est prévue par les textes. En fait, elle a lieu mais elle reste encore assez confidentielle.

En pratique, en France, on passe de l'évènement à l'effet indésirable si la situation est en relation avec le produit. Il peut y avoir une double déclaration si l'imputabilité est liée non seulement au produit mais aussi à l'acte.

On passe de l'effet indésirable à l'effet indésirable grave sur les critères mentionnés dans les textes.

Enfin, l'effet attendu est celui mentionné dans le RCP, alors que l'inattendu ne l'est pas. Il faut toutefois remarquer que l'effet indésirable peut être mentionné dans le RCP et être pour autant inattendu si la fréquence ou la gravité varie par rapport à la première évaluation mentionnée dans le RCP. L'effet peut être inattendu dans sa nature ou dans sa fréquence, d'où l'intérêt de recueillir des données sur la fréquence.

Or, en l'état actuel du droit, les textes ne prévoient pas ce signalement et le système, tel qu'il est organisé, ne permet pas ce recueil d'information. De plus, il faut noter une divergence dans les obligations de signalement entre les pays de l'UE et hors UE. Le signalement des effets attendus doit être effectué lorsque les effets indésirables sont survenus dans l'UE. En revanche, seuls les effets

inattendus doivent être déclarés lorsqu'ils proviennent d'Etats hors UE. Il est difficile de justifier cette distinction.

La fréquence n'est pas un critère de gravité en France, et aucun pays ne la retient.

Toutefois, la modification du nombre d'effets indésirables peut être considérée comme un effet inattendu lorsqu'elle dépasse le seuil déclaré dans le RCP.

C'est une manière de prendre en considération la fréquence. Ce sont en général les laboratoires qui découvrent cette augmentation dans le cadre de leurs plans de gestion de risque. Ils peuvent alors demander à l'Afssaps le retrait du produit s'ils jugent le risque trop important. Dans ce cas, se posera le problème de l'exonération de leur responsabilité si l'Afssaps refuse ce retrait. L'Afssaps peut exiger le maintien du produit s'il n'y a pas de traitement de substitution, mais il faudra qu'elle justifie sa position. Le laboratoire peut demander le retrait s'il fait état d'un traitement de substitution, y compris chez son propre concurrent.

Les effets indésirables doivent être signalés et traités dans les délais imposés par la loi. Les enquêtes effectuées auprès de l'Afssaps ne permettent pas de déterminer précisément le délai s'écoulant entre la réception du signalement par le CRPV et son entrée dans la base. En revanche, il ressort des enquêtes que les délais de signalement des effets indésirables effectués par les CRPV à l'Afssaps sont en principe respectés à 85% pour les effets indésirables graves pour les EI graves, alors que ce devrait être 100%.

Dans les autres cas, il y a beaucoup de retard, lequel est en général justifié par la nécessité pour les CRPV de procéder à une expertise du dossier.

Quant aux délais qui s'écoulent entre la déclaration à l'Afssaps et la transmission des effets indésirables par l'Afssaps à l'EMA, ils sont strictement respectés que l'effet soit grave ou non grave. Tous les EI graves sont envoyés à l'EMA.

Les déclarations d'effet indésirables peuvent donner lieu à une action de l'Afssaps, telle qu'une enquête visant à analyser l'effet aux fins de déclenchement d'une procédure. La déclaration peut donner lieu à une expertise faite par les CRPV qui font appel à des experts extérieurs, et par l'Afssaps qui fait appel à des experts interne ou externes.

Le comité technique émet un avis qui est transmis à la commission nationale, laquelle émet un avis transmet au directeur général qui prend la décision finale. Rares sont les cas de divergences de vue entre la commission nationale et le directeur général. De même, rares sont les cas de contestation des décisions du directeur de l'Afssaps.

L'appréciation peut se faire en fonction du profil attendu ou non de l'EI. Les signalements peuvent modifier le profil de sécurité du produit tel qu'il est mentionné dans le RCP. La variation de la fréquence repérée lors de la saisine dans la base peut être une source d'enquête.

Le comité technique est alors saisi et ses membres peuvent faire état de difficultés rencontrées dans leur activité. Seuls les cas marquants sont étudiés par les membres du comité technique. L'absence de procédure légale permettant de recueillir les données de fréquence conduit le comité technique à effectuer une appréciation subjective. L'absence de coordination de ces données peut conduire le comité technique à apprécier des cas isolés survenus dans les CRPV ou encore déjà connus au niveau européen mais non appréciés sur le territoire français. En l'état actuel du droit, le comité technique ne peut pas avoir une vision quantitative des problèmes puisqu'ils ne peuvent pas vérifier les seuils de fréquence. La pertinence du système de contrôle tel qu'il s'impose au CRPV est discutable.

Les mesures prises, avis recommandations et décisions sont rendues publiques.

Les mesures sont très largement communiquées par mise en ligne des décisions, envois de lettres aux professionnels. En cas d'alerte, elles sont communiquées au niveau européen sachant qu'il existe des divergences entre les Etats membres sur les critères de signalement. Il existe normalement une procédure de concertation préalable sur les effets indésirables entre les autorités de santé, mais elle reste peu efficace.

Il existe une banque de données nationale sur les effets indésirables survenus ainsi qu'une base communautaire, EUDRAVIGILANCE. Cette banque est alimentée par l'Afssaps.

A l'heure actuelle, seule l'Afssaps peut consulter les banques communautaires et seuls les CRPV peuvent consulter les banques nationales. Ces banques restent encore inaccessibles aux professionnels de santé.

Par ailleurs, il convient de noter que la procédure de recueil et de traitement des effets indésirables entre les laboratoires et les CRPV est totalement différente.

Les laboratoires et le Leem ont une vision beaucoup plus ciblée sur la précaution. Les CRPV ne traitent le dossier que si tous les critères sont clairement définis. En cas d'imprécision, il y a classement du dossier. Il n'y a pas de critères scientifiques ou statistiques pour le traitement des dossiers, mais un classement subjectif fondé sur la reconnaissance par les membres du CRPV des éléments graves. Les entreprises, quant à elles, ont une politique de signalement beaucoup plus ouverte.

Enfin Il faut faire la différence entre le signalement des effets indésirables et le signalement des événements indésirables dans le cadre des essais cliniques.

En conclusion,

au regard de l'ensemble des systèmes il faut constater d'une manière générale une très nette avance du système français. Il ressort, toutefois, une méconnaissance et une sous utilisation du système de vigilance par les professionnels, une mauvaise adaptation des formulaires de signalements aux besoins d'information dans le traitement du dossier, un développement de l'expertise juridique des organes de vigilances, une augmentation du rôle du patient dans le signalement direct, une importante divergence entre agences européennes.

2) Les causes

Les causes principales sont celles généralement évoquées dans l'ensemble des procédures.

L'absence de glossaire :

Il est fait état de l'important travail de construction d'un glossaire par la cellule de coordination des vigilances de l'Afssaps. Mais les difficultés liées à l'inexistence d'un vocabulaire commun restent et dépassent le cadre de l'Agence. Le problème devrait être appréhendé dans son ensemble et la terminologie devrait être utilisée par l'ensemble des acteurs. L'agence a, pour l'heure, mis en ligne un glossaire qui a un caractère non contraignant à l'égard des acteurs mais qui, au niveau interne, favorise la communication entre les cellules de l'Agence.

Il est relevé que les professionnels de santé, qui signalent une manifestation indésirable, n'utilisent pas les termes de pharmacovigilance, mais donnent une description précise des faits survenus dans un vocabulaire médical. L'utilisation de la terminologie apparaît essentiellement au niveau des CRPV.

Il ressort de l'enquête que les termes utilisés sont très majoritairement ceux employés dans les textes (effets indésirables, graves, inattendus, mésusage et surdosage).

Certains termes sont plutôt utilisés dans un contexte universitaire, à vocation pédagogique :

Effet ou affection ou pathologie iatrogène, effet nocif (alors que ce terme est très utilisé par les experts devant l'ONIAM).

L'absence de définition des critères de qualification :

Les textes n'offrent pas une précision suffisante sur les critères de qualification et les procédures internes mises en place ne permettent pas d'aboutir à une coordination des critères de qualification tant

au niveau de la chaîne de pharmacovigilance entre les CRPV, les industries de santé et l'Afssaps, qu'au niveau national entre les différentes autorités ou européen entre les différentes agences.

L'absence de coordination des vigilances :

Les textes ne permettent pas d'établir des liens entre les différentes vigilances et différentes autorités en charge de la vigilance. Cette lacune textuelle peut conduire à une sous notification auprès de l'une des agences dans la mesure où le signalement a été mal orienté ou mobilisé dans un seul circuit.

L'élaboration d'une véritable coordination devrait conduire à mettre en place des procédures communes et notamment s'orienter vers une fiche de signalement unique et précise.

L'activité de la cellule de coordination des vigilances effectue un travail très efficace dans le sens d'une mutualisation des méthodes de collecte et de traitement des données.

Par ailleurs, les systèmes de signalement ne permettent pas de recueillir des données transversales qui pourraient être utiles au traitement du dossier de signalement. Cette carence peut conduire à une multiplication des expertises diligentées pour des causes différentes mais dont les résultats devraient concorder. Tel peut être le cas des expertises diligentées dans le cadre de l'appréciation de la pratique professionnelle et de celles effectuées dans le cadre de l'utilisation du produit. Outre l'absence de rationalité du système, il convient de noter d'importants risques de divergences ayant des conséquences dans le cadre d'un éventuel contentieux.

L'amélioration de l'encadrement textuel permettrait de renforcer l'efficacité de la procédure.

II Résultats d'enquêtes effectuées auprès des CRPV

L'enquête auprès des 31 CRPV s'est déroulée au cours du premier semestre 2007 sur la base d'un questionnaire élaboré en coopération avec le CRPV de Saint-Etienne (voir annexe 4). Après un premier contact téléphonique à chaque direction de CRPV et un envoi corrélatif du questionnaire par courrier électronique, chaque CRPV pouvait à sa convenance ou bien de répondre au téléphone et notre enquêteur remplissait le questionnaire (soit immédiatement, soit lors d'un rendez-vous téléphonique ultérieur) ou bien faire remplir le questionnaire par ses services et nous le renvoyer ultérieurement (par la voie postale ou par courrier électronique). L'enquêteur pouvait également se rendre sur place si les services du CRPV en exprimaient le souhait. Sur les 31 CRPV contactés et, sauf erreur de notre part, 4 ont totalement refusé de répondre à l'enquête.¹⁴⁵ Les analyses sont donc tirées des 27 questionnaires dont nous disposons.

L'objectif de l'enquête est de mettre à jour les pratiques en suivant la procédure de déclaration des effets indésirables. A cette fin, il a été nécessaire de déterminer préalablement le point de départ de la procédure et son point d'arrivée. L'aboutissement de la procédure est connu : il s'agit de la saisie (ou non) des effets indésirables dans la base de pharmacovigilance. En revanche, la détermination du point de départ soulevait plus de difficultés que nous avons réglées en nous basant sur l'activité réelle du CRPV de Saint-Etienne. Suite à un premier entretien, il est vite apparu que les déclarations d'effets indésirables ne parvenaient pas toutes spontanément au CRPV mais qu'il existait une phase préalable, plus ou moins formalisée, de « demandes de renseignements ». Durant cette phase qui est, en réalité, commune à tous les CRPV, ceux-ci instruisent complètement le dossier qui débouche éventuellement sur une qualification « d'effets indésirables » et sur une saisie dans la base. Le circuit est ici, en quelque sorte inversé puisque, suite à l'instruction du dossier et si la qualification d'effets indésirables est envisageable, c'est le CRPV qui va demander à l'auteur de la demande de renseignements d'effectuer la déclaration.¹⁴⁶ Bien entendu, les CRPV reçoivent également des déclarations d'effets indésirables qui n'ont pas été précédées d'une demande de renseignements. Dans ce cadre, l'activité centrale du CRPV n'est pas exactement la même : la question est plus de maintenir ou non une

¹⁴⁵ Il s'agit des CRPV de Nice, Paris Saint Antoine, Paris Saint Vincent de Paul et de Strasbourg.

¹⁴⁶ Dans ce cadre, la déclaration n'est plus véritablement spontanée... mais il n'a pas été possible de faire le tri entre les déclarations issues d'une demande de renseignements préalable et les déclarations véritablement spontanées.

qualification d'effets indésirables effectuée par le déclarant. C'est ce que nous avons traduit par l'idée de « requalification » qui opère dans un sens comme dans l'autre suivant que la qualification initiale est ou non maintenue par le CRPV avant saisie dans la base.¹⁴⁷

L'existence de ces deux modes de saisine des CRPV, que nous trouvons significatif à de nombreux égards, a largement dicté l'élaboration du questionnaire communiqué à chaque CRPV. Les renseignements recherchés étaient de deux ordres: Il s'agissait tout d'abord de quantifier les signalements de toutes natures effectués auprès de tous les CRPV au cours des quatre dernières années (2003-2006) ainsi que le nombre de notifications dans la base de pharmacovigilance¹⁴⁸(1). Ensuite, il convenait de s'intéresser sur un plan plus qualitatif aux modalités de réception et de traitement des signalements par les CRPV jusqu'à l'éventuelle saisie dans la base de pharmacovigilance. La recherche s'est principalement intéressée à l'étape de qualification ou de requalification opérée par les CRPV lors du traitement des dossiers (2).

1) Les aspects quantitatifs.

1.1. Le comptage des signalements aux CRPV. (Rubriques 1 et 2)

Les 31 CRPV devaient fournir à notre enquêteur un « comptage des signalements » (Rubrique 1) effectués en tenant compte des deux modes de saisine constituant le point de départ de la procédure :

- le nombre total de « déclarations d'effets indésirables qualifiés comme tel par le déclarant » (Déclarations spontanées) (Rubrique 1-1),
- le nombre total de « demandes de renseignements » (Rubrique 1-2).

En ce qui concerne, le point d'arrivée de la procédure, les CRPV devaient indiquer pour ces mêmes quatre dernières années le nombre total de « notification saisies dans la base de pharmacovigilance » (Rubrique 1-3).

Ces données devaient nous permettre, outre d'avoir un chiffrage précis de l'activité de chaque CRPV, de mesurer l'écart entre le nombre de demandes de renseignements et le nombre de déclarations spontanées ; entre le nombre de demandes de renseignements et le nombre total de notifications, entre les déclarations spontanées et le nombre total de notifications. De telles comparaisons devaient nous permettre de vérifier que les demandes de renseignements constituaient la masse d'informations la plus importante parvenant aux CRPV. Au-delà, car ce constat ne fait pas de doute, il s'agissait de mesurer précisément l'écart existant entre ces deux modes de saisine et voir si l'un l'emportait nettement sur l'autre. Enfin, nous cherchions à mesurer l'écart entre ces deux modes de saisine des CRPV et le nombre total de notifications saisies dans la base. Même s'il n'était pas question de suivre le cheminement de chaque signalement, en comparant ces données, il devenait possible de quantifier le nombre de demandes de renseignements et de déclarations spontanées ne donnant lieu à aucune saisie dans la base. Autrement dit, nous comptons sur ces données pour quantifier le travail de qualification ou de requalification effectué annuellement par les CRPV. Evidemment, il était particulièrement intéressant de mesurer la différence entre le nombre de déclarations spontanées d'effets indésirables et le nombre de notifications saisies dans la base. Dans le prolongement de ce premier comptage, la rubrique 2 devait nous renseigner sur la qualité des personnes procédant à une demande de renseignements (Rubrique 2-1) ou à une déclaration spontanée d'effets indésirables (Rubrique 2-1).

En ce qui concerne le comptage des signalements (Rubrique 1), les enquêteurs se sont heurtés à une résistance de la part des $\frac{3}{4}$ des CRPV. Sur l'ensemble des CRPV contactés et relancés au cours du premier semestre de l'année 2007, seuls 8 ont consenti à fournir les chiffres demandés et parfois pour

¹⁴⁷ Dans le cas où le déclarant ne se contente pas de décrire la situation mais qualifie les faits rapportés « d'effets indésirables ».

¹⁴⁸ Voir Rubriques 1 et 2 du questionnaire en annexe 4.

les seules années 2005-2006.¹⁴⁹ 19 CRPV n'ont pas pu ou voulu répondre sur le comptage des signalements.¹⁵⁰ Les raisons du refus invoquées par nos interlocuteurs sont de différents ordres : soit d'ordre pratique tenant à la charge supplémentaire de travail qui leur était imposée et à laquelle ils ne pouvaient répondre,¹⁵¹ soit d'ordre plus institutionnel puisque certains nous ont renvoyé, parfois sans ménagement, à l'Afssaps qui, à notre connaissance, ne peut pourtant pas nous fournir ces renseignements.

Nous sommes donc placés dans l'impossibilité matérielle de produire des résultats précis sur l'activité réelle de chacun des centres et dans l'impossibilité de procéder aux comparaisons annoncées plus haut. Les résultats obtenus auprès des 8 CRPV ayant renseigné la rubrique 1 ne sont pas suffisamment significatifs pour pouvoir se prêter à une quelconque projection au plan national. Nous signalerons néanmoins deux éléments. En premier lieu, avec les données dont nous disposons, nous avons constaté entre 2003 et 2006 une double progression et un double tassement :

- Les déclarations spontanées d'effets indésirables subissent une augmentation de 28% depuis 2003 avec un ralentissement en 2005 et 2006 (+5%),

- Les demandes de renseignements subissent une augmentation de 24% depuis 2003 avec un ralentissement en 2005 et 2006 (+4%).

Les notifications saisies dans la base par les 8 CRPV concernés progressent dans une moindre mesure depuis 2003 (16%) avec également un tassement pour 2005 et 2006 (+8%). En second lieu, de 2003 à 2006, les demandes de renseignements sont plus élevées que les déclarations spontanées. Les demandes de renseignements sont comprises pour les 8 CRPV dans une fourchette de 2400 (en 2003) à 3100 (en 2006), les déclarations spontanées dans une fourchette d'un peu moins de 1600 (en 2003) à un peu plus de 2000 (en 2006). Quant aux notifications, elles passent d'environ 1800 (en 2003) à plus de 2100 (en 2006).

1.2. La qualité des déclarants :

En ce qui concerne la qualité des personnes qui saisissent les CRPV (Rubrique 2) afin de déclarer des effets indésirables (Rubriques 2-1) ou pour demander les renseignements (Rubriques 2-2) nous aurions dû nous heurter aux mêmes difficultés d'accès aux informations¹⁵². Pourtant, la grande majorité des CRPV a pu remplir, avec un degré de précision variable, les rubriques 2-1 et 2-2 (20).¹⁵³

Sur un plan général, il n'y a pas véritablement de différence entre la qualité de ceux qui déclarent et la qualité de ceux qui demandent seulement des renseignements aux CRPV. De façon très majoritaire, ce sont les médecins qui déclarent (83%) ou demandent des renseignements (76%).¹⁵⁴ Les pharmaciens viennent en seconde position (déclarations : 13%, demandes de renseignements : 10%).¹⁵⁵ Les chirurgiens dentistes, les sages femmes ou encore les infirmières déclarent très peu et demandent fort peu de renseignements.¹⁵⁶ Certains CRPV ont signalé qu'elles préféreraient passer par le médecin.¹⁵⁷

En affinant pour certaines catégories de personnes, restant de toute façon très minoritaire dans la fréquence des signalements, nous avons constaté des nuances suivant qu'il s'agissait d'une déclaration

¹⁴⁹ Il s'agit des CRPV de Besançon, Brest, Lille, Montpellier, Nancy, Paris Créteil (Henri Mondor), Poitiers et Saint Etienne.

¹⁵⁰ Les CRPV de Caen, Rouen, Nantes, Amiens, Angers, Paris Pitié-Salpêtrière, Paris (Fernand-Widal) Paris HEGP, Tours, Limoges, Clermont Ferrand., Bordeaux, Dijon, Lyon, Rennes, Grenoble, Toulouse, Reims et Marseille n'ont pas rempli la rubrique 1.

¹⁵¹ Sur point, les enquêteurs proposaient un nouveau rendez-vous téléphonique.

¹⁵² Dans la pratique des CRPV, le comptage des signalements s'accompagne toujours de la prise en compte de la qualité déclarant.

¹⁵³ Seuls 7 CRPV n'ont pas rempli la rubrique 2.

¹⁵⁴ La part respective de déclarations émanant des médecins libéraux et des médecins hospitaliers n'a pu être mise en évidence.

¹⁵⁵ On ne connaît pas la répartition entre les déclarations des pharmaciens correspondant de vigilance des établissements et les déclarations faites par les pharmaciens libéraux.

¹⁵⁶ Ce sont des cas isolés qui ont été signalés.

¹⁵⁷ Questionnaire présenté au CRPV de Clermont-Ferrand.

ou d'une demande de renseignement. Pour les patients, la déclaration est exceptionnelle¹⁵⁸, la demande de renseignements le serait un peu moins notamment lorsque le CRPV travaille avec le centre anti-poison.¹⁵⁹ Il a été signalé que les patients sont surtout demandeurs d'informations concernant les traitements pendant la grossesse et l'allaitement. Néanmoins, dans un cas comme dans l'autre, les CRPV ont l'habitude de passer par le médecin traitant qui est contacté pour « valider » la déclaration ou qui se trouve être le destinataire final de la réponse à la demande de renseignements.¹⁶⁰ Les CRPV conservent une attitude « prudente » avec les patients et, en définitive, si déclaration il y a, elle émanera du médecin traitant. La même attitude se retrouve avec les associations de patients qui demandent des renseignements aux CRPV.¹⁶¹ Dans ce cadre, la « prudence » des CRPV s'explique par la volonté d'éviter une mise en cause des médecins prescripteurs. L'enquête montre que l'intervention des associations de patients reste exceptionnelle et n'est qu'indirecte dans le cas des déclarations puisqu'il s'agit de renvois de la part de l' Afssaps. Pour les fabricants de produits de santé, les rares cas signalés¹⁶² le sont dans le cadre d'une demande de renseignements suite à une déclaration d'événements indésirables à l' Afssaps.¹⁶³ Les demandes de renseignements surviennent alors a posteriori pour les besoins de leur propre enquête sur l'effet indésirables déclaré.

2) Les aspects qualitatifs.

Pour rendre compte de la pratique des CRPV, on peut suivre le cours de la procédure en s'intéressant à la réception des signalements (21) avant d'aborder la question du traitement proprement dit des dossiers jusqu'à l'éventuelle notification dans la base (22).

2.1. La réception des signalements.

La réception des déclarations comme celle des demandes de renseignements se fait sous des formes variées mais l'information est systématiquement retranscrite par les services des CRPV afin de constituer un dossier.

- Modalités de réceptions des déclarations :

Les CRPV reçoivent les déclarations d'effets indésirables sous toutes leurs formes (orale : téléphone, écrite : sur la base d'un formulaire ad hoc, sur la base du formulaire Cerfa, courrier électronique ou encore sur papier libre). Certains CRPV ont signalé dans le questionnaire, que la forme de la déclaration dépendait en réalité de la qualité et du contexte dans lequel intervenaient les déclarants. C'est ainsi qu'un médecin de ville, un pharmacien libéral ou une clinique privée auront plutôt tendance à passer par le formulaire CERFA.¹⁶⁴ Les pharmaciens du CRPV, en cas de visite dans les services, passeront eux plutôt par un document interne à leur centre.¹⁶⁵ Cette visite aura d'ailleurs pu être motivée par l'envoi d'un courrier électronique valant déclaration spontanée.¹⁶⁶ Un compte rendu d'hospitalisation peut également être communiqué au CRPV à cette fin.¹⁶⁷ Lorsque la déclaration est purement orale, une confirmation écrite est immédiatement demandée par certains CRPV.¹⁶⁸ Le CRPV

¹⁵⁸ Quasiment tous les CRPV ont répondu que cette situation était exceptionnelle (1 par an). Le CRPV de Clermont Ferrand signale néanmoins que la fréquence des déclarations émanant des patients aurait tendance à augmenter. Le décompte des patients déclarants ne permet pas de vérifier cette impression.

¹⁵⁹ Questionnaire présenté au CRPV de Marseille.

¹⁶⁰ Questionnaire présenté au CRPV de Limoges.

¹⁶¹ En outre, le patient qui déclare ou qui demande des renseignements peut être membre d'une association de patients.

¹⁶² Il faut néanmoins mettre à part le CRPV de Montpellier pour lequel il apparaît que les fabricants représentent plus de 10 % des demandes de renseignements (2004-2005) et plus de 13 % en 2006.

¹⁶³ Questionnaires présentés aux CRPV de Lyon, Marseille et Reims.

¹⁶⁴ Questionnaires présentés aux CRPV d'Angers et de Besançon.

¹⁶⁵ Questionnaires présentés aux CRPV de Besançon ou de Clermont-Ferrand.

¹⁶⁶ Questionnaires présentés aux CRPV Fernand Widal (Paris) ou Pitié Salpêtrière (Paris) qui signale l'existence et l'utilité à cet effet de leur site intranet comme le CRPV d'Amiens.

¹⁶⁷ Questionnaires présentés aux CRPV de Poitiers et d'Angers.

¹⁶⁸ Questionnaires présentés aux CRPV Pitié Salpêtrière (Paris), d'Amiens et Grenoble.

de Reims a mentionné le dossier informatisé médical qui comporte une case « effets indésirables », si la case est cochée le signalement arrive directement. L'ensemble de ces déclarations est recueilli au CRPV par les médecins et/ou pharmaciens voire internes¹⁶⁹ ou externes présents dans le service.

- Modalités de réception des demandes de renseignements :

Les demandes de renseignements parviennent aux CRPV très majoritairement par oral (téléphone ou lors de passage dans les services), sinon il a été signalé une recrudescence des courriers électroniques pour les années 2005 et 2006. La réception des demandes de renseignements est faite par les mêmes personnes qu'en matière de déclaration. Néanmoins, il peut s'agir du secrétariat, spécialement formé à cet effet, et qui retranscrit la question en main-courante.¹⁷⁰ Certains CRPV ont expressément mentionné qu'ils passaient par un système d'astreinte des médecins ou des pharmaciens afin de pouvoir à la fois recevoir les déclarations et répondre, dans la mesure du possible, immédiatement aux demandes de renseignements.¹⁷¹

La pratique générale est de retranscrire les déclarations comme les demandes de renseignements sur les fiches internes à chaque CRPV. Elles sont classées par numéro et archivées pour constituer un dossier qui contiendra toutes les informations correspondant à ladite déclaration ou demande de renseignements.¹⁷² Ces fiches internes facilitent l'informatisation des déclarations (codage) ainsi que l'informatisation des demandes de renseignements lorsque le CRPV a mis au point une base à cet effet.¹⁷³ Ces fiches et ces dossiers permettent de conserver une trace écrite et sont réalisés par les médecins ou pharmaciens des CRPV avec l'aide éventuelle des internes ou externes présents dans le centre.¹⁷⁴

2.2. Le traitement des signalements d'effets indésirables.

Le questionnaire visait à préciser les modalités de prise en charge des dossiers par les CRPV (2.2.1) et de transmission des déclarations à l' Afssaps (2.2.2). Sur un autre plan, le questionnaire portait sur le travail de qualification ou de requalification des effets indésirables (2.2.3). Au préalable, il faut signaler que le questionnaire portait avant tout sur le traitement des déclarations spontanées. En ce qui concerne les demandes de renseignements, elles peuvent, après étude, être transformées en déclarations et saisies dans la base mais nous n'avons pas pu apprécier l'ampleur du phénomène.

2.2.1. La prise en charge des déclarations (Rubriques 5-1-2 ; 5-1-3).

Après retranscription, les dossiers sont répartis entre les membres du CRPV. La répartition se fait en fonction des disponibilités de chacun, il n'existe pas de répartition en fonction des spécialités ou alors de façon informelle.¹⁷⁵ La personne désignée assure le suivi du dossier qui reste traité de façon collégiale dans la mesure du possible.¹⁷⁶ En effet, presque tous les CRPV ont une réunion hebdomadaire, par quinzaine ou mensuelle pour revenir sur les dossiers en cours et, particulièrement, sur ceux qui soulèvent des difficultés d'imputation.¹⁷⁷ Néanmoins, il peut paraître assez difficile de concilier cette gestion, voire cette instruction, collective des dossiers, avec l'obligation de transmettre rapidement les déclarations à l' Afssaps.

¹⁶⁹ Après validation par un « senior », voir questionnaires présentés aux CRPV de Lyon et de Toulouse.

¹⁷⁰ Questionnaires présentés aux CRPV Fernand Widal (Paris) et de Dijon

¹⁷¹ Questionnaires présentés aux CRPV de Lyon et de Toulouse.

¹⁷² A moins que la demande de renseignement ait pu recevoir une réponse immédiate (sans suspicion d'effet indésirable).

¹⁷³ La majorité des CRPV disposent ou vont disposer d'une base informatique spécifique accueillant et centralisant les demandes de renseignements mais, sur ce point le manque de moyens matériels, a été dénoncé.

¹⁷⁴ Questionnaires présentés aux CRPV de Dijon ou de Rennes.

¹⁷⁵ Questionnaires présentés aux CRPV d'Amiens (grossesses), de Marseille, de Rouen ou de Reims (grossesses).

¹⁷⁶ Le manque de temps et plus largement de moyens a été dénoncé par un grand nombre de CRPV.

¹⁷⁷ Le traitement collégial du dossier ne s'impose parfois que pour les dossiers soulevant des difficultés particulières (Voir questionnaire présenté au CRPV d'Angers).

222. La transmission des déclarations à l'Afssaps (Rubriques 5-4 et 5-6).

La rubrique 5-4 du questionnaire portait sur le délai de transmission des déclarations à l'Afssaps¹⁷⁸. De façon quasi unanime, les CRPV affirment transmettre dans les 15 jours du signalement les effets indésirables graves¹⁷⁹. Pour les effets indésirables non graves, le délai est variable de l'ordre de 1 mois pour les CRPV les plus précis.¹⁸⁰ Certains CRPV mentionnent une transmission immédiate, dans les 24 heures ou sous 48 heures, si l'effet indésirable est « très grave »¹⁸¹, en « cas de décès »¹⁸² ou encore si l'effet indésirable présente un « enjeux de santé publique ».¹⁸³ Lorsque l'effet indésirable affecte un produit dérivé du sang, la transmission est immédiate.¹⁸⁴

Sur cette question la recherche mériterait d'être approfondie car il est difficile de faire le tri entre la volonté affichée des CRPV d'assurer une transmission à bref délai et la réalité du temps de la transmission. Le CRPV de Saint-Etienne calcule d'ailleurs très précisément le temps qui s'écoule entre le signalement d'un effet indésirable grave et sa saisie dans la base.¹⁸⁵ La difficulté principale tient dans le temps d'instruction du dossier qui risque de dépasser la durée réglementaire de 15 jours et qui empêche, a fortiori, une transmission sur le champ. Conscients du problème, des CRPV font état d'une pratique qui mériterait sans doute d'être généralisée. Ils saisissent dans la base l'effet indésirable grave (ou présumé comme tel) et complètent le dossier par la suite.¹⁸⁶ Il faudrait, dès lors, adapter la fiche de codage de l'Afssaps pour prendre en compte de cette situation.

En dehors de la question des délais de transmission, la saisie dans la base se fait selon la fiche de codage de l'Afssaps ce qui permet d'assurer une transmission numérique uniforme (Rubrique 5-6). Le CRPV de Lyon a signalé qu'après saisie, une copie était envoyée au notificateur.

2.2.3. L'opération de qualification.

A titre liminaire, il faut préciser que les rubriques du questionnaire portant l'opération de qualification concernent les déclarations spontanées d'effets indésirables et non les demandes de renseignements. Néanmoins, pour ces dernières, le CRPV joue incontestablement un rôle primordial sur le terrain de la qualification puisque c'est lui qui, en répondant à son interlocuteur, va apprécier l'opportunité de faire ou de ne pas faire une déclaration d'effets indésirables.¹⁸⁷

En ce qui concerne les déclarations spontanées, nous cherchions à obtenir deux séries de renseignements. En premier lieu, comment s'opérait la qualification d'effets indésirables et, en second lieu, comment les CRPV appréciaient les caractères de gravité et de prévisibilité des effets indésirables.¹⁸⁸

- La qualification en effets indésirables.

Tout d'abord, il faut remarquer que les déclarants qualifient peu la situation qu'ils exposent. D'une façon unanime, les CRPV questionnés à ce sujet, rapportent que la préoccupation première du déclarant (ou d'ailleurs de celui qui demande un renseignement) est de s'attacher à la description

¹⁷⁸ Certains CRPV n'ont, en réalité, pas renseigné cette rubrique et se sont contentés de renvoyer au délai légal sans s'expliquer sur leur pratique (Voir, par exemple, Questionnaires présentés aux CRPV du Centre Européen Georges Pompidou ou de Bordeaux).

¹⁷⁹ Ou 15 jours en moyenne voir Questionnaire présenté au CRPV de Nancy

¹⁸⁰ Le CRPV Fernand Widal de Paris mentionne un délai « raisonnable », le CRPV de la Pitié Salpêtrière et celui de Paris Mondor vise un délai « variable », le CRPV de Saint Etienne ne calcule pas pour les effets indésirables non graves.

¹⁸¹ Questionnaire présenté au CRPV de Lyon.

¹⁸² Questionnaires présentés aux CRPV d'Amiens, de Poitiers, de Reims, de Rouen. Dans les 48 heures pour le CRPV de la Pitié Salpêtrière. Pour le CRPV de Grenoble, en cas de décès, le délai est de 7 jours.

¹⁸³ Questionnaire présenté au CRPV de Lyon.

¹⁸⁴ Voir notamment les questionnaires présentés aux CRPV de Dijon et de Grenoble.

¹⁸⁵ C'est ainsi qu'en 2006 sur 174 dossiers d'effets indésirables graves 14 avaient été déclarés hors délai.

¹⁸⁶ Questionnaires présentés aux CRPV d'Angers, de Clermont-Ferrand, de Grenoble ou de Reims.

¹⁸⁷ L'enquête ne permet pas de connaître le nombre de demandes qui aboutissent en définitive à une déclaration d'effets indésirables. Elle ne permet pas non plus de quantifier les demandes de renseignements qui sont totalement extérieurs à la question des effets indésirables.

¹⁸⁸ L'enquête cherchait à mettre en évidence d'autres éléments comme la fréquence des termes utilisés (voir sur ce point les résultats conduisant au GLOSSAIRE).

clinique de la situation. Il revient alors au CRPV d'apprécier si les circonstances exposées peuvent prendre la qualification juridique d'effets indésirables et entrer par conséquent dans le circuit de la pharmacovigilance. Quoiqu'il en soit, même lorsque la déclaration comporte la qualification d'effets indésirables, les CRPV ne se sentent absolument pas tenus par la qualification initiale du déclarant¹⁸⁹ et ce, quelle que soit la forme prise par la déclaration spontanée. Sur ce point, le questionnaire comportait deux rubriques afin de croiser les résultats. La rubrique 5-1-4 visait la possibilité (ou non) de disqualifier l'effet indésirable déclaré (l'effet indésirable n'est pas un effet indésirable). Tous les CRPV ont répondu et, à l'exception de celui de Marseille, déclarent user d'une telle prérogative. La rubrique 5-2-3 traitait quant à elle de la possibilité (ou non) pour la personne qui traite le dossier de modifier le terme utilisé par le déclarant (requalification). Deux CRPV n'ont pas répondu (dont celui de Marseille), deux ont répondu négativement (Lille et Poitiers¹⁹⁰), les vingt trois autres ont répondu positivement. Au total, seule la pratique du CRPV de Marseille est clairement différente. Lorsque le CRPV de Marseille est saisi d'une déclaration d'effets indésirables écrite et expresse, il ne requalifie jamais mais enregistre la déclaration dans la base avec une imputabilité faible.¹⁹¹ Autrement dit, à une exception près et sous réserve de deux cas douteux, les CRPV qualifient, requalifient ou disqualifient sur la base des éléments de fait qui sont exposés par le déclarant. Ils peuvent évidemment maintenir la qualification initiale lorsqu'elle existe.

Ensuite, la qualification, la requalification ou encore la disqualification s'opère lors de l'étude de l'imputabilité de la situation décrite au médicament en cause. Dans ce cadre, le questionnaire cherchait à préciser deux séries d'éléments particuliers :

En premier lieu, les rubriques 3-2 et 5-1-5 concernaient l'hypothèse dans laquelle la qualification d'effets indésirables est écartée au motif que le produit en cause ne relève pas de la pharmacovigilance. Cette hypothèse se vérifie de façon presque unanime¹⁹², même si certains CRPV ont ajouté que cette situation leur paraissait assez peu fréquente.¹⁹³ Il arrive donc que les faits décrits ne soient pas imputables à l'action d'un médicament mais à un autre produit comme un cosmétique ou un dispositif médical.¹⁹⁴ Le plus intéressant est de relever qu'un grand nombre de CRPV notent expressément qu'ils assurent la coordination avec les autres vigilances puisqu'ils renvoient le dossier en cause à la vigilance concernée (matéiovigilance, hémovigilance notamment).¹⁹⁵

En second lieu, dans une perspective identique, nous cherchions à savoir si les CRPV requalifiaient les effets indésirables déclarés en événements indésirables (Rubrique 5-1-5). Là encore l'éventualité se rencontre mais dans une moindre mesure.¹⁹⁶ Sur ce point, il semble que les CRPV ont du mal à appréhender cette expression « d'événements indésirables » et les rapports entretenus avec la notion « d'effets indésirables ». La rubrique 5-3-1 demandait aux CRPV d'exposer leurs critères permettant de qualifier un « événement indésirable » en un « effet indésirable ». Il ressort très nettement de l'analyse des résultats de l'enquête que le passage d'une expression à une autre se fait

¹⁸⁹ Sur point le questionnaire comportait deux rubriques (5-1-4 et 5-2-3). Tous les CRPV (à l'exception de celui de Marseille) ayant renseigné la rubrique 5-1-4 déclarent qu'ils peuvent disqualifier les effets indésirables signalés par le déclarant. L'information est confirmée puisque ces CRPV indiquent également que la personne qui traite le dossier peut modifier le terme utilisé par le déclarant. Seul le CRPV de Lille donne une information contradictoire.

¹⁹⁰ Le CRPV de Poitiers précise qu'il ne modifie pas le terme utilisé par le déclarant car soit c'est un effet indésirable et la procédure suit son cours, soit ce n'est pas un effet indésirable et il n'est pas entré dans la base. Le CRPV de Lille ne donne pas d'explication. Sur ce terrain, tout au moins, ces deux questionnaires apportent des réponses contradictoires (la rubrique 5-1-4 ayant été renseignée positivement).

¹⁹¹ Questionnaire proposé au CRPV de Marseille qui mentionne que lorsque la déclaration est faite par oral, la discussion qui s'engage entre le déclarant et le CRPV peut aboutir à une disqualification ou à une requalification.

¹⁹² Un CRPV n'a pas renseigné les rubriques, deux CRPV ont répondu négativement.

¹⁹³ Questionnaires présentés aux CRPV de Clermont-Ferrand, de Marseille, de Reims ou de Rennes.

¹⁹⁴ Il peut également s'agir d'un produit sans AMM et/ou vendu sur l'Internet comme un CRPV a pu le signaler.

¹⁹⁵ Questionnaires présentés aux CRPV d'Amiens, d'Angers, de Besançon, de Dijon, de Grenoble, de Lyon, de Marseille, de Nantes, de Poitiers, de Rennes et de Saint Etienne.

¹⁹⁶ Deux CRPV n'ont pas répondu, sept CRPV ont répondu négativement. Certains CRPV insistent sur le caractère exceptionnel d'une telle situation.

lors de l'analyse en termes d'imputabilité. Si la situation décrite par le déclarant est imputable, d'une façon ou d'une autre, à un produit relevant de la pharmacovigilance, la qualification « d'effets indésirables » supplante celle « d'événements indésirables ». ¹⁹⁷ Néanmoins, certains CRPV présentent l'expression « événements indésirables » comme étant plus générale que celle « d'effets indésirables ». ¹⁹⁸ Autrement dit, l'expression « événements indésirables » engloberait celle « d'effets indésirables ». Le CRPV de Bordeaux précise quant à lui qu'il réserve la qualification « événements indésirables » aux essais cliniques ou études épidémiologiques. ¹⁹⁹

-L'appréciation des critères de prévisibilité et de gravité des effets indésirables.

Une fois la qualification d'effets indésirables retenue, le questionnaire visait à détailler deux catégories d'effets en demandant aux CRPV d'exposer les critères qu'ils mettaient en œuvre. ²⁰⁰

Sur un plan général, il s'avère que le critère tiré de la fréquence de l'effet indésirable est très rarement pris en compte pour préciser la qualification des effets indésirables (Rubrique 5-3-5). Sur vingt six réponses pertinentes, seuls trois CRPV tiennent compte de ce critère ²⁰¹ et deux n'en tiennent compte qu'en cas d'essais cliniques. ²⁰² Le CRPV de Clermont-Ferrand signale toutefois qu'il en informe le comité technique. La rubrique concernant la qualification d'effets indésirables attendus ou d'effets indésirables inattendus (5-3-4) a reçu une réponse presque unanime : la consultation du RCP permet de qualifier. ²⁰³ Le CRPV de Caen mentionne à cet égard la consultation des bases de données pharmacovigilance. C'est plus sur la qualification tenant à la gravité de l'effet que les résultats méritent d'être détaillés.

Sans surprise, l'enquête montre que la qualification d'effet indésirable grave repose pour l'ensemble des CRPV sur la définition donnée par le pouvoir réglementaire ²⁰⁴ éventuellement complétée par un renvoi à l'arrêté déterminant les bonnes pratiques de pharmacovigilance. L'effet indésirable est qualifié de grave en cas de mise en jeu du pronostic vital, de décès, d'hospitalisation, de prolongation de durée l'hospitalisation, d'existence d'une malformation congénitale ²⁰⁵ ou encore d'existence de séquelles. Un CRPV dénonce la confusion qui peut exister entre la gravité et la sévérité de l'effet. ²⁰⁶ Le CRPV de Dijon considère qu'il faudrait prendre en compte la perte d'une chance au titre des critères de gravité. Cinq CRPV regrettent que le critère tiré du « médicalement significatif » ne soit pas pris en considération. ²⁰⁷ La très grande majorité des CRPV ne consultent pas la base de données pour apprécier la gravité des effets indésirables. ²⁰⁸

¹⁹⁷ Trois CRPV n'ont pas renseigné la rubrique, un apporte une réponse non pertinente, trois ont répondu qu'ils n'utilisaient jamais l'expression « événements indésirables ». Les autres CRPV raisonnent en termes d'imputabilité.

¹⁹⁸ Questionnaires présentés au CRPV Fernand Widal (Paris) et au CRPV de Poitiers.

¹⁹⁹ Voir également le questionnaire proposé au CRPV de Tours.

²⁰⁰ Les vingt sept CRPV ont répondu et ont tous renvoyé, pour le moins, aux exigences réglementaires.

²⁰¹ Questionnaires présentés aux CRPV de Lille, de Toulouse et de la Pitié-Salpêtrière (Paris).

²⁰² Questionnaires présentés aux CRPV de Nantes et de Rennes.

²⁰³ En dehors de deux CRPV n'ayant pas renseigné la rubrique, tous les CRPV ont renvoyé au RCP et/ou Vidal et/ou monographie du médicament.

²⁰⁴ Le CRPV de Bordeaux mentionne les « critères de gravité internationaux ».

²⁰⁵ Le CRPV de Poitiers mentionne qu'il a ajouté au titre de la gravité les problèmes d'anomalies congénitales en cas de grossesse et sollicite une modification en ce sens de la fiche CERFA.

²⁰⁶ Questionnaire présenté au CRPV de Grenoble qui mentionne comme « effet indésirable sévère » la perte totale de cheveux pour un patient.

²⁰⁷ Il s'agit des CRPV de Lyon, de Marseille, de Reims, de Saint-Etienne et de Toulouse

²⁰⁸ Deux CRPV n'ont pas renseigné la rubrique (5-3-3) et seulement deux CRPV consultent la base de données nationale ou communautaire.

Constat : la biovigilance est une cellule très récente qui intervient dans un domaine en pleine progression. Son activité doit nécessairement être coordonnée avec d'autres vigilances et l'approche d'une coordination des vigilances est en grande partie intégrée dans le fonctionnement de la cellule.

Les enquêtes ont été effectuées auprès de la cellule de biovigilance de l'Afssaps sous forme d'entretiens et de réponse à un questionnaire. Le questionnaire retenu était identique à celui présenté à la cellule de pharmacovigilance de l'Afssaps sous réserve des spécificités de la procédure en question. L'objectif a consisté à relever les modalités et le circuit du signalement des manifestations indésirables au regard de la spécificité de ces produits. L'analyse des résultats a permis de dégager certains constats (I). Les remarques qui en ressortent sont essentiellement liées à la particularité du produit surveillé (II).

I Les constats

La biovigilance, qui trouve sa source dans un dispositif très récent(1), tire sa spécificité, quant aux modalités de signalement (2), de la particularité produit qu'elle encadre, particularité qui conditionne également le contenu du signalement.

1) Les sources

Les enquêtes effectuées auprès de la cellule ont conduit à revenir sur le contexte de création de la vigilance pour en expliquer les particularités. La biovigilance est née de l'absence de dispositions spécifiques concernant la vigilance des organes, des tissus, des cellules ainsi que des thérapies innovantes telles que la thérapie cellulaire. Elle résulte d'une exigence formulée dans l'une des lois de bioéthique. Ces lois ont donné une forme juridique à des considérations, jusqu'à présent, éthiques.

La biovigilance a pour objectif de prévenir les risques et d'assurer la sécurité et le respect des pratiques, pour l'ensemble du processus allant du prélèvement d'éléments ou produits issus du corps humain à leur utilisation à des fins thérapeutiques. Sont notamment concernées la greffe d'organes, de tissus et la thérapie cellulaire. Rentrent également dans le champ d'application de la biovigilance, les dispositifs médicaux qui incorporent ces éléments ou produits issus du corps humain, l'ensemble des produits thérapeutiques annexes mis en contact avec ces mêmes éléments ou produits et définis dans l'article L. 1263-1 du Code de la santé publique, ainsi que ceux utilisés en procréation médicale assistée.

Le décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003 crée le système national de biovigilance dont la mise en œuvre a été confiée à l'Afssaps. Ce décret a été élaboré en collaboration avec la DGS, l'établissement

²⁰⁹ Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)

Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)

Décret n°2005-1618 du 21 décembre 2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et modifiant le code de la santé publique (partie réglementaire)

Arrêté du 21 décembre 2005 pris en application des articles R.1211-14, R.1211-15, R.1211-16 et R.1211-21 du code de la santé publique.

Décret n°2005-1391 du 8 novembre 2005 relatif au transfert à l'Agence de la biomédecine du fichier des donneurs tenu par l'association France greffe de moelle.

Décret n°2004-829 du 19 août 2004 relatif aux conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes et modifiant le code de la santé publique (partie réglementaire)

Arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques dans l'obligation de signalement des incidents et effets indésirables.

français des greffes et l'établissement français du sang afin de déterminer la place respective de chacune de ces institutions ainsi que des producteurs.

L'Afssaps met en place et coordonne le dispositif de biovigilance en s'appuyant sur l'ensemble des acteurs du système: l'Etablissement Français des Greffes (EFG), l'Etablissement Français du Sang, tous les établissements ou structures exerçant les activités de prélèvements ou de collectes d'organes, de tissus ou de cellules, et tous les établissements intervenant dans la préparation de ces mêmes produits.

La biovigilance est une composante du système national de sécurité sanitaire, au même titre que les vigilances sanitaires des autres produits de santé (pharmacovigilance, hémovigilance, réactovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance et pharmacodépendance) dont l'Afssaps assure la mise en œuvre.

Certaines de ces vigilances peuvent se retrouver très étroitement liées.

Par exemple : pour les dispositifs médicaux défectueux utilisés lors de prélèvement d'aphérèse (matériovigilance et biovigilance), pour les réactifs défectueux utilisés pour la sélection biologique des donneurs (réactovigilance et biovigilance).

La biovigilance consiste à surveiller le risque d'incident et les incidents relatifs :

- aux éléments et produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, dans le cadre de recherches biomédicales,
- aux produits de santé, autres que les médicaments, qui en dérivent (par exemple de la poudre d'os obtenue à partir d'une tête fémorale pour des implants dentaires),
- aux dispositifs médicaux qui incorporent ces mêmes éléments et produits,
- ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes (PTA)²¹⁰.

Elle consiste à surveiller les effets indésirables survenant chez un patient, donneur vivant ou receveur, et pouvant résulter de l'utilisation de ces produits ainsi que des activités qui en découlent et des effets indésirables (quelle que soit leur gravité), observés chez les patients donneurs vivants ou receveur (Art R. 1211-30 CSP). Il faut remarquer que la biovigilance porte tant sur les produits que sur les actes, ce qui la rapproche nécessairement du processus d'évaluation des pratiques des médecins.

Il ressort clairement des enquêtes que la biovigilance est une discipline très complexe qui nécessite une veille sanitaire sur l'ensemble des étapes de la chaîne allant des sélections clinique et biologique du donneur au suivi médical des patients, donneurs vivants ou receveurs.

2) Les modalités de signalement et de déclaration

- Le système de biovigilance repose sur des acteurs spécifiques :

Les professionnels de santé doivent transmettre toutes les informations concernant les incidents et les effets indésirables au correspondant local de biovigilance de leur lieu d'exercice ou à la cellule de biovigilance de l'Afssaps. Ils doivent en outre conserver l'ensemble des documents relatifs à l'incident ou à l'effet indésirable signalé afin de pouvoir, le cas échéant, compléter les informations qu'ils ont transmises et coopérer avec les correspondants locaux de biovigilance ou la cellule de biovigilance de l'Afssaps lors d'enquêtes ultérieures.

Le texte (Art R1211-41 CSP) vise tout particulièrement le médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, biologiste, infirmière ou infirmier. La vision du professionnel de santé est plus large qu'en pharmacovigilance ou l'infirmier n'est pas cité.

²¹⁰ Arrêté du 19 août 2004 fixant le contenu du dossier accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutiques.

A l'instar des autres vigilances déjà réglementées, les professionnels de santé jouent un rôle fondamental dans le système national de biovigilance. En effet, ce sont eux qui sont habilités à prescrire et à administrer les produits de santé d'une part et à assurer le suivi médical des patients d'autre part.

La biovigilance est de plus fondée sur le rôle des correspondants locaux de vigilance.

L'ABM (Agence de la biomédecine), chaque établissement de transfusion sanguine ainsi que les établissements de santé ou autres structures privées ou publiques, tels que définis précédemment, doivent désigner un correspondant local de biovigilance. Ce correspondant local de biovigilance doit être doté d'une expérience concernant les produits ou activités relevant de la biovigilance. S'agissant des établissements ou des structures qui sont tenus, de part leurs missions, de disposer d'au moins un médecin, un pharmacien, un biologiste ou un infirmier, le correspondant local doit appartenir à l'une de ces professions. Dès la nomination du correspondant local de biovigilance par le responsable de l'établissement ou de la structure concerné(e), son identité, sa qualité ainsi que son expérience professionnelle (curriculum vitae) doivent être communiquées au directeur général de l'Afssaps. L'ABM doit être informée, dans les mêmes conditions, de chaque nomination ou modification de coordonnées d'un correspondant local de biovigilance.

- Distinction des procédures selon les contextes :

D'une manière générale, le décret précise que : tout professionnel de santé doit signaler sans délai, au correspondant local de biovigilance de l'établissement dans lequel il exerce, l'intégralité des incidents et des effets indésirables dus ou susceptibles d'être dû aux produits relevant de la biovigilance et qui ont été portés à sa connaissance.

A ce stade, il faut noter que le professionnel de santé signale et ne déclare pas. Il ressort clairement des enquêtes que le professionnel de santé signale ou « notifie » (les termes ne sont pas très précis) mais il ne déclare pas. Cette déclaration est obligatoire dès que la manifestation indésirable a été repérée, mais il n'y a pas de sanction spécifique prévue par les textes, sanction qui serait difficile à mettre en œuvre. Par ailleurs, la notion de professionnel de santé est largement entendue. Elle vise le médecin, pharmacien, chirurgien dentiste, biologiste, sage-femme, infirmière. Pour ceux-ci le texte met en place une obligation de déclaration, mais au stade de l'avertissement l'Afssaps utilise le terme signalement, le signalement est effectué au correspondant local de biovigilance et c'est seulement à ce stade que l'on parle de la déclaration.

Le correspondant local de biovigilance, alerté par un professionnel de santé, doit, dans un second temps, déclarer sans délai à la cellule de biovigilance de l'Afssaps, ce même incident ou effet indésirable.

Tout professionnel de santé qui exerce dans un établissement ou une structure ne disposant pas d'un correspondant local de biovigilance, c'est le cas notamment des professionnels de santé libéraux (comme les chirurgiens dentistes), devra déclarer sans délai tous les incidents et effets indésirables de biovigilance directement à la cellule de biovigilance de l'Afssaps. En ce cas, lorsque le professionnel de santé avertit directement l'Afssaps, il convient de parler de déclaration et non de signalement.

La déclaration se fait, dans tous les cas, à l'aide de la fiche de déclaration de biovigilance qui doit être remplie de manière la plus exhaustive possible. Il s'agit d'une fiche établie par l'Afssaps, ce n'est pas un formulaire Cerfa. Le correspondant local de biovigilance de l'ABM (Agence de la biomédecine) devra systématiquement en être informé sans délai, par le déclarant.

En pratique, dans le cadre d'une mise en place progressive de la biovigilance, l'Afssaps recommande des procédures à suivre selon qu'il y a urgence ou non. Ces procédures sont précisément mentionnées

dans le guide de déclaration que la cellule de biovigilance a élaboré à l'attention des professionnels de santé et des établissements.

Dans le cadre des missions qui lui sont confiées par le décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003, l'Afssaps a réuni un groupe de travail multidisciplinaire sur la biovigilance dont une des premières missions a été de rédiger un guide pratique d'aide à la mise en place de la biovigilance dans un établissement de santé. Ce document est destiné aux correspondants locaux de biovigilance. Il devrait leur permettre de préciser, au sein de leur établissement respectif, les circuits de signalement et de déclaration des incidents et des effets indésirables ainsi que le rôle des différents acteurs impliqués, notamment dans le cadre d'une enquête de biovigilance.

En outre, ce guide précise la nature des incidents et des effets indésirables à déclarer en biovigilance et dans quels délais, et permet in fine aux acteurs du réseau d'adopter un langage commun. Un arrêté rendra opposable ces délais de déclaration. La question qui demeure est celle de l'accord sur la définition des incidents.

En cas d'urgence, elle recommande à tout professionnel de santé d'alerter le plus rapidement possible, et au plus tard dans les 24 heures suivant sa survenue, tout incident effet indésirable directement à la cellule de biovigilance de l'Afssaps sans passer par le correspondant local de biovigilance de son lieu d'exercice (par exemple lorsque des mesures de police sanitaire sont à mettre en place le plus rapidement possible afin d'assurer la sécurité sanitaire d'éventuels autres receveurs ou donneurs) et de transmettre une copie de la fiche de déclaration pour information, dans les mêmes délais, à l'ABM international concernée.

En dehors de tout contexte d'urgence, elle recommande à tout professionnel de santé de signaler, dès lors qu'il en a connaissance ou fait la constatation, tout incident ou effet indésirable, grave ou non grave, au correspondant local de biovigilance de son lieu d'exercice. Le correspondant local de biovigilance doit déclarer le plus rapidement possible et au plus tard dans les 15 jours suivant sa survenue, tout incident ou effet indésirable grave à la cellule de biovigilance de l'Afssaps et en informer l'ABM interrégional (SRA) dans les mêmes délais. Les autres incidents et effets indésirables, non graves, à défaut d'être déclarés à la cellule de biovigilance, doivent néanmoins figurer dans le rapport annuel de biovigilance que doivent rédiger les correspondants locaux de biovigilance en fonction de leur lieu d'exercice (dans la mesure où les établissements les ont mis en place).

En cas de doute sur le caractère urgent ou non de l'incident ou de l'effet indésirable, elle recommande à tout professionnel de santé de le déclarer directement à la cellule de biovigilance de l'Afssaps, le plus rapidement possible et au plus tard dans les 24 heures suivant sa survenue et d'en informer l'ABM interrégional (SRA) concerné dans les mêmes délais.

Il ressort des enquêtes une règle générale, dans le domaine de biovigilance, de respect des délais.

Enfin, outre les activités de signalement et de déclaration, chacun des acteurs du système de biovigilance doit, dans le domaine de ses compétences, favoriser le recueil et l'accessibilité de tout document utile en terme de traçabilité des éléments et produits issus du corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques et de toute information indispensable en vue de prévenir la survenue de tout nouvel incident ou effet indésirable.

Il est très clairement affirmé, dans les enquêtes et entretiens, une nette distinction entre le signalement et la déclaration qui sont deux situations différentes. Cette distinction nette, qui est une appréciation interne à la biovigilance, présente l'avantage de distinguer clairement, à chaque stade du circuit, les obligations des acteurs.

3) Le contenu de la déclaration

Il est rappelé que doivent être déclarés les effets indésirables et les incidents survenant chez le donneur au cours du prélèvement ou après. Toutes les manifestations doivent être déclarées, qu'elles soient liées ou non à un produit. La notion d'incident est appréciée en biovigilance comme en hémovigilance.

Doivent être déclarés les incidents sur la chaîne allant du donneur au receveur et qui concernent les produits ou leur conditionnement sans que le donneur et le receveur soient nécessairement atteints.

Doivent être déclarés les effets ou incidents survenant chez le receveur.

En biovigilance, sont visés non seulement les produits mais aussi les pratiques.

Le problème de la qualification du produit peut se poser, par exemple lorsque le produit n'a pas de statut juridique, ce qui peut être pour la transfusion autologue ou pour le sang du cordon ombilical du nouveau né.

La qualification du produit ou plus exactement l'analyse de l'effet ou de l'incident survenant au cours de l'utilisation du produit, va permettre de déterminer quelles sont les vigilances concernées. En cas de problème, l'analyse est soumise à la coordination des vigilances.

Le signalement ou notification est effectué sans qualification de gravité par le déclarant, la qualification est effectuée par l'Afssaps.

La notion de gravité est introduite dans la nouvelle base de données en 2007. La nouvelle base est une application du décret. La gravité correspond à la contamination de plusieurs personnes, à l'atteinte au pronostic vital, aux critères de gravité qui sont utilisés en pharmacovigilance.

La gravité est un critère d'interprétation subjectif qui est apprécié par le médecin déclarant.

Cela soulève des difficultés en termes de cohérence. L'interprétation est difficile à donner dans la coordination des vigilances car les critères évoluent d'une vigilance à l'autre, même s'il existe des points communs. Ces variations sont liées à la spécificité des produits.

L'appréciation de la gravité soulève des problèmes encore plus importants dans le rapport entre les Etats membres. Les critères sont variables d'un Etat à un autre non seulement sur la gravité mais également sur la qualification du produit.

- Le suivi de la déclaration :

Les déclarations sont reçues à la cellule de biovigilance par le médecin responsable. Les déclarations ne sont pas retranscrites, elles sont mentionnées dans la base par le déclarant. Les déclarations sont analysées et traitées par le médecin de la cellule de biovigilance qui traite seul le dossier. S'il y a une enquête de biovigilance, celle-ci doit être coordonnée par une seule et même personne, le correspondant local de biovigilance déclarant qui est l'interlocuteur privilégié de la cellule de biovigilance à l'Afssaps.

Les déclarants procèdent à une description des incidents ou effets indésirables. Le médecin biovigilant va adapter la terminologie pour qualifier la manifestation indésirable. Parmi les termes proposés, il est précisé que les termes « attendu » et « inattendu » ne sont pas utilisés car en matière de biovigilance il n'y a pas encore assez de recul. Ces critères sont trop récents et, par ailleurs, la biovigilance est très délicate à mettre en œuvre. L'appréciation des critères de déclenchement d'une action se fait au cas par cas.

Il convient de noter qu'il existe une base de données nationale et communautaire. Les cas sont automatiquement rentrés dans cette base. Cette base, qui est mise à jour, par l'Afssaps peut être consultée par l'Afssaps et par l'agence de biomédecine. Cette base peut être consultée par le déclarant uniquement pour le cas qui le concerne.

- La procédure de contrôle :

La biovigilance est assez récente et ne dispose pas d'assez de recul mais la construction du système de vigilance a été effectuée en tenant compte des expériences des autres vigilances et notamment dans un esprit de clarté afin de réduire les difficultés que l'on rencontre dans les coordinations de vigilance (problème de définition, d'interprétation des critères de gravité par exemple).

L'Afssaps est l'autorité compétente en matière de biovigilance²¹¹. En pratique, ces missions sont assurées par la cellule de biovigilance qui est rattachée au département de l'évaluation des produits biologiques de la direction de l'évaluation des médicaments et produits biologiques (DEMEB).

Sa mission première est de veiller à ce que les exigences en matière de signalement et de déclaration soient mises en place et respectées par tous le plus rapidement possible. Cependant, après quelques mois de fonctionnement, il est prévu de mener une réflexion avec les professionnels de santé et les autres acteurs du système pour définir, plus précisément, des recommandations adaptées aux spécificités des produits qui entrent dans le domaine de la biovigilance. La difficulté réside dans la détermination du périmètre de la biovigilance et notamment de la qualification des produits concernés. Ces difficultés peuvent conduire à déclarer un même événement dans plusieurs systèmes de vigilance.

La cellule de biovigilance est chargée d'évaluer toutes les déclarations d'incidents ou d'effets indésirables qui lui parviennent, de répondre aux demandes de tout interlocuteur en matière de biovigilance.

La commission nationale de biovigilance (Art R. 1211-38 CSP) examine et émet un avis sur les principales informations recueillies par la cellule de biovigilance en matière d'incidents et d'effets indésirables. Elle peut proposer la réalisation d'enquêtes et d'études qu'elle juge pertinentes et d'en évaluer les résultats. Elle peut émettre, à partir de ces enquêtes et études, des recommandations en vue d'optimiser la sécurité d'emploi des produits relevant de la biovigilance. Elle donne un avis au directeur général de l'Afssaps sur les mesures prises ou à prendre pour éviter que les incidents et effets indésirables ne se reproduisent.

II Remarques

Il faut noter qu'il existe une sous notification en biovigilance dont les causes résultent essentiellement du retard des établissements dans la mise en place des correspondants locaux de biovigilance et d'autre part dans la volonté des professionnels de ne pas déclarer tous les événements indésirables.

Dans les établissements publics, on note que les événements indésirables non graves et très fréquents ne sont pas signalés (trop nombreux) seuls sont mentionnés les événements indésirables graves.

Dans les établissements privés, les événements indésirables graves ne sont pas toujours mentionnés peut être en raison des conséquences qui en résulteraient d'une part dans la procédure de certification de l'établissement et d'autre part dans la procédure d'évaluation des pratiques professionnelles.

Comme dans les autres vigilances, le problème est celui de la formation des médecins. Toutefois, en ce domaine, la spécificité des produits et les risques attachés aux pratiques conduit à une plus large information des professionnels sur leurs risques.

Dans la mesure du possible, la biovigilance a été construite dans le respect des mesures adoptées dans les autres vigilances.

Les divergences qui apparaissent sont liées à la spécificité des produits.

²¹¹ Décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003.

Les avancées en matière de biovigilance, telles que l'analyse des différences entre signalement et déclaration ou encore l'analyse de la coordination des vigilances avec les autres autorités de santé, devraient inspirer la révision du système général de vigilance.

D'une manière générale, on retrouve dans cette vigilance les difficultés majeures rencontrées dans l'ensemble du système.

Il faut noter plus spécifiquement la difficulté de mise en œuvre pratique (trop de signalements, trop de temps), la sous notification par les médecins, le manque de formation des professionnels de santé.

On retrouve les difficultés d'appréciation de la gravité et de l'urgence qui conditionnent la déclaration aux autorités, ces critères sont appréciés au sein de chaque établissement et il apparaît un manque de cohérence.

Enfin, il faut constater, en pratique, que les établissements n'ont pas encore tous mis en place le correspondant local de biovigilance.

PARA III L'HEMOVIGILANCE²¹²

Constat :résultante de l'affaire du sang contamine l'hémovigilance est une procédure extrêmement cadrée et contrôlée qui permet la surveillance et l'analyse de tous les évènements liés à l'utilisation du sang.

²¹² Décret n°2007-1324 du 7 septembre 2007 relatif aux dépôts de sang

Décret n° 2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance.

Décision du 7 mai 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'incident grave.

Décision du 7 mai 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang.

Décision du 5 janvier 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez un receveur de produit sanguin labile.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique.

Circulaire DGS/DHOS/Afssaps n° 2003-582 du 15 décembre 2003 relative à la réalisation de l'acte transfusionnel.

Circulaire DGS/DHOS/Afssaps n° 2003-581 du 15 décembre 2003 relative aux recommandations concernant la conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne.

Arrêté du 24 avril 2002 portant homologation du règlement relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain.

Décision du 28 mars 2001 du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé portant modification de certaines annexes de la directive technique n°2 bis de l'Agence française du sang du 24 novembre 1997 relative aux conditions de mise en place de l'informatisation de la traçabilité des produits sanguins labiles.

Décret n° 99-1143 du 29 décembre 1999 relatif à l'Etablissement français du sang et aux activités de transfusion sanguine : organisation générale.

Circulaire DGS/SQ 4/DH n° 99-424 du 19 juillet 1999 relative aux modifications engendrées par le transfert de l'hémovigilance à l'Afssaps.

Décret n° 99-150 du 4 mars 1999 relatif à l'hémovigilance.

Arrêtés portant nomination de coordonnateurs régionaux d'hémovigilance.

Arrêté du 8 décembre 1994 fixant les clauses obligatoires de la convention entre un établissement de santé et un établissement de transfusion sanguine pour l'établissement d'un dépôt de sang.

Arrêté du 4 août 1994 modifié, portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de distribution

Circulaire DGS/DH n° 40 du 7 juillet 1994 relative aux décret n° 94-68 du 14 janvier 1994 sur l'hémovigilance.

Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 modifié par le décret n° 99-150 du 4 mars 1999.

Directive 2002/98/CE du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE.

Directive 89/381/CEE du 14 juin 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

Cette procédure est fondée sur de nombreux acteurs et sur la nécessaire coopération avec les autres vigilances.

Les enquêtes et entretiens ont été effectués auprès du directeur de la cellule d'hémovigilance. Le questionnaire est identique à celui présenté aux autres vigilances et il vise à analyser le circuit de la manifestation indésirable l'étude du questionnaire et des entretiens a permis de dresser quelques constats (I) et d'émettre des réflexions sur le circuit au sein de cette vigilance (II).

I Les constats

Le questionnaire et les entretiens ont débuté par un rappel des sources de l'hémovigilance qui permet de comprendre l'organisation actuelle du circuit (2).

L'hémovigilance a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles. Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle allant de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs (Art R. 1221-13 CSP).

En France, ces informations font l'objet d'une déclaration obligatoire (Art R. 1221-40CSP).

La communication au patient ou à ses ayants droit, des informations permettant de savoir s'il a été transfusé ou non est obligatoire (Circulaire n° 97-149 du 26 février 1997).

A la suite du drame du sang contaminé, ont été adoptées des dispositions pour assurer la sécurité des patients lors d'une transfusion à l'hôpital. La loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 développe le concept d'hémovigilance (traçabilité).

1) Les sources

D'un point de vue historique, le cadre institutionnel de la transfusion sanguine reposait, antérieurement à la loi du 4 janvier 1993, sur un ensemble de textes datant de 1952. L'organisation du système transfusionnel français était régi par la loi du 21 juillet 1952 relative à l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de leurs dérivés. Longtemps considérée comme un modèle, l'organisation transfusionnelle française a été progressivement confrontée, comme l'ensemble des pays étrangers, à l'apparition et à la propagation du virus du sida. Une nouvelle législation en matière de vigilance sanitaire a été mise en place afin de remédier au dysfonctionnement du système transfusionnel. Le concept d'hémovigilance apparaît réellement dans le rapport du Comité de la Sécurité Transfusionnelle, en date de 1992.

En 1992, le ministre de la Santé et de l'Action Humanitaire crée le Centre National d'Hémovigilance (CNH). Ses actions entrent dans le cadre du dispositif d'hémovigilance dont la définition et la mise en place ont été données par la Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. Le dispositif d'hémovigilance est devenu un élément majeur et novateur de la sécurité transfusionnelle et sa finalité, qui porte sur la prévention des effets inattendus ou indésirables, en fait un système de veille et d'alerte de la collecte du sang jusqu'au suivi des patients transfusés.

2) Organisation du système

Le système national d'hémovigilance comprend l' Afssaps, la Commission nationale d'hémovigilance, les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, l'Etablissement Français du Sang et le centre de transfusion sanguine des armées, l'Institut de Veille Sanitaire; les établissements de santé, les syndicats inter hospitaliers et groupements de coopération sanitaire et tout professionnel de santé. (Art R. 1221-24 CSP).

- Signalement au correspondant local d'hémovigilance :

La manifestation indésirable est signalée par un professionnel de santé au correspondant local d'hémovigilance. Il est mentionné, dans les enquêtes, que le signalement des manifestations indésirables est toujours effectué par les professionnels de santé au correspondant local de vigilance.

Tous les professionnels sont visés sans exception de l'aide soignante au médecin. Les signalements proviennent très fréquemment des infirmières qui effectuent les transfusions. Il n'y a jamais de déclaration effectuée par des non professionnels.

D'un point de vue terminologique, le terme signalement est utilisé pour la transmission de l'information du professionnel de santé au correspondant local.

Le terme déclaration est utilisé pour la transmission de l'information au centre d'hémovigilance. Il y a déclaration quand il y a eu analyse par un correspondant médecin.

Cette vision a été reprise en biovigilance et correspond à une analyse logique de la circulation de l'information entre les différents acteurs en fonction des pouvoirs respectifs de chacun.

Il faut, par ailleurs, noter que le terme équipe médicale est composé de l'aide soignant au médecin alors que dans le texte sur les EPR, dans la procédure d'accréditation, l'équipe médicale est composée seulement de médecins. La divergence de contenu du même terme utilisé par la même équipe pour le signalement du même effet peut soulever d'importantes difficultés. Il conviendrait de définir clairement le périmètre de la notion d'équipe médicale.

Au regard des textes, la déclaration est obligatoire mais il n'y a pas de sanction.

On constate une sous notification qui serait due à plusieurs facteurs de difficultés liées à la transcription informatique, l'analyse du risque et de la responsabilité dans les établissements de santé privés, la sous notification habituelle des effets non graves dans les hôpitaux publics, bien que cette sous notification ne soit pas significative en hémovigilance.

Il faut noter qu'à la différence du secteur public, les correspondants sont des bénévoles dans les établissements privés. Si une sanction devait peser sur eux, il y aurait immédiatement démission de leur fonction. La question de la responsabilité du correspondant est régulièrement abordée.

Tous les effets indésirables doivent être déclarés.

La vigilance porte non seulement sur le produit mais aussi sur l'acte transfusionnel. Donc, il doit y avoir signalement des événements et effets indésirables. Il faut noter une particularité en hémovigilance liée à l'origine de la vigilance créée par l'AFS (EFS).

Il convient de procéder à une information de l'InVs pour les événements indésirables graves liés aux actes de soins et à une information de la HAS pour les événements indésirables non graves. Cette déclaration n'est pas obligatoire sauf dans le cadre de l'accréditation des médecins.

Doivent être déclarés les incidents provenant sur le produit sur les processus et sur les actes portant sur la personne.

Pour apprécier si l'AFSSAPS doit être informée ou pas, il faut établir une distinction selon que l'établissement est dépositaire des PSL ou pas.

S'il n'y a pas de dépôt dans l'hôpital ou la clinique alors l'AFSSAPS n'est pas compétente.

Il existe un réel problème de répartition des compétences entre les autorités. Les experts ont tendance à privilégier l'AFSSAPS.

L'effet indésirable (adverse transfusion reaction dans la directive) touche les individus.

L'événement indésirable (adverse events ou incident) touche les produits ou le processus, mais ne touche pas le patient. Il n'y a, dans ce cas, pas d'effet sur le patient.

La directive prévoit la déclaration des effets et événements survenus chez le receveur (directive 1994).

La distinction entre effet et événement, fondée sur la distinction des actes et des pratiques, semble ici inversée.

Actuellement, est en cours de préparation à l'AFSSAPS un texte sur la déclaration des EI chez le donneur de sang mais seulement sur les effets graves ou incidents graves susceptibles de donner un effet grave.

La définition de la gravité est celle qui est classiquement retenue dans les textes et dans les autres procédures de vigilance.

En fonction de leur gravité, les incidents doivent être classés en 5 grades :

Grade 4 = DECES AU COURS OU AU DECOURS DE LA TRANSFUSION,

Grade 3 = MENACE VITALE IMMEDIATE,

Grade 2 = MORBIDITE A LONG TERME,

Grade 1 = ABSENCE DE MENACE VITALE IMMEDIATE OU DE MORBIDITE A LONG TERME,

Grade 0 = ABSENCE DE SIGNE CLINIQUE ET/OU BIOLOGIQUE.

Le degré 0 représente les actes de dysfonctionnement, des PSL non appropriés. Les anomalies sont des non-conformités lorsque la transfusion n'est pas réalisée. Le signalement de ces anomalies sans impact sur le patient doit néanmoins être signalé dans une perspective éducative et épidémiologique. Il faut noter qu'en hémovigilance il est admis qu'un dysfonctionnement est défini comme un écart par rapport à des Normes, à des Bonnes Pratiques ou à des Procédures. Les dysfonctionnements signalés sur la FIT (Fiche d'Incident Transfusionnel) sont exclusivement ceux pouvant avoir un lien de causalité avec l'incident déclaré.

Ce nouveau texte reprendra les dispositions de la directive pour la déclaration des événements indésirables du receveur et notamment les critères de gravité actuellement appréciés sur une échelle de 0 à 4. Ils seront repris afin de maintenir la cohérence des déclarations entre les différents correspondants locaux de vigilance, ce alors même que la directive ne prévoit pas cette échelle.

Le signalement du professionnel de santé est adressé au correspondant local. Les correspondants locaux d'hémovigilance, au sein de chaque établissement de transfusion sanguine (ETS) ainsi que dans chaque établissement de santé pratiquant des transfusions. Ces correspondants sont soit médecins, soit pharmaciens. Ils sont désignés respectivement par le directeur de l'ETS et par celui de l'établissement de santé pour une durée de trois ans renouvelable. Ils sont chargés de rédiger une Fiche d'Incident Transfusionnel (FIT) dès lors qu'un effet indésirable ou inattendu leur est signalé.

Lorsque survient un incident en cours de transfusion ou postérieurement à celle-ci, le signalement des effets inattendus ou indésirables se fait sans délai (dans les huit heures) au correspondant d'hémovigilance de l'établissement dans lequel a été administré le produit sanguin labile ou, à défaut, à tout correspondant d'hémovigilance d'un établissement de transfusion sanguine ou de santé. Le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé prévient, à son tour, le correspondant de l'établissement distributeur. Dans les quarante-huit heures qui suivent la déclaration de l'incident transfusionnel, ces derniers rédigent ensemble une Fiche d'Incident Transfusionnel qu'ils signent. Dans ce même délai, ils transmettent cette fiche au coordonnateur régional de l'hémovigilance quelle que soit la gravité de l'incident, à l'Agence Française du Sang pour les incidents d'une gravité équivalente aux grades 2, 3 et 4 et pour les incidents relevant du grade 1 impliquant ou susceptibles d'impliquer la sécurité d'au moins un autre receveur, et au préfet de département pour les incidents d'une gravité équivalente aux grades 2, 3 et 4. Ils commencent alors une enquête afin d'identifier aussi rapidement que possible la cause de l'incident pour déterminer si ce dernier est imputable ou non à l'acte transfusionnel lui-même.

Les déclarations sont recueillies par le médecin évaluateur correspondant et ne sont pas retranscrites. Elles sont remplies et transmises dans la base de données par le médecin et ne peuvent être modifiées que par lui par la suite.

A l'Afssaps, les déclarations sont traitées par le médecin dans l'unité d'hémovigilance.

Il y a une discussion permanente de l'unité d'hémovigilance avec les correspondants locaux, régionaux, les représentants de l'EFS siège, et le correspondant déclarant. Le dossier n'est pas accessible, seul le déclarant peut le modifier.

Le critère de gravité de l'évènement indésirable est apprécié par le correspondant déclarant, indépendamment de tout critère d'imputabilité. Lui seul a la possibilité de renseigner et modifier la fiche. Actuellement, trois personnes ont accès à la fiche : le correspondant d'hémovigilance, EFS siège et EFS terrain. Dans l'avenir, il serait souhaitable que l'Afssaps puisse modifier les fiches.

La fréquence n'est pas prise en compte pour les effets, mais elle l'est pour les incidents.

Pour les incidents, sont retenus les critères de fréquence de gravité et de criticité.

L'imputabilité est le lien de causalité entre l'effet et la transfusion (acte et produit).

Ces trois critères devraient être adoptés dans la prochaine révision du texte.

Ils devraient être révisés dans quelques années après mise en œuvre du texte.

Il faut noter qu'il existe un guide établi par les experts à destination des professionnels en vue d'aider dans la rédaction des signalements.

Il faut noter que la manifestation indésirable peut provenir également de la défektivité du matériel ou de la prescription d'un médicament. Dans tous les cas où il y a suspicion de matériel défectueux ou de difficulté liée à la prise du médicament, il doit y avoir un signalement au correspondant de matériovigilance et de pharmacovigilance de l'établissement dans lequel la manifestation a eu lieu. Les fiches de signalement complémentaires devront être effectuées.

Il convient de remarquer que le terme lien de causalité, utilisé dans le domaine de l'évaluation médicale, devrait être modifié en raison des risques de confusion qu'il entraîne avec l'appréciation juridique qui peut en être faite.

L'imputabilité peut avoir 5 degrés :

Imputabilité 4 : CERTAIN = Evénement clinique et/ou biologique apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile et dont les bilans prouvent l'origine transfusionnelle.

Imputabilité 3 : VRAISEMBLABLE = Evénement clinique et/ou biologique apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile et qui ne semble pas pouvoir être expliqué par une cause intercurrente, et pour lequel on retient des éléments d'orientation en faveur de l'origine transfusionnelle de l'incident.

Imputabilité 2 : POSSIBLE = Evénement clinique et/ou biologique, apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile, mais qui pourrait être expliqué soit par une origine transfusionnelle, soit par une cause intercurrente sans qu'il soit possible de trancher en l'état de l'enquête.

Imputabilité 1 : DOUTEUX = Evénement clinique et/ou biologique, apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile, qui ne semble pas pouvoir être complètement expliqué par l'administration de produits sanguins labiles, sans qu'on puisse totalement l'exclure.

Imputabilité 0 : EXCLUE = Evénement clinique et/ou biologique apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile mais pour lequel la preuve a été faite que le produit sanguin labile n'est pas en cause.

Ce lien de causalité est apprécié par le déclarant qui remplit la fiche.

Lui seul peut modifier la fiche. Si l'expert n'est pas d'accord, il demande une modification et le correspondant est seul à pouvoir y procéder.

Le nombre des signalements est en régression. Il y a une tendance à l'augmentation jusqu'en 2004 et une régression depuis 2005 : 7305 déclarations 2006 : environ 7200²¹³.

²¹³ Bulletin d'hémovigilance n°13, septembre 2006, p 11 et 12.

Sur le contrôle des signalements à l'Afssaps, il convient de noter qu'il n'y a pas de seuil ou de palier de déclenchement d'une action en France, l'analyse est effectuée en concertation avec les différents acteurs. Mais, en revanche, il y a une difficulté au niveau communautaire.

Le problème qui peut se poser est celui des critères de déclenchement des actions dans les nouveaux Etats membres.

Le problème est double. Ce peut être celui du défaut d'harmonisation d'une part et d'autre part de l'adoption de mesures nationales plus strictes qui pourraient être considérées comme contraire aux principes communautaires de libre circulation des produits et donc conduiraient à un recours contre l'Etat membre trop protecteur.

Toutefois, la libre circulation peut être contrôlée par l'application du principe de précaution lorsqu'il y a un doute sur les critères d'évaluation des produits provenant d'autres Etats membres disposant d'une réglementation moins protectrice.

Autre difficulté qui provient de la qualification du produit, l'analyse de la nocivité du produit dépend de la nature du produit. Or, la qualification du produit est variable d'un Etat à un autre. La principale difficulté aujourd'hui provient de produits non médicamenteux. En matière d'hémovigilance, il existe des produits qui ne sont pas considérés comme des médicaments.

Il s'est tenu à Dublin (en mars 2007) une conférence sur l'hémovigilance. Aujourd'hui tous les pays ont une autorité compétente dans l'hémovigilance. Il a été créé un groupement européen (IHN) qui assure une coordination des vigilances.

En l'état actuel, il existe une banque de données nationale et prochainement une banque de données communautaires. Il doit être établi un rapport annuel par effets et incidents et par Etat membre. Ces banques peuvent être consultées par tous les correspondants d'hémovigilance mais uniquement pour les renseignements qui les concernent dans leur établissement. Seules deux institutions ont accès à toutes les informations, l'EFS et l'Afssaps.

II Remarques

Il résulte des enquêtes que la procédure présente, dans son mécanisme, une grande efficacité et une réelle coordination avec les autres vigilances et autorités de surveillance. La procédure intègre la coordination avec les autres autorités de santé, notamment dans la mise en œuvre de la traçabilité informatique.

Cette coordination avec les autres systèmes de vigilance s'explique par le caractère spécifique du produit, car il est fréquent que les risques liés aux transfusions proviennent tant de l'établissement et de l'organisation des pratiques que du produit lui-même.

La DHOS a un rôle important à jouer dans l'organisation des pratiques.

Il en va de même en matière d'hémovigilance, il est fréquent que les deux vigilances soient concernées (ex des poches de sang).

Il ressort des enquêtes et entretiens que l'hémovigilance connaît, malgré son efficacité, des ralentissements et une sous notification.

L'unité d'hémovigilance travaille depuis 2001 à l'informatisation de la traçabilité des produits sanguins labiles. Le passage du papier à l'informatique est long et progressif. Même si au final les résultats sont positifs, il faut remarquer que cette procédure d'informatisation peut expliquer ponctuellement les sous notifications que l'on peut constater dans cette vigilance.²¹⁴

²¹⁴ Bulletin d'hémovigilance n°13, septembre 2006.

PARA IV LA MATERIOVIGILANCE²¹⁵

Constat : la matériovigilance concerne un ensemble de produits d'une très grande diversité. Cette surveillance doit conduire au signalement de tous incidents et évènements indésirables. Cette procédure de déclaration ouverte à toute personne à la différence des autres vigilances nécessite une réelle qualification de la manifestation selon les critères établis par l'Afssaps. Ces critères apparaissent dans les fiches de signalement particulièrement précises. Nécessairement en relation avec les autres vigilances, cette vigilance devrait pouvoir bénéficier d'une transversalité des informations et procédures.

Le questionnaire et les entretiens ont permis de dresser certains constats (I) sur l'organisation spécifique du mode de signalement des évènements indésirables et d'apporter quelques remarques sur le circuit actuel de la matériovigilance (II).

²¹⁵ Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale (J.O. du 19 janvier 1994).

Loi n° 95-116 du 4 février 1995 portant diverses dispositions d'ordre social (J.O. du 5 février 1995).

Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (J.O. du 2 juillet 1998) : articles L.665-2 à L.665-9-1 du code de la santé publique.

Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux (J.O. du 17 mars 1995).

Décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et fixant les missions des correspondants locaux : articles R.665-48 à R.665-64 (J.O. du 17 janvier 1996).

Décret n° 99-145 du 4 mars 1999 relatif au transfert de compétence en matière de dispositifs médicaux et modifiant le livre V bis du code de la santé publique (J.O. du 5 mars 1999).

Décret n°2001-1154 du 5 décembre 2001 relatif à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux prévus à l'article L.5212-1 du code de la santé publique (troisième partie : Décrets) (J.O. du 7 décembre 2001).

Décret n° 2006-1497 du 29 novembre 2006 fixant les règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux.

Arrêté du 2 septembre 1996 relatif au regroupement des établissements de santé en vue de la désignation d'un correspondant de matériovigilance commun (J.O. du 7 septembre 1996).

Arrêté du 24 mars 2000 portant nomination à la Commission nationale de matériovigilance prévue à l'article R.665-55 du code de la santé publique (J.O. du 30 mars 2000).

Arrêté du 16 juin 2000 relatif à la forme et au contenu des signalements d'incidents ou risques d'incidents dans le cadre de la matériovigilance (J.O. du 08 juillet 2000).

Arrêté du 6 juillet 2000 portant délimitation du champ de compétence des sous-commissions techniques de la Commission nationale de matériovigilance (J.O. du 19 juillet 2000).

Décision du 28 juillet 2000 portant nomination aux sous-commissions techniques de la Commission nationale de matériovigilance (J.O. du 3 septembre 2000).

Décision du 8 novembre 2000 portant nomination d'experts auprès de la commission mentionnée aux articles R.665-48 et R.665-58 du code de la santé publique (J.O. du 3 décembre 2000).

Arrêté du 28 mars 2001 portant nomination à la Commission nationale de matériovigilance prévue à l'article R.665-55 du Code de la santé publique.

Décision du 29 juin 2001 portant nomination aux sous-commissions techniques de la Commission nationale de matériovigilance.

Arrêté du 1 septembre 2004 portant nomination à la commission nationale de matériovigilance prévue à l'article R.665-55 du Code de la Santé Publique.

Décision du 14 octobre 2004 portant sur nomination aux sous-commissions techniques.

Arrêté du 26 janvier 2007 relatif aux règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux Guide de la Matériovigilance 1998.

Guides MEDDEV.

Le GHTF (Global Harmonization Task Force : groupe de travail pour une harmonisation globale).

Directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (J.O.C.E. 20 juin 1990), modifiée par la Directive n°93/68/CEE du 22 juillet 1993 (J.O.C.E. 30 août 1993). Directive 93/42 CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (J.O.C.E. 12 juillet 1993) modifiée par la Directive 2000/70/CE du 16 novembre 2000 (J.O.C.E. 13 décembre 2000) Directive 98/79 CE relative aux dispositifs de diagnostic in vitro (DIV).

Directive 2000/70/CE modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains.

I Les constats

La matériovigilance, définie à l'article R. 5212-1 du Code de la Santé publique, a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux qui sont définis à l'article L.5211-1 CSP. Elle s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques.

La matériovigilance a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux en prenant les mesures préventives et /ou correctives appropriées.

Les enquêtes et questionnaires ont été présentés à la cellule de matériovigilance aux fins d'analyse le circuit de signalement des manifestations indésirables liées aux dispositifs médicaux. Le questionnaire et les entretiens ont débuté par un rappel des sources de la matériovigilance qui permet de comprendre l'organisation actuelle du circuit (2).

1) Les sources

La matériovigilance est une activité assez récente, devenue obligatoire en janvier 1994.

Elle a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux, après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, qu'ils fassent ou non l'objet d'investigations cliniques. La définition a été introduite en droit français par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale suite à la transposition des directives relatives aux dispositifs médicaux :

- la directive CEE n° 90/385 du 20 juin 1990 (JOCE 20 juill., n° L 189) relative aux dispositifs médicaux implantables actifs,
- la directive CEE n° 93/42 du 14 juin 1993 (JOCE 12 juill., n° L 169) modifiée relative aux dispositifs médicaux.

2) Organisation du système

Le système de matériovigilance comprend un échelon national composé de Afssaps, de la commission nationale de matériovigilance, de ses sous commissions techniques et un échelon local comprenant les correspondants locaux de matériovigilance des établissements de santé, les fabricants et quiconque ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident : les utilisateurs et les tiers.

La Commission nationale de matériovigilance est une commission consultative qui siège auprès de l'Afssaps. Elle a pour missions de:

- évaluer les informations sur les incidents ou les risques d'incidents mettant en cause des dispositifs médicaux,
- donner un avis au directeur général de l'Afssaps sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents ou les risques d'incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux,
- proposer au directeur général de l'Afssaps les enquêtes et les travaux qu'elle estime utiles à l'exercice de la matériovigilance.

La Commission peut faire appel à des experts désignés par le directeur général de l'Afssaps.

Le travail de la Commission est préparé par des sous commissions techniques, selon leur champ de compétence.

Tout incident ou risque d'incident grave doit être signalé sans délai à l'Afssaps(Art L.5212-2 et R.5212-14 CSP).

Il est précisé dans l'enquête qu'en matériovigilance doivent être déclarés tous les incidents ou les risques d'incidents graves qui entraînent une mise en danger. Doivent notamment être déclarées les mauvaises utilisations du produit et les dysfonctionnements. Ainsi, une notice non traduite entre dans le champ de la matériovigilance parce que la carence d'information met en cause la sécurité du produit.

Il faut noter qu'en réactovigilance, seront déclarés les dysfonctionnements qui vont entraîner un effet néfaste. Il peut s'agir d'une erreur de résultat ou d'une perte de chance sur un test de grossesse par exemple.

Il faut aussi remarquer que la terminologie utilisée en matériovigilance présente des spécificités. Le guide de matériovigilance est un guide pour le déclarant et la cellule apprécie la déclaration en fonction des critères retenus dans le guide.

Il faut, en la matière, distinguer le signalement et la déclaration: le signalement est la transmission de l'information sur la manifestation indésirable et la déclaration est la notification de cette manifestation, après analyse, à la cellule de vigilance.

Par ailleurs, il faut noter que la qualité des signalants est très large. Toute personne est visée.

Toute personne, fabricant, utilisateurs ou tiers ayant connaissance d'un incident ou risque d'incident grave. Sont considérés comme des tiers (Art R. 5212-16 CSP) les personnes qui ne sont ni fabricants ou utilisateurs des DM, ni des patients, les responsables de la mise sur le marché des DM, les distributeurs de DM.

Les signalants sont très rarement des professionnels de santé indépendants.

Le signalement provient le plus souvent des médecins exerçant en établissement de santé, des chirurgiens dentistes, des patients eux-mêmes et dans la très grande majorité des cas (70%) des établissements de santé.

La notification directe peut être faite par les fabricants mais cette situation reste assez rare avec 15 à 20 cas par an environ.

Il y a très peu de remontée de cas par le biais des CRPV.

Le signalement est délicat; la qualification de la manifestation peut soulever des difficultés, aussi la fiche de notification présente le cheminement de questions à poser afin de procéder au signalement²¹⁶.

Le signalement est effectué auprès du correspondant local de l'établissement de santé. Il existe, comme en réactovigilance, un correspondant local de matériovigilance. Les établissements sont libres de mettre en place le correspondant local comme ils le souhaitent et d'organiser la procédure. Les textes précisent les fonctions de transmission de l'information à l'Afssaps.

Tout incident ou risque d'incident grave doit être signalé sans délai à l'Afssaps(Art L.5212-2 et R.5212-14 CSP).

Les autres événements indésirables peuvent être signalés selon une périodicité trimestrielle et de manière facultative (Art R.5212-15 CSP).

Est considéré comme incident ou risque d'incident grave tout incident ou risque d'incident mettant en cause un DM et ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers. Le correspondant local ne peut déclarer que les signalements qu'il a reçus d'un utilisateur d'un patient ou d'un tiers. Sa mission va consister à analyser la manifestation qui lui est présentée et vérifier si les critères du signalement sont présents. Il en informera l'établissement puis l'Afssaps et le fabricant.

Le signalement peut être requalifié, il peut être redirigé vers une autre vigilance si le produit n'est en réalité pas un dispositif médical mais un produit pharmaceutique ou cosmétique. Dans ce cas, il informe l'Afssaps et la DGCCRF.

²¹⁶ Annexe 11 fiche de signalement de matériovigilance.

La question qui se pose régulièrement est celle de savoir qui traite les nutriments et, plus avant, qui prend en charge les produits frontières notamment lorsque la qualification de ceux ci est très imbriquée et relève de plusieurs vigilances.

Le signalement est reçu par le correspondant local par tous les moyens prévus dans la procédure locale et, le plus généralement, les signalements sont effectués par oral, fax ou fiche interne de signalement.

La déclaration du correspondant local est effectuée par fax le plus souvent, dans les délais prévus par la loi.

Il existe un formulaire Cerfa en matériovigilance, ce qui n'est pas le cas en réactovigilance.

La déclaration qui est reçue par la cellule de vigilance ne peut pas être modifiée.

Il y a une retranscription stricte des mentions portées sur la fiche de signalement. Il n'y a aucune requalification possible. Seul le correspondant local effectue la qualification et apprécie la gravité. Il est le seul à pouvoir la modifier éventuellement après concertation avec l'unité de matériovigilance. Celle ci peut procéder à une réévaluation de la manifestation indésirable selon les critères de gravité et d'imputabilité classique retenue également en réactovigilance.

Il faut noter que toutes les remarques qui sont faites sont critiques et ne passent pas nécessairement par la réévaluation du dossier. Il s'agit de l'analyse de la criticité. Il y a toujours un double regard dans la procédure de réévaluation. L'analyse du critère de gravité peut soulever de difficultés. Il est généralement retenu comme critère la reproductivité de la manifestation indésirable, sa gravité au regard des critères de la loi et la criticité évaluée dans l'unité transversale.

Le correspondant local évaluateur peut requalifier en critique une manifestation et lui conférer ainsi un degré de gravité suffisant pour être déclarée.

Il y a environ 7500 déclarations en matériovigilance par an et environ 1000 en réactovigilance.

Par ailleurs, il est possible que la déclaration provienne directement du fabricant. Dans ce cas, l'Afssaps contrôle et, si besoin, envoie une alerte sur Internet ou adressée par fax aux utilisateurs, professionnels de santé.

La décision peut poser un certain nombre de problème et il est possible que la position de l'Afssaps ne soit pas le retrait, comme le demande le fabricant, parce qu'il n'y a pas de produit de substitution. Dans ce cas, le problème de répartition des responsabilités pourrait se poser. On constate une politique générale qui consiste à prendre une mesure de police sur un produit ou une catégorie de produits dans le cadre de la sauvegarde de la santé et de la précaution.

Une difficulté peut se produire avec la qualification des produits frontières et notamment des cosmétiques.

L'évaluation par l'Afssaps se fait avec deux modes d'expertises complémentaires interne et externe. L'évaluation des incidents se déroule en 3 étapes. Après l'enregistrement et le tri à réception des signalements d'incidents, l'évaluation est organisée selon 4 niveaux de procédures, puis elle se termine par un retour d'information.

Il existe 4 niveaux de procédures dont 3 sont définis par la criticité: le niveau mineur, le niveau majeur et le niveau critique. La criticité est une méthode de discrimination basée sur l'AMDEC (analyse du mode de défaillance et de la criticité) reposant sur la combinaison de trois facteurs : fréquence, gravité et détectabilité. Le 4ème niveau dit « spécifique » est indépendant de la criticité.

La commission nationale de matériovigilance va intervenir dans l'évaluation des manifestations et va donner un avis sur les mesures prises ou à prendre pour éviter que les incidents ou risques d'incidents liés à l'utilisation de ces dispositifs se reproduisent.

Il faut noter qu'en 2006 la cellule de matériovigilance a été saisie de 147 alertes pour les DM et de 111 pour les DMDIV.

La procédure française suit le guide de vigilance européenne dont la dernière version est en cours.

Il faut remarquer qu'il existe une procédure de notification européenne qui permet notamment de poser des questions plus informelles mais très efficaces sur les vigilances et sur les critères.

La réactovigilance est une des vigilances les plus récentes et les procédures sont en cours.

Les bases de données qui existent sont efficaces au niveau national, elles peuvent être consultées par les professionnels. Mais les bases européennes présentent de graves difficultés d'application. Néanmoins, les informations circulent entre les agences nationales des Etats membres.

Il faut noter une très faible sous notification en matériovigilance à l'exception de l'ophtalmologie sans que ce facteur soit explicable.

II Remarques

Le régime de la matériovigilance présente une spécificité liée dans l'organisation de sa procédure liée en grande partie aux caractéristiques du dispositif médical.

Il faut remarquer que la catégorie des DM est extrêmement large et concerne un ensemble de produits très différents. Par ailleurs, il existe pour ce produit un régime de certification que l'on ne retrouve pas dans les autres produits.

Les terminologies utilisées tiennent compte de la spécificité du produit.

Toutefois, il existe toujours, d'une vigilance à une autre, des problèmes de coordination résultant d'une absence de structure transversale.

Enfin, le constat doit être fait d'une réelle activité de signalement au sein des établissements. Le phénomène de sous notification serait très amoindri d'une part en raison de la connaissance par les acteurs du système de vigilance, et d'autre part en raison d'un affaiblissement de la réticence des acteurs à signaler. Il semblerait que les acteurs professionnels déclarent davantage les effets indésirables survenant du fait d'un matériel dans la mesure où ils ne se considèrent pas responsable des effets indésirables liés à ce produit. La question de l'impact de la sensation de responsabilité des acteurs sur la sous notification est abordée tant par les cellules de vigilance que par les établissements enquêtés.

Sur ce point il convient de remarquer que les professionnels de santé signalent assez fréquemment les incidents liés aux produits directement aux entreprises de santé, lesquelles procèdent elles-mêmes au signalement. Cette pratique leur permet de remplir leur obligation de signalement par la voie de la visite médicale. En effet, il entre dans le cadre de la mission du visiteur médical d'assurer une mission de vigilance.

PARA V LA REACTOVIGILANCE²¹⁷

Constat : la réactovigilance s'exerce sur l'ensemble des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro après leur mise sur le marché. C'est une procédure qui porte sur des produits dont la qualification est sujette à discussion. Elle intervient au croisement des autres vigilances. Néanmoins on constate des difficultés de transversalité des informations.

Le questionnaire et les entretiens ont permis de dresser certains constats (I) sur l'organisation spécifique du mode de signalement des événements indésirables et d'apporter quelques remarques sur le circuit actuel de la matériovigilance (II).

I Les constats

Les enquêtes et entretiens ont permis de revenir sur les sources du système (1) et sur son organisation particulière (2), en tenant compte des rapprochements avec la matériovigilance qui s'imposent.

²¹⁷ Décret n° 2004-108 du 4 février 2004 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Ordonnance n° 2001-198 du 1er mars 2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Décret n° 96-351 du 19 avril 1996 relatif aux réactifs mentionnés à l'article L. 761-14-1 du CSP abrogé à compter du 8 décembre 2003.

Directive 98/79/CEE - Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro.

1) Les sources

Mise en place à l'Agence du Médicament en 1996 par le décret du 19 avril, la réactovigilance s'appliquait seulement aux réactifs de biologie médicale définis comme toutes substances chimiques ou biologiques spécialement préparées en vue de leur utilisation in vitro, isolement ou en association, en vue d'analyses de biologie médicale. Le champ d'application de la réactovigilance a été étendu des réactifs à l'ensemble des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. La définition des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro résulte de la directive européenne 98/79 du 27 octobre 1998 relative à ces dispositifs qui a été transposée en droit français par l'ordonnance n° 198-2001 du 1^{er} mars 2001 et codifié à l'article L. 5221-1 du Code de la santé publique.

2) Organisation du système

La réactovigilance (Art R. 5222-2 CSP) a pour objet la surveillance des incidents et des risques d'incidents consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical de diagnostic in vitro ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptible d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes. Elle s'exerce sur l'ensemble des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro après leur mise sur le marché ainsi que sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro fabriqués par un établissement dispensant des soins, pour son propre usage et utilisés exclusivement au sein de ce même établissement, sur leur lieu de fabrication ou dans des locaux situés à proximité immédiate.

La réactovigilance comporte notamment le signalement et la déclaration de tout incident ou risque d'incident consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical de diagnostic in vitro ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation, susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes.

Elle comporte l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de protection de la santé des personnes.

Doivent être déclarées toute défaillance ou altération d'un DMDIV susceptible d'entraîner des effets néfastes sur la santé des personnes. En pratique, il s'agit le plus souvent d'un effet indirect sur le patient, par l'intermédiaire des conséquences cliniques d'un résultat d'analyse erroné. Un effet direct sur l'utilisateur d'un dispositif dangereux peut également être en cause. Dans tous les cas, le risque d'incident doit être signalé au même titre que l'incident avéré.

Doivent être déclarés les effets néfastes (L. 5222-3CSP).

Il ressort, en réactovigilance, une utilisation spécifique des notions de signalement et de déclaration. La distinction entre signalement et déclaration n'est pas prévue par les textes, d'ailleurs les expressions sont utilisées indifféremment l'une pour l'autre dans la partie législative ou réglementaire. Toutefois, cette distinction est très nette et précisément définie dans le guide de réactovigilance établi par l'Afssaps.

La définition des notions dans un guide de procédure est efficace et pourrait être systématisée dans toutes les vigilances après concertation et unification des notions entre les différentes vigilances.

Par ailleurs, la notion de professionnel de santé n'est pas très claire, mais elle vise en pratique tout Médecin, pharmacien, sage femme, infirmier ou autre personne susceptible de relever l'incident.

Les professionnels de santé utilisateurs d'un DMDIV présentant une défaillance susceptible d'induire un effet néfaste doivent signaler l'incident, que le DMDIV soit utilisé ou non dans un laboratoire d'analyse (biologie délocalisée, cabinets médicaux, pharmacies...).

Cette obligation de déclaration incombe également aux industriels du diagnostic in vitro (fabricants, mandataires, distributeurs, importateurs) que l'incident soit survenu chez un utilisateur en France et/ou dans un autre pays européen si cet incident a engendré la mise en place de mesures spécifiques (retrait de lots, information/recommandation...).

La réactovigilance repose sur un échelon national et un échelon local.

La procédure se déroule en deux phases, le signalement de l'effet indésirable et sa déclaration, consécutives ou non.

- Le signalement :

Le professionnel de santé utilisateur d'un DMDIV qui constate un incident ou un risque d'incident en rapport avec lui ci, le signale au moyen d'un support préalablement défini au correspondant local de son établissement. Un formulaire pré établi dans l'établissement de santé est rempli par le professionnel de santé, généralement en concertation avec le correspondant local, lequel ensuite procédera à une déclaration.

La procédure de signalement est clairement présentée; elle est appliquée dans les établissements de manière assez rigoureuse et efficace toutefois quelques remarques s'imposent.

- La déclaration :

Aux termes de l'article L. 5222-3 CSP « Le fabricant ou son mandataire, l'importateur, le distributeur, les professionnels de santé utilisateurs sont tenus de signaler sans délai à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toute défaillance ou altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes. Le fabricant ou son mandataire est tenu d'informer l'Afssaps de tout rappel de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, et de lui communiquer, à sa demande, toute information utile à la mise en oeuvre de mesures de protection sanitaire à l'égard des patients.

Aux termes de l'article R. 5222-14 CSP Les fabricants ou leurs mandataires, les importateurs et les distributeurs déclarent sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé les incidents ou risques d'incidents mettant en cause un dispositif médical de diagnostic in vitro dont ils ont connaissance.

Les professionnels de santé utilisateurs n'exerçant pas dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine et qui ont connaissance d'incidents ou de risques d'incidents mettant en cause un dispositif médical de diagnostic in vitro le déclarent sans délai à l'Afssaps; il en va de même en cas d'absence de correspondant local ou d'urgence le professionnel de santé déclare directement à l'Afssaps au moyen de la fiche de déclaration, en cas d'urgence le correspondant local est informé après la déclaration à l'Afssaps.

Les professionnels de santé utilisateurs n'exerçant pas dans un établissement de santé ou dans un établissement de transfusion sanguine informent les fabricants, mandataires, importateurs ou distributeurs intéressés des incidents ou risques d'incidents déclarés au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer au directeur général de l'agence les incidents ou risques d'incidents mettant en cause un dispositif médical de diagnostic in vitro dont il a connaissance.

Les correspondants locaux de réactovigilance des établissements de santé et des établissements français du de transfusion sanguine qui ont reçu un signalement font une déclaration à l'Afssaps.

Des fabricants, mandataires, importateurs distributeurs. Dans ce cas, la déclaration est faite par la personne chargée de la réactovigilance désignée par le fabricant ou son mandataire.

La procédure permet de distinguer l'imputabilité médicale et la causalité juridique.

Les termes utilisés pour l'imputabilité sont plus clairs que dans les autres vigilances.

- L'incident peut concerner un DMI.
- Le lien entre l'incident et le DIM est observable ou non, est identifiable ou non.
- L'évaluation de l'influence du DMI sur l'incident.
- Les circonstances et finalités de l'incident ou du risque d'incident.
- Les circonstances et conséquences de l'incident ou du risque d'incident : formule qui apparaît dans la fiche de déclaration.
- Les conséquences effectives ou possibles de l'incident ou du risque d'incident.

II Remarques

La procédure de réactovigilance, très proche de la matériovigilance, présente les mêmes difficultés liées à la nécessité d'unification avec les autres vigilances des notions de professionnels de santé, de signalement et de déclaration.

Il ressort des difficultés liées à l'absence de coordination avec les autres vigilances sur la qualification du produit dans la mesure où le produit en cause peut être rattaché à plusieurs vigilances.

Les distinctions opérées en réactovigilance qui permettent de distinguer l'imputabilité médicale et la causalité juridique sont une piste de réflexion sur l'appréciation générale de cette distinction dans les vigilances.

PARA VI LA COSMETOVIGILANCE²¹⁸

Constat : la cosmétovigilance est une spécificité française. Elle permet d'intervenir sur des produits de consommation courante qui ne devraient engendrer aucun risque. Le principe est celui de la tolérance zéro. Tout risque doit entraîner une mesure sur le produit étant entendu que le signalement des événements indésirables repose sur les professionnels de santé. Les fabricants de cosmétiques sont soumis des obligations de signalement à l'afssaps moindres par rapport à celles supportées par les industries pharmaceutiques.

Les produits cosmétiques sont des produits de consommation courante, ils sont visés par le code de la consommation (Art L. 221-1-1 C Conso). Ils sont également visés par le code de la santé publique.

Les produits cosmétiques mis sur le marché ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation compte tenu, notamment, de la présentation du produit, des mentions portées sur l'étiquetage ainsi que de toutes autres informations destinées aux consommateurs. (Art L. 5134-4 CSP).

La fabrication des produits cosmétiques doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont définis par décision de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. L'évaluation de la sécurité pour la santé humaine de ces produits doit être exécutée en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire dont les principes sont définis dans les mêmes conditions. Les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect sont définies par décision de l'Afssaps.

²¹⁸ Code de la Santé Publique, nouvelle partie Législative, Chapitre 1 : Produits cosmétiques, articles L 5131-1 à L 5131-11.

Ordonnance n° 2004-1148 du 28 octobre 2004 transposant la directive 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques.

Décision du 9 juillet 2004 portant création d'un groupe de travail sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques à l'Afssaps.

Avis aux fabricants, importateurs, responsables de la mise sur le marché relatif à l'étiquetage des substances autorisées et/ou soumises à restriction entrant dans la composition des produits cosmétiques.

Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques modifiés.

Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste.

Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques.

Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques.

Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques.

Arrêté du 27 décembre 2000 fixant le contenu du dossier de demande de dérogation à l'inscription d'un ou de plusieurs ingrédients sur l'étiquetage des produits cosmétiques.

Arrêté du 27 décembre 2000 fixant les modalités selon lesquelles sont portées à la connaissance des consommateurs certaines informations relatives aux produits cosmétiques présentés à la vente non préemballés ou emballés sur les lieux de vente à la demande de l'acheteur ou préemballés en vue de leur vente immédiate.

Arrêté du 30 juin 2000 fixant la liste des catégories des produits cosmétiques.

Arrêté du 30 juin 2000 relatif au symbole pouvant être utilisé sur les récipients et les emballages de certains produits cosmétiques.

Arrêté du 29 juin 2000 portant nomination à la commission de cosmétologie.

Décret n° 2000-569 du 23 juin 2000 relatif aux produits cosmétiques.

Directive n° 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques

Directive 76/768/CEE du Conseil, du 27 juillet 1976, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques.

I Les constats

1) Les sources

Historiquement, l'activité cosmétique est soumise à un contrôle depuis 1975 (affaire du talc de Morhange).

Une directive datant de 1976 organise la responsabilité du producteur sur la sécurité du produit cosmétique mis sur le marché. Depuis le 1^{er} juillet 1998, l'Afssaps est en charge de la cosmétovigilance. Au cours de l'année 2001, un groupe de travail placé auprès de la commission de cosmétologie a été mis en place afin de définir les bases pour l'organisation de la cosmétovigilance.

Ce groupe de travail a élaboré un système de recueil des effets indésirables liés aux cosmétiques avec des fiches de signalements par les professionnels de santé et les consommateurs, mais le signalement par les industriels n'est pas prévu. Le groupe de travail a mis en place un glossaire spécifique à la cosmétovigilance. Le critère de gravité a été adapté. La loi du 9 août 2004 n°2004-806 relative à la politique de santé publique en prévoit le principe et les grandes lignes.

La surveillance des risques d'effets indésirables et d'effets indésirables liés aux produits cosmétiques est effective depuis début 2004 à la direction de l'évaluation de la publicité, auparavant elle incombait à la direction des laboratoires et des contrôles.

Au niveau européen, une réflexion est engagée depuis mars 2001 sur le recueil des effets indésirables au sein du comité d'experts sur les produits cosmétiques comité qui dépend du comité de la santé publique du conseil de l'Europe. La commission de cosmétovigilance française participe aux travaux pour la construction d'un système européen de cosmétovigilance. Un rapport européen sur la cosmétovigilance a été élaboré dont les rapporteurs étaient la France, Autriche Espagne et pays bas.

2) Organisation du système

La cosmétovigilance permet le recueil et le traitement des effets indésirables graves liés à l'utilisation des produits cosmétiques et de tatouage. Ils sont déclarés par les professionnels de santé à l'Afssaps. Le système mis en place par la loi de 2004 permet à l'Afssaps d'exercer sa mission de sécurité sanitaire par des actions d'information des consommateurs, par des actions de surveillance du marché dans le cadre de sa coopération avec les services de la DGCCRF.

Pour la mise en œuvre du système de cosmétovigilance, tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être dû à un produit cosmétique mentionné à l'article L. 5131-1 CSP doit en faire la déclaration sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ce professionnel déclare, en outre, les effets indésirables qui, bien que ne répondant pas à la définition mentionnée ci-dessus, lui paraissent revêtir un caractère de gravité justifiant une telle déclaration. Dans sa déclaration, le professionnel de santé précise notamment si l'effet indésirable résulte d'un mésusage.

Les fabricants ou leurs représentants ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ou les distributeurs, sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance. (Art. L. 5131-9 CSP).

Les industriels ne sont pas soumis à une obligation de déclaration des effets indésirables qui leur sont signalés, mais ils sont tenus de participer au système général de cosmétovigilance. Cette obligation est réputée remplie dans le cadre de la mise en œuvre des dispositions de l'article L. 221-1-3 C Conso.

L'Afssaps est tenue informée par les autorités administratives compétentes mentionnées à l'article L. 221-1-3 du code de la consommation.

En pratique, l'industriel tient à disposition de l'Afssaps un dossier rassemblant les effets indésirables de ce produit cosmétique (Art L. 5131-6 CSP). Ce dossier doit comporter les données existantes en matière d'effets indésirables pour la santé humaine résultant de l'utilisation du produit cosmétique.

L'industriel doit donc tenir un registre à jour des effets indésirables survenus avec le produit cosmétique.

En outre, l'industriel a l'obligation de déclarer à la DGCCRF tout signalement contraire à l'obligation de sécurité du produit, ces signalements seront ensuite transmis à l'Afssaps.

De plus, en cas de doute sérieux sur une ou plusieurs substances l'industriel est tenu de transmettre à l'Afssaps sur sa demande la liste des produits cosmétiques qui contiennent ces substances et leur concentration (Art L. 5131-10 CSP).

Il n'y a pas, pour les cosmétiques, de procédure de mise sur le marché particulière. Toutefois, pour la mise sur le marché d'un produit cosmétique le fabricant doit tenir effectivement à la disposition des autorités de contrôle, à l'adresse figurant sur le récipient et l'emballage du produit, un dossier complet.

Tout établissement de fabrication, de conditionnement ou d'importation, même à titre accessoire, de produits cosmétiques doit déclarer son existence au directeur de l'Afssaps et désigner la personne qualifiée responsable qui sera en charge de la surveillance et de la vigilance.

La personne qualifiée n'est pas nécessairement un professionnel de santé. Il peut s'agir d'une personne ayant des compétences en chimie, biologie ou santé.

De plus, la procédure de vigilance ne faisant peser sur le fabricant aucune obligation de déclaration à l'Afssaps. A l'instar de la pharmacovigilance, le système ne repose que sur le médecin déclarant, ce qui suppose que le patient ou consommateur l'ait préalablement consulté.

En vertu du principe de la liberté de circulation des marchandises et d'établissement des personnes au sein de l'UE, ces déclarations ne s'appliquent pas aux importateurs de produits en provenance de l'UE dans la mesure où ces procédures de contrôle ont déjà été effectuées dans les Etats membres d'origine. Toutefois, le mode de contrôle des produits par les autorités nationales des autres Etats membres diverge d'un Etat à un autre, ce qui soulève des difficultés dans l'organisation du système de vigilance.

L'établissement doit transférer au centre antipoison.

La mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux d'un produit cosmétique est subordonnée à la transmission au centre antipoison d'informations adéquates et suffisantes concernant les substances utilisées dans ce produit. Les centres sont tenus au secret professionnel (sanction pénale).

Par ailleurs, le fabricant, en vue de garantir l'information du public sur son produit met à la disposition du public, par des moyens appropriés, y compris des moyens électroniques, les informations sur la composition de ses produits dans la limite des mentions précisées par les textes.

Au regard de l'article R. 5263-2 CSP, il est stipulé que dans l'intérêt d'un traitement médical rapide et approprié en cas de troubles, le responsable de la mise sur le marché d'un produit cosmétique transmet, lors de sa première mise sur le marché, à l'autorité compétente des informations adéquates et suffisantes concernant les substances utilisées dans ce produit.

La question de la nature de l'information, de son contenu et de son accessibilité est très importante pour ces produits en vue de garantir l'efficacité des procédures de vigilance.

Toutefois, la situation est plus claire lorsque les produits sont soumis à un essai clinique. Dans ce cas la procédure de contrôle est plus efficace.

Déroulement de la procédure

▪ **Mesures préventives :**

L'établissement, conformément aux règles de droit commun, a un devoir de surveillance de ses produits.

Le responsable de la mise sur le marché fournit au consommateur les informations utiles qui lui permettent d'évaluer les risques inhérents à un produit pendant sa durée d'utilisation normale ou raisonnablement prévisible et de s'en prémunir, lorsque ces risques ne sont pas immédiatement perceptibles par le consommateur sans un avertissement adéquat.

Le directeur général de l'Afssaps peut effectuer une demande motivée sur les produits cosmétiques.

Les fabricants ou leurs représentants ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non-membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen sont tenus, en cas de doute sérieux sur l'innocuité d'une ou de plusieurs substances, de fournir au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé lorsqu'il leur en fait la demande motivée, la liste de leurs produits cosmétiques dans la composition desquels entrent une ou plusieurs substances désignées par lui ainsi que la quantité de ladite substance présente dans le produit.

L'agence prend toutes mesures pour protéger la confidentialité des informations qui lui sont transmises au titre de l'alinéa précédent.

Des mesures de surveillance du produit peuvent être déclenchées par la DGS, notamment dans le cadre de l'application de nouvelles dispositions réglementaires interdisant l'utilisation de substances dans les cosmétiques, décision prise par arrêté du ministre de la santé. La question se pose de savoir quelles mesures peuvent adopter le DGS et quelles relations elle entretient avec l'Afssaps. Cette délimitation des compétences a une influence sur l'étendue de la responsabilité de l'Afssaps dans la surveillance du produit cosmétique.

▪ **Mesures de vigilance :**

Déclaration par les professionnels de santé.

Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être dû à un produit cosmétique mentionné à l'article L. 5131-1CSP doit en faire la déclaration sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Ce professionnel déclare en outre les effets indésirables qui, bien que ne répondant pas à la définition mentionnée ci-dessus, lui paraissent revêtir un caractère de gravité justifiant une telle déclaration. Dans sa déclaration, le professionnel de santé précise notamment si l'effet indésirable résulte d'un mésusage.

Il faut noter que ne sont déclarés que les effets graves, les non graves ne sont pas mentionnés, les critères de gravité sont précisés dans le texte. Toutefois, il existe une forte marge d'interprétation du critère de gravité, laissé à l'appréciation du professionnel de santé.

La notion de professionnel de santé est vague, le texte ne précise pas qui doit déclarer les EI.

En pratique, l'enquête effectuée à l'Afssaps laisse apparaître que la déclaration est effectuée par les professionnels de santé, établissements de santé, CRPV, infirmières.

En 2006 il y a eu 140 déclarations :

Dermatologues 48%

CRPV 20%

Medecin17%

Pharmacien 9%,

Consommateur et industriel 6%.

Il ressort de cette enquête le faible taux de déclaration spontanée de l'industriel qui est pourtant le plus en mesure de signaler les effets indésirables. Il ressort, par ailleurs, une réorientation assez importante des effets indésirables vers la cosmétovigilance sans que l'on puisse déterminer si elle est due à un problème d'imputabilité du produit ou de qualification du produit.

La déclaration par les professionnels de santé est obligatoire sans qu'il y ait de sanction.

L'enquête précise quels sont les critères de gravité pris en compte. Sont en pratique retenus les critères classiques visés à l'article L. 5131-9 CSP.

La difficulté concernant l'évaluation du critère de gravité par le professionnel de santé déclarant est contournée puisqu'il a la possibilité de déclarer tous les effets indésirables qui présentent un caractère de gravité suffisant. Il y a donc une possibilité de fixer le critère de gravité très bas. Il faut mentionner que le professionnel de santé doit préciser s'il s'agit ou non d'un mésusage. Le mésusage qui n'est presque jamais mentionné en pharmacovigilance est ici largement invoqué.

Ces qualifications ne sont pas neutres sur l'éventuelle mise en cause de la responsabilité du fabricant et du prescripteur.

En cas de prescription du produit (médicament voire crème cosmétique délivrée dans le circuit pharmaceutique sur conseil d'un professionnel de santé), le mésusage peut permettre de caractériser la faute ou l'erreur de prescription du professionnel de santé, ce qui peut expliquer que les déclarations de mésusage du médicament soient très exceptionnelles. Lorsque le produit n'est pas prescrit, le mésusage peut permettre d'exonérer le fabricant de sa responsabilité s'il est démontré que le produit a été utilisé en dehors des conditions d'utilisation normales par le consommateur.

Il ressort assez clairement de l'analyse pratique que la déclaration d'une situation indésirable est largement conditionnée par les conséquences juridiques résultant de la qualification du produit.

Déclaration par les industriels

Les fabricants, ou leurs représentants, ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués, ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non-membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ou les distributeurs, sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance.

Cette obligation est réputée remplie par la mise en œuvre des dispositions de l'article L. 221-1-3 du code de la consommation. L'Afssaps est tenue informée par les autorités administratives compétentes mentionnées à l'article L. 221-1-3 du code de la consommation.

Les déclarations sont effectuées à l'Afssaps par tous moyens (fax, courrier, mail, Formulaire de déclaration préétabli par l'Afssaps, fiches Cerfa de pharmacovigilance si elle provient des CRPV).

Les déclarations sont recueillies par l'évaluateur en charge de la vigilance, lequel éventuellement réoriente la déclaration si après analyse elle relève d'une autre vigilance (matéiovigilance le plus souvent ou pharmacovigilance). Les déclarations sont analysées par l'évaluateur assisté si nécessaire par un expert interne ou externe à l'Afssaps.

L'évaluation est effectuée collégalement.

Les déclarations sont inscrites dans la base de données de cosmétovigilance qui permet le suivi du dossier et la traçabilité.

Toutefois, une des difficultés rencontrées par la cosmétovigilance est le faible retour d'information qu'elle obtient sur le retour de traitement après la déclaration de l'effet indésirable.

Cette base permet de mettre en avant les problèmes d'effets indésirables qui pourraient avoir un impact en pharmacovigilance notamment parce que le composant est utilisé dans les deux catégories de produits.

Les évaluateurs en charge de l'analyse et du traitement de la déclaration procèdent à la qualification de l'effet indésirable. Ils peuvent modifier la qualification du produit responsable de la réaction et renvoyer la déclaration à une autre vigilance (telle la qualification d'un cosmétique en dispositif

médical ou médicament), ils peuvent modifier la qualification de la nature de l'effet non grave en grave ou inversement.

Toutefois, si le critère de gravité est pris en compte dans l'analyse, le critère de fréquence ne l'est pas. Il n'existe pas de seuil à partir duquel une action en suspension ou retrait du produit devrait être engagée.

La qualification de l'effet indésirable est effectuée sur la base d'une méthode d'imputabilité, actuellement en cours d'élaboration et qui devrait être finalisée au cours de l'année 2007.

Cette méthode de qualification sera mentionnée dans un document de référence établi par la commission nationale de cosmétovigilance.

La déclaration peut donner lieu à plusieurs types de mesure de la simple information au retrait du produit du marché.

Les déclarations et décisions adoptées sur le produit sont communiquées par l'Afssaps aux industriels pour information et évaluation.

Les déclarations donnent lieu à une information interne à l'Afssaps auprès du comité de coordination des vigilances, et externe à l'Afssaps auprès des professionnels de santé, des consommateurs, de la DGCCRF, et éventuellement des autres autorités nationales.

Les déclarations enregistrées à l'Afssaps ne donnent pas lieu à l'heure actuelle à une déclaration européenne.

Actuellement, la commission européenne a entamé une réflexion, dans la perspective d'une nouvelle directive sur le cosmétique, sur la transmission des données de cosmétovigilance entre les états membres dans le cadre du programme de coopération.

Actuellement, il n'existe aucune base de données ou système permettant de connaître au sein des états membres les effets indésirables liés aux cosmétiques.

Les essais cliniques de cosmétiques

Les cosmétiques peuvent donner lieu à des essais cliniques soit avant la mise sur le marché initial du produit, soit après la mise sur le marché dans les conditions mentionnées dans la loi portant sur la recherche biomédicale.

Les essais cliniques de cosmétiques sont soumis à l'appréciation de la direction de cosmétovigilance et non pas à la direction essais cliniques de l'Afssaps.

Il existe une fiche particulière de signalement des effets indésirables pendant les essais : fiche de déclaration de suspicion d'effets indésirable grave ou ayant nécessité un traitement médical ou paraissant revêtir un caractère de gravité observés lors d'une recherche biomédicale portant sur un produit cosmétique ou de tatouage.

Dans le cadre des essais cliniques, les effets indésirables sont déclarés par le promoteur ; ce dernier a une obligation de déclaration.

Cette obligation est prévue dans les textes, elle est identique à l'obligation de déclaration des effets indésirables effectuée dans le cadre des essais de médicaments.

Il arrive que l'investigateur fasse seul la déclaration bien que le professionnel de santé n'ait pas l'obligation de déclarer dans le cadre de son obligation générale de déclaration.

Il se peut également que le patient déclare tout seul.

Dans ces cas la cellule de cosmétovigilance accepte et traite la déclaration.

La déclaration doit porter sur les effets indésirables ou suspicion d'effet indésirable. Seuls sont visés les cas mentionnés par les textes interprétés strictement (Art R. 1123-49 CSP).

Effets indésirables et suspicion d'effets indésirable grave en France et hors UE sans délai et dans le délai de 7 jours.

Effets indésirables et suspicion d'effets indésirable grave en France et hors UE ayant nécessité un traitement médical et ayant un caractère de gravité dans les 15 jours et tous les autres effets indésirables sont à déclarer dans le délai de 3 mois.

Les déclarations d'effets indésirables dans les essais cliniques sont effectuées sur un formulaire Afssaps adressé par fax, mail ou courrier à la cellule de vigilance.

En 2006, 3 déclarations ont été faites par les promoteurs d'essais.

Les déclarations sont reçues par la cellule de cosmétovigilance.

Les déclarations sont analysées et retranscrites sur une base de données.

La question de la qualification ou requalification ne se pose jamais dans le cadre des recherches biomédicales.

Il existe un guide des procédures de contrôle des essais cliniques. Toutefois, il s'agit plus d'un guide de procédure administrative ou un guide rédactionnel à l'attention des experts.

A l'Afssaps, l'analyse de la déclaration est effectuée par la personne en charge de la vigilance des essais à la cellule de cosmétovigilance. Cette analyse peut être effectuée avec l'aide d'un expert interne ou externe en fonction de la difficulté du dossier et de la disponibilité des membres de la cellule.

Il convient de noter qu'apparemment les experts intervenant dans les essais cliniques n'utilisent pas d'autres termes que ceux mentionnés par la loi dans leur rapport, ils n'ajoutent pas à la terminologie des effets indésirable. D'une manière générale, les termes utilisés sont strictement ceux mentionnés dans la loi.

Les critères utilisés pour prononcer la poursuite ou non de l'essai sont l'identification du risque pour le sujet, les investigations menées sur les patients, et la prise en charge du patient. Les mesures peuvent conduire à un arrêt temporaire ou définitif de l'essai, éventuellement à une modification. Dans tous les cas des mesures sont prises s'il y a un risque avéré de santé publique.

La prise en compte de ces risques est effectuée selon une méthode d'imputabilité en cours de finalisation à la cellule de cosmétovigilance. La méthode d'imputabilité en cosmétovigilance est différente de la grille utilisée en pharmacovigilance. Le bénéfice risque n'est pas apprécié en cosmétovigilance dans la mesure où il y a en ce domaine un principe de tolérance zéro.

La déclaration effectuée à l'Afssaps est adressée en copie au CPP ainsi que la décision prise

Actuellement, la réglementation des essais cliniques des cosmétiques n'a qu'un caractère national. Il n'existe pas de procédure de déclaration européenne des effets indésirables Il n'existe pas de procédure identique dans les autres états membres lesquels placent les cosmétiques sous le régime des produits de consommation classiques.

II Remarques

Le contrôle des produits de santé laisse apparaître un grand nombre de problèmes.

Il faut remarquer que les risques liés aux cosmétiques augmentent. L'utilisation de certains produits jugée non dangereuse peut le devenir sur une longue période de temps, la survenance d'effet non graves peut si elle est fréquente engendrer un risque grave. Il serait nécessaire de prendre en considération le critère de fréquence et de lier les systèmes de vigilance afin de vérifier l'impact des problèmes de cosmétologie sur les problèmes de pharmacovigilance tels par exemple les intolérances entraînant des réactions nocives en cas de prise de médicament (tatouage).

Problème de la liste des produits soumis à contrôle :

Il existe une liste positive des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques une liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste, une liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques. Une liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques. Une liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques.

Ces listes sont positives et la question se pose pour les produits non mentionnés qui néanmoins peuvent générer des risques.

Problème du contrôle des produits importés :

Le fabricant, ou son représentant, ou la personne pour le compte de laquelle le produit cosmétique est fabriqué, ou le responsable de la mise sur le marché d'un produit cosmétique importé pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen peut être autorisé, pour des raisons de confidentialité commerciale, par dérogation aux dispositions de l'article R. 5263-4 CSP, à ne pas inscrire un ou plusieurs ingrédients sur le récipient et l'emballage d'un produit cosmétique.

La question se pose de savoir comment les procédures de vigilance peuvent jouer efficacement à l'égard de ces produits.

Problème de transposition de la directive :

Au niveau européen, se pose le problème de la circulation des produits. Les effets indésirables ne sont pas toujours identifiés au sein des Etats. En termes de sécurité des produits et de la santé du consommateur l'élaboration d'un système de vigilance plus contraignant et généralisé des cosmétiques serait efficace.

Problème de la compatibilité des systèmes européens :

La qualification des produits de santé diffère d'un état à un autre et notamment la distinction entre médicament et cosmétique. Ces divergences conduisent à établir des régimes de surveillance différents pour un même produit selon l'état dans lequel il se trouve. En conséquence, les effets indésirables peuvent ne pas donner lieu à déclaration dans un système de vigilance structuré.

Problème de la qualification du produit :

Les problèmes de qualification du produit entre les Etats membres se retrouvent également au niveau interne, la survenance d'effets indésirables lié au cosmétique peut elle conduire à la requalification du produit en un autre produit pour lequel le rapport bénéfice risque est pris en compte (le médicament) dans la mesure où il y a un doute sur la nature du produit ; cette position irait dans le sens d'une interprétation large de la directive 2004 ; ou au contraire faut il admettre que la qualification choisie par le fabricant à l'origine est déterminante du régime juridique qui lui sera applicable et en conséquence engendre en matière de cosmétique une tolérance zéro.

Problème des mesures à prendre en cas de risque (tolérance zéro) :

La reconnaissance d'un risque zéro pour le cosmétique conduit à suspendre ou retirer le produit dès le premier effet indésirable. Cette mesure est en pratique la plus efficace. Elle permet une réaction extrêmement rapide sur le marché et juridiquement conditionne la responsabilité du fabricant.

Problème de l'existence de bases de données nationales et européennes :

Les bases de données nationales n'ont pas d'équivalent au niveau européen. Or, la connaissance des effets indésirables survenus dans d'autres Etats membres est nécessaire à l'organisation d'une vigilance cohérente.

La encore, se posera la question des critères communs de qualification des effets indésirables.

Renforcement de l'Information du médecin :

En matière de cosmétovigilance comme des autres vigilances, la connaissance par le médecin et les professionnels de santé en général est insuffisante.

L'obligation de signalement par le laboratoire n'existe pas donc tout repose sur le médecin.

Rôle des associations de patients et de consommateurs :

Comme en matière de pharmacovigilance, l'accent sera mis dans l'avenir sur le rôle du patient dans les vigilances et sur son pouvoir de déclaration.

Des travaux sont engagés au niveau communautaire pour organiser les déclarations par le patient, les critères d'appréciation de la qualité de la déclaration restent à définir de même que la nécessaire validation de cette déclaration par un professionnel de santé.

Nécessité de surveillance accentuée des produits :

Il serait nécessaire de prévoir la communication du dossier de mise sur le marché à l'Afssaps et non plus de tenir à disposition le dossier ce qui conduit l'Afssaps à demander le dossier.

Cette modification modifierait le périmètre des responsabilités des acteurs.

Le développement des essais cliniques devrait permettre d'améliorer la situation.

Nécessité de prévoir au niveau français et européen un système identique pour médicament et cosmétique, ou tout au moins aussi performant pour les cosmétiques :

Il faut noter qu'à défaut d'élaboration des bonnes pratiques de fabrication au niveau européen (guide lines) pour les essais cliniques de cosmétiques, en France les recommandations sont celles utilisées dans le médicament processus ICH.

La cosmétovigilance est encore une cellule assez isolée des autres vigilances.

Il conviendrait de la rapprocher sur la base d'un tronc commun qui préserverait, par ailleurs, ses spécificités. L'élaboration d'un glossaire commun s'impose comme dans toutes les vigilances. Ainsi par exemple, la fiche de déclaration d'un effet indésirable lié à un cosmétique est intitulée fiche de notification sans qu'il soit très clairement précisé s'il s'agit d'une déclaration ou d'un signalement.

Par ailleurs, la fiche contient des imprécisions. Concernant les diagnostics donnés par les professionnels de santé, il faudrait mentionner le pharmacien. La fiche utilise le terme lien de causalité entre le produit et l'effet. Il serait préférable de parler d'imputabilité qui est le terme utilisé dans toutes les vigilances. Mais, dans le cas du cosmétique, il y a une tolérance zéro.

Les critères de gravité, mais aussi de fréquence comme critère de gravité, revêtent une importance toute particulière en la matière.

Le développement des essais cliniques en ce domaine devrait permettre de surveiller les cosmétiques plus précisément dans la mesure où les règles relatives aux essais sont applicables quelle que soit la nature du produit en cause. Toutefois, le problème reste entier pour les cosmétiques lancés sur le marché sans procédure d'essai déclarée à l'Afssaps.

Dans ce cas, il faut admettre que le risque survenant sur un cosmétique doit entraîner une sanction immédiate de retrait ou de suspension dans la mesure où il n'est pas possible d'invoquer le rapport bénéfice risque. La qualification du produit par le fabricant conduira à lui appliquer le régime de

responsabilité correspondant. Si en termes de police sanitaire les difficultés peuvent être levées, le problème des procédures de prévention et d'information reste entier.

Les décisions prises par l'Afssaps comme l'absence de décision sur le retrait ou la suspension d'un produit pourrait engager sa responsabilité. Il serait nécessaire de préciser l'étendue de ses missions et la délimitation de son champ pour encadrer sa responsabilité.

Les liens entre la cellule de cosmétovigilance et les autres autorités devraient être plus clairement précisés (DGS et DGCCRF).

PARA VII LA PHARMACODEPENDANCE

Constat : La pharmacodépendance est en relation étroite avec la pharmacovigilance. Elle permet une approche très précise des modes de consommation des produits de santé. Elle est en lien étroit avec les professionnels de santé et notamment les pharmaciens. Elle entre dans le cadre d'une surveillance nationale et communautaire de l'utilisation des produits de santé et fait état d'une manière très efficace de prévenir les risques de santé publique.

Les enquêtes et entretiens ont été effectués à l'Afssaps à l'unité stupéfiants et psychotropes.

L'objectif consistait à analyser les conditions dans lesquelles apparaissent les manifestations indésirables relevées par cette cellule et voir les liens existant avec les autres procédures.

La pharmacodépendance a pour objet la surveillance des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. La pharmacodépendance a un objet beaucoup plus large que les autres vigilances, elle porte sur toutes les substances, les plantes, les médicaments et autres produits qui ont un effet psychoactif).

Ce dispositif dispose d'une capacité d'expertise et constitue un outil d'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social (alerte sanitaire, classement de nouveaux produits, réduction des risques et prévention). Il représente également un instrument d'information rapide et adapté sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances ainsi que sur les contextes d'usage et les risques de santé publique encourus. Les entretiens et le questionnaire ont permis de faire le constat d'une grande efficacité du système (I) et d'effectuer certaines remarques sur la coopération avec les autres cellules (II).

I Les constats

Les entretiens ont permis de revenir sur l'origine de cette surveillance (1) sur les modalités et les objectifs poursuivis (2).

1) Les sources

La création d'un système d'évaluation de la pharmacodépendance répond à des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) appellent les Etats à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. Ils doivent mettre en place des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public (articles 38 et 38bis de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961).

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 (circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1^{er} octobre 1990).

Il a été officialisé par la parution du décret n°99-249 du 31 mars 1999 (JO du 1^{er} avril 1999, art R. 5132-97 à 5132-116 CSP).

L'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance fait partie des missions de l'Afssaps telles qu'elles ont été définies par la loi 98-535 du 1^{er} juillet 1998, articles 5311-1 à 5311-2 al 2 CSP.

« L'Afssaps participe à l'application des lois et des règlements relatifs à l'évaluation des substances stupéfiantes et psychotropes... »

Afin d'effectuer sa mission, l'Afssaps recueille les données scientifiques et techniques nécessaires à l'exercice de ses missions et recueille et évalue les informations sur l'abus et la pharmacodépendance susceptible d'être entraînés par des substances psychoactives.

2) Organisation du système

Le système national de pharmacodépendance, unique en Europe, repose sur le réseau des CEIP qui s'articule sous la coordination de l'Afssaps.

Le système national de pharmacodépendance comporte trois niveaux d'intervention :

- Les professionnels de santé transmettent les signalements
- Les centres, spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou épidémiologique, recueillent les cas de pharmacodépendance et abus, évaluent le potentiel d'abus ou de dépendance, informent les professionnels de santé en ce domaine et participent à leur formation
- L'article R. 5219-4 CSP précise que la mise en œuvre du dispositif d'évaluation est assurée par l'Afssaps. Elle coordonne les 10 CEIP et les 7 centres régionaux subventionnés par l'Afssaps, elle assure le secrétariat de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes.

• Les professionnels de santé :

Tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste ou sage-femme doit obligatoirement déclarer les cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves aux CEIP sur le territoire duquel ces cas ont été constatés (article R5132-99 du Code de la Santé Publique). La déclaration spontanée est effectuée sur la fiche de déclaration d'un cas de pharmacodépendance. Il s'agit d'un formulaire Afssaps(en ligne).

- Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le CEIP sur le territoire duquel ce cas a été constaté (article R5132-99 du Code de la Santé Publique). Sont visés les infirmières, le personnel soignant, les autres professionnels de santé.
- Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le CEIP sur le territoire duquel ces cas ont été constatés.

La déclaration est effectuée au CEIP sur le territoire duquel les cas ont été constatés sur papier libre ou sur la fiche provisoire de notification. Une fiche de déclaration officielle sera prochainement proposée aux professionnels de santé.

Au regard des textes et de la pratique, il ressort que les termes déclaration et notification sont indifféremment utilisés. Ils font référence à l'expertise médicale, et donc, à une évaluation des cas avant la transmission à l'Afssaps. Sont visées les professions réglementées à ordre professionnel (les infirmiers seront vraisemblablement inclus dans cette catégorie quand le décret sera adopté).

Les professionnels de santé signalent ou informent (ces termes sont synonymes) les abus graves et pharmacodépendances. Ils n'apprécient pas, n'analysent pas ces cas. Ces informations sont une simple possibilité.

Peuvent informer également toutes les autres personnes exerçant dans le cadre de leur activité et, notamment sont visés le personnel soignant qui intervient dans les établissements de santé, mais

également le personnel administratif comme les responsables qualité, coordinateur de vigilance ou de gestion des risques dans les établissements. La formule est large.

Elle peut viser toute personne qui, dans son activité professionnelle, a eu connaissance de cas d'abus. Il peut s'agir de personnes qui interviennent dans la fabrication de produits stupéfiants ou dangereux sans qu'il s'agisse nécessairement de médicament (les colles par exemple).

La formule est large car l'activité de vigilance porte sur tous les produits y compris ceux qui ne sont pas des produits de santé.

La question qui se posera est celle de la connaissance de ces circuits de signalement par les professionnels en question.

- **Les entreprises de santé**

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament doit déclarer immédiatement tout cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de ce médicament et dont il a connaissance au Directeur Général de l'Afssaps(Art R. 5132-114 CSP).

Toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament doit déclarer les cas de pharmacodépendance graves ou d'abus graves de ce médicament au directeur général de l'Afssaps(Art R. 5132-115 CSP).

Les laboratoires, importateurs dépositaires grossistes répartiteurs sont visés.

Sous le terme exploiter, il faut admettre que sont visées les entreprises fabricant distribuant et commercialisant les médicaments. Toute la chaîne de fabrication et de distribution est visée.

La question se pose, toutefois, pour les sous traitants qui n'exploitent pas un médicament mais un composant.

La déclaration est effectuée à l'Unité des Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps sur une fiche CIOMS.

La question se pose est celle de savoir quelle est la procédure à suivre lorsque la déclaration est effectuée par le professionnel directement à l'Afssaps. Il devrait y avoir comme en pharmacovigilance renvoi de la déclaration devant le CEIP compétent.

En d'autres termes, la question est celle de savoir si l'Afssaps a le pouvoir d'évaluer les cas ou s'il s'agit d'une mission réservée aux CEIP. Dans ce cas, eux seuls auraient accès à la banque de données.

Les responsabilités sont variables selon la solution retenue.

- **Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) :**

Le recueil et l'évaluation des cas sont effectués par le CEIP

Les CEIP recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives notifiés par les professionnels de santé et les évaluent grâce à des outils adaptés.

Le système de recueil des notifications spontanées par les professionnels de santé n'est pas informatisé pour tout le réseau des CEIP.

En conséquence, très peu de ces notifications parviennent à l'Afssaps. Les notifications sont traitées localement par chaque centre qui les utilise pour les enquêtes, mais il n'y a pas de centralisation de l'information.

Cette absence de centralisation est une difficulté dans l'élaboration cohérente du système de vigilance.

En 2005, les CEIP ont recueilli 1830 déclarations spontanées des professionnels de santé de cas d'abus et de dépendance.

Ils sont basés dans les Centres Hospitalo-universitaires de Caen, Grenoble, Marseille, Nancy, Paris et Montpellier (10 centres CEIP et 7 centres correspondants).

Les missions des CEIP sont définies par le code de la santé publique.

Ils ont pour fonction :

- de recueillir et évaluer l'ensemble des cas d'abus et de dépendance.

Les données recueillies par les CEIP proviennent :

- des déclarations (notifications) spontanées des cas d'abus et de dépendance des professionnels qui sont dans l'obligation de déclarer,
 - des outils spécifiques à la pharmacodépendance qui sont des enquêtes annuelles, pérennes (OPPIDUM, OSIAP, DRAMES, SINTES),
 - des enquêtes ponctuelles concernant le potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques, de nouvelles drogues de synthèse et de produits divers consommés à des fins récréatives,
 - des études expérimentales chez l'animal.
- de réaliser des enquêtes officielles et des missions d'expertises.

Ils recueillent les données des enquêtes annuelles ou pérennes oppidum pour le recueil des données anonymes de dépendance...

Ils recueillent les données des enquêtes ponctuelles spécifiques sur le potentiel d'abus et de dépendance de certains produits ou substance et des études expérimentales sur l'animal pour étudier le potentiel d'abus et de dépendance.

Ces travaux permettent l'identification des risques pour la santé publique (identification des usages détournés, des abus de drogue et des modes de consommation)

Les CEIP ont également un rôle d'expertise et de conseil auprès des établissements de santé et du ministre chargé de la santé.

-de donner des renseignements aux professionnels de santé, d'assurer et développer l'information sur le risque de pharmacodépendance. Ils participent à la formation des professionnels de santé.

Les professionnels de santé et le public peuvent interroger directement les CEIP.

La communication des CEIP passe aussi par la rédaction de bulletins régionaux et nationaux sur la pharmacodépendance sur l'organisation de réunions régionales et nationales avec les partenaires de santé et la mise à jour du site Internet.

Ils ont un rôle à jouer en matière de formation et d'information auprès des professionnels de santé et les enquêtes doivent permettre de déterminer si cet objectif est atteint par les CEIP.

La question qui se pose est celle de savoir si cette information est réellement bien perçue et connue par les destinataires, et dans quelle mesure les CEIP engage leur responsabilité dans la rédaction des bulletins de vigilance. La même question se pose pour les bulletins émis par les CRPV.

Les CEIP travaillent en étroite collaboration avec les autres réseaux de vigilance (pharmacovigilance toxicovigilance).

Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie MILDT. La déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendances graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est désormais obligatoire (Art R5132-99 CSP).

Le dispositif est très proche dans son organisation de celui de la pharmacovigilance. Il repose sur des CEIP, un comité technique et une commission nationale.

- **le Comité technique** (Art R.5132-109 CSP)

Il a pour fonction de:

- préparer les travaux de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes,
- coordonner la collecte et l'évaluation des informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus de substances, plantes et médicaments par les CEIP,
- coordonner et évaluer les enquêtes et travaux demandés aux CEIP.

Le comité technique des CEIP se réunit tous les deux mois à l'Afssaps, il prépare les travaux de la commission nationale coordonne évalue et valide la collecte des informations sur les abus et la dépendance. Il évalue les informations collectées par les centres, coordonne et évalue les enquêtes et les travaux demandés aux centres.

- **l'Afssaps avec la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, à laquelle est adjoint un Comité Technique**

La Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes est une commission consultative qui siège à l'Afssaps. Elle fait partie du système national de pharmacodépendance tel que décrit à l'article R. 5132-99 du Code de la santé publique.

Ses missions sont définies à l'article R. 5132-103 du Code de la santé publique :

La commission doit :

- évaluer le risque de pharmacodépendance lié à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant. Lorsqu'un risque sanitaire est identifié dans le domaine de la pharmacodépendance ou de l'abus, une enquête est demandée par les autorités compétentes et réalisée sous la responsabilité d'un CEIP. Elle fait la synthèse des données issues des différents systèmes de recueil des données. Ces outils sont particulièrement adaptés à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives.
- proposer au ministre chargé de la santé et au directeur général de l'Afssaps des enquêtes et travaux, qu'elle estime utiles à l'accomplissement de ses missions,
- proposer un avis au Directeur Général de l'Afssaps et au Ministre chargé de la Santé, sur les mesures techniques et administratives destinées à préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus. (Inscription de substance sur la liste des stupéfiants, réglementation des conditions de prescription et de délivrance).

Les travaux de la Commission sont préparés par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) qui se réunissent lors des Comités techniques. Les délibérations de la Commission sont confidentielles. Le secrétariat de la Commission est assuré par l'Unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps.

Elle reçoit les enquêtes des CEIP, à partir de celles-ci la commission rend des avis au directeur général de l'Afssaps ou au ministre de la santé sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la pharmacodépendance et de l'abus. Elle propose l'inscription sur la liste de pharmacodépendance de produits, elle propose la réglementation en matière de prescription et de délivrance.

Cette commission peut être saisie au niveau national par les commissions et services de l'Afssaps.

La commission d'AMM peut saisir la commission nationale des psychotropes pour qu'elle donne un avis sur les conditions de prescription et de délivrance d'un médicament psychotrope ou donnant lieu à des abus ou pharmacodépendance.

Ces évaluations sont effectuées par les CEIP et non par la commission elle-même.

La coordination du système est assurée par l'Unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps où siège la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, à laquelle est adjoint un Comité technique.

Le système de pharmacodépendance est fondé sur une surveillance étroite de l'utilisation ou du détournement des produits grâce aux systèmes OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), OPPIDUM (Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances).

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente. Ce système est alimenté par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants. Cette enquête permet un suivi des médicaments identifiés d'année en année.

La gestion de l'outil OSIAP au niveau national est réalisée (CEIP de Toulouse), le système fait l'objet d'un développement européen (CEIP de Toulouse).

Les enquêtes effectuées en 2004 et 2005 ont permis de relever les facteurs permettant de qualifier les ordonnances suspectes :

2005 : 494 ordonnances falsifiées
803 médicaments cités

La question qui se pose est de savoir si ces résultats sont en relation avec la pharmacovigilance, notamment dans l'analyse des cas de mésusage ou de surdosage.

Plus particulièrement, on peut se demander si les cas de mésusage relevé en pharmacovigilance correspondent aux cas déclarés dans la surveillance des ordonnances.

OPPIDUM (Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un programme anonyme et annuel recueillant des informations concernant l'usage de substances psychoactives auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire. Sont inclus tous les sujets qui présentent une pharmacodépendance à une ou plusieurs substances ou qui sont sous traitement de substitution. Ce programme permet de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou nouvelles voies d'administration ainsi que sur les associations potentiellement dangereuses.

La gestion de l'outil Oppidum au niveau national est réalisée par le CEIP de Marseille.

SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances) est un système de recueil et d'analyse d'échantillons de drogues de synthèse. La collecte est réalisée par les différents acteurs de prévention ou de soins des milieux festifs et lors des saisies par les services de répression. Ce système est un des composants du dispositif TREND. (Dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes des Nouvelles Drogues). Ce dernier vise à détecter les phénomènes émergents, comprendre les contextes, les modalités d'usage des substances et suivre dans le temps les évolutions de la consommation pour en dégager les tendances.

La surveillance des nouvelles pratiques et nouvelles drogues est effectuée dans le cadre du dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) et du SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances) de l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT).

Le réseau de pharmacodépendance participe à ce dispositif par transmission de données validées issues de l'exploitation des outils des CEIP (TREND) et par expertise analytique et toxicologique des drogues de synthèse circulant dans les lieux festifs.

DRAMES ; identification et évaluation des substances impliquées dans les décès par surdose (69 cas en 2005). Cette étude est conduite en collaboration avec les laboratoires d'analyses toxicologiques effectuant des dosages post mortem chez les toxicomanes à la demande des autorités judiciaires. La gestion de l'outil DRAMES au niveau national est réalisée par le CEIP de Marseille.

ASOS : prescription et délivrance des antalgiques stupéfiants en France.

Cette enquête vise à analyser les prescriptions d'antalgiques stupéfiants grâce à l'analyse d'ordonnances recueillies dans des pharmacies d'officine.

Enquête soumission chimique.

Depuis 2003 l'Afssaps a mis en place une enquête prospective afin d'obtenir des données les plus exhaustives possibles sur les cas de soumission chimiques survenant en France.

Résultats : avis

- Les avis de la commission nationale ont abouti à des mesures réglementaires, arrêtés (3 en 2005).
- Les travaux et enquêtes ont permis de rendre des avis aux instances nationales européennes et internationales.

- La commission nationale a rendu des avis (7) à la commission d'AMM de l'Afssaps.

Ces avis, en liaison avec le travail de pharmacovigilance portaient sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché d'un produit, sur le plan de gestion des risques d'un médicament, les conditions de délivrance et de prescription des produits, sur le maintien ou non dans la réserve hospitalière d'un produit et sur l'étiquetage d'un produit.

- La commission nationale a rendu 3 avis à la DGS.

Ces avis concernant les mises en application de la loi sur l'assurance maladie et sur le projet d'arrêtés dans le domaine de la santé publique.

Ces avis portaient sur l'inscription sur la liste des médicaments susceptibles de faire l'objet d'un usage détourné (la prise en charge par l'assurance maladie est conditionnée à l'obligation de suivre un protocole thérapeutique avec accord du médecin et du patient et obligation d'indiquer sur chaque prescription le nom du pharmacien certains produits), ils portaient sur les autorisations pour les vétérinaires d'utiliser certains médicaments à usage humain.

A noter que les problématiques financières de sortie de la réserve hospitalière d'un produit ont des conséquences en termes de vigilance et de responsabilité. Dans la mesure où le produit sort de la réserve, il est soumis au régime de prescription général et dès lors le système de vigilance repose sur le médecin prescripteur.

Le problème est le même pour les décisions de déremboursement du produit. En cas de déremboursement, le produit devient libre d'accès et la vigilance repose alors davantage sur le pharmacien qui devient dispensateur et sur le patient qui révèle spontanément les effets indésirables à l'Afssaps.

La politique de déremboursements devrait conduire à une réflexion sur l'organisation du système de vigilance à l'initiative du patient sous contrôle de l'Afssaps. Ces évolutions peuvent conduire à une révision du champ de responsabilité de l'Afssaps.

Résultats des enquêtes de 2005.

Le comité technique des CEIP et la commission nationale ont effectué 31 enquêtes de pharmacodépendances en 2005. Les dossiers examinés portaient sur des spécialités pharmaceutiques et sur des produits autres consommés à des fins récréatives.

Résultats sur l'activité d'information.

En 2005, 5 notes d'information ont été produites par le système d'alerte SINTES.

Par ailleurs, les CEIP régionaux élaborent des bulletins d'information sur la pharmacodépendance destinés aux professionnels et aux établissements de santé, 13 bulletins en 2005. Ils élaborent des réunions et bulletins à l'égard des pharmacies sentinelles (11 en 2005).

La question se pose de savoir quelle est l'étendue de la responsabilité des CEIP dans l'élaboration de ces bulletins. Le problème se pose à l'identique avec l'émission des bulletins des CRPV.

Les CEIP participe à l'élaboration des bulletins de vigilance de l'Afssaps(6 bulletins en 2005) et au bilan annuel de coordination des vigilances.

L'information est enfin assurée par les sites spécifiques aux CEIP et à l'Afssaps.

L'Afssaps transmet à l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) des rapports d'évaluation de substances psycho actives réalisés par les CEIP, elle transmet à l'EMEA les cas d'abus impliquant des spécialités pharmaceutiques.

Elle peut évaluer le potentiel d'abus ou de dépendance dans le cadre d'une procédure d'enregistrement spécialisée.

Les CEIP ont, en 2005, contribué aux travaux de la commission européenne en transmettant à sa demande les données disponibles sur les problèmes de santé engendrés par certains produits.

L'Afssaps transmet aux comités d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS des rapports d'évaluation des substances psycho actives réalisés par les CEIP.

Le travail des réseaux permet de jouer un rôle actif dans la commission des stupéfiants de l'ONU notamment sur les échanges d'information et sur les nouveaux comportements à adopter.

En 2005, l'Afssaps et les CEIP ont collaboré aux travaux d'expertise de la pharmacodépendance de l'OMS en fournissant des études sur 9 substances.

L'Afssaps a participé à la 49^{ème} session de la commission des stupéfiants de l'ONU en mars 2006.

II Remarques

Il ressort, en dehors des problèmes d'informatisation, une grande efficacité de l'activité des CEIP. L'efficacité repose sur la mobilisation et le développement des notifications des professionnels de santé.

Il y a peu de sous notification, ce qui résulte essentiellement de la formation et de l'information du public (pharmaciens, médecins, établissements de santé).

Cette mobilisation est peut être à mettre en relation avec l'absence de responsabilité pour les médecins du fait de la prescription du produit de santé. En effet, la notification porte sur l'usage détourné par le patient des médicaments et non sur le mésusage ou le surdosage résultant de la prescription elle-même. La responsabilité des médecins prescripteurs n'est pas en cause, ce qui peut expliquer leur forte mobilisation dans la notification des cas d'abus de produits.

Mais le facteur lié à la responsabilité ne saurait être la seule cause de la sous notification.

La pharmacodépendance présente des liens avec la pharmacovigilance sur l'objet du signalement (médicament) et sur les objectifs de la déclaration (retrait du produit).

La question se pose de savoir quelle est la procédure à suivre lorsque la déclaration est dans une zone commune.

Dans le cas où le professionnel de santé serait informé d'une utilisation détournée d'un médicament ou excessive devrait il procéder à une double déclaration pour abus et mésusage ou surdosage ou ne doit-il procéder qu'à une seule déclaration qui va produire ses effets dans les autres systèmes de vigilance.

Par ailleurs, doit-il procéder à une déclaration d'abus de médicament ou de surdosage ou mésusage.

La question se pose du caractère cumulatif ou non des déclarations au regard des textes et des modes de simplification des déclarations. D'un point de vue pratique, le signalement qu'il effectuera dans un cas comme dans l'autre sera transmis par le mécanisme de la coordination des vigilances.

Une réflexion est en cours sur l'utilisation d'un nouveau terme d'addictovigilance qui permettrait d'inclure la pharmacodépendance dans les vigilances sanitaires.

La question se pose de savoir s'il est nécessaire d'ouvrir une nouvelle vigilance ou de reconsidérer le périmètre des vigilances en cours afin de simplifier le mécanisme existant.

PARA VIII LES ESSAIS CLINIQUES

Constat : les essais cliniques sont l'objet d'un encadrement réglementaire extrêmement rigoureux. La surveillance des risques liés aux essais est au cœur du système nationale et communautaire de recherche. Le recueil et le traitement des manifestations en relation avec la réalisation d'un essai sont soumis à une procédure particulière justifiée par la gravité des risques qui peuvent survenir. Les industries de santé sont intéressées au premier chef. Et d'une manière générale les professionnels de santé et acteurs entrant dans le cadre des essais cliniques sont tenus d'une obligation de déclaration des manifestations assortie de sanction.

La question de la surveillance des produits de santé pendant la phase des essais cliniques est particulièrement importante. Il s'agit de relever au cours de ces périodes toutes les manifestations, et de prononcer l'arrêt de l'essai lorsqu'il présente un risque trop important pour la santé.

Les enquêtes et entretiens effectués auprès de l'unité Essais cliniques des médicaments de l'Afssaps ont permis de faire le constat d'un système français très avancé et performant (I) et d'apporter des remarques sur le domaine de compétence de l'unité et sur la coopération entre les différentes agences nationales (II).

I Les constats

L'unité Essais cliniques des médicaments est responsable de l'autorisation et du suivi des essais cliniques de médicaments conduits en France et assure le secrétariat du groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur le médicament (GEEC). Ce groupe donne notamment des avis sur la réalisation de certains essais cliniques et sur des dossiers d'effets indésirables graves survenant lors des essais cliniques. Il propose le cas échéant, toute mesure utile.

Par ailleurs, depuis le 27 août 2006, les recherches biomédicales sur le médicament sont soumises à un avis des comités de protection des personnes (CPP) ainsi qu'à une autorisation délivrée par l'Afssaps. Les entretiens ont permis de revenir sur l'origine de cette surveillance (1) et sur l'organisation de la surveillance (2).

1) Les sources ²¹⁹

²¹⁹ Directive 2001/20/CE dite directive essais cliniques de médicaments concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. 'Eudralex, Volume 10, clinical trials.

directive européenne 2005/28/CE du 8 avril 2005 fixe les principes et lignes directrices relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.

Recommandations de bonnes pratiques cliniques : ICH topic E6, CPMP/ICH/135/95.

Directive européenne 2003/94/CE du 08 octobre 2003 fixe les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain et des médicaments expérimentaux à usage humain.

Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials.

Guidance on investigational medicinal products (IMPs) and other medicinal products used in clinical trials(juin 2007).

Loi de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004 (mise à jour : juin 2007).

Arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.

La réglementation des essais cliniques relève essentiellement, à ce jour de la loi de santé publique du 9 août 2004, complétée par les arrêtés, applicable depuis le 27 août 2006. L'Afssaps a émis un guide à l'attention des promoteurs.

2) L'organisation

Art R. 1123-54 CSP.

- Le recueil des événements indésirables.

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure pour l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie rapidement par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s). Le rapport initial et les rapports de suivi doivent identifier les participants de l'essai par un numéro de code unique attribué à chacun d'entre eux par le promoteur.

Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux, définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes qui se prêtent à l'essai clinique, doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur, conformément aux modalités et délais précisés dans le protocole.

L'investigateur doit communiquer au promoteur des informations complémentaires concernant les événements indésirables graves.

Chaque événement indésirable doit être évalué par l'investigateur et le promoteur, ce qui inclut l'évaluation de la gravité et du lien de causalité entre l'événement indésirable et le(s) médicament(s) expérimental (aux) ou le(s) traitement(s) associé(s). La gravité et le lien de causalité sont déterminés conformément à la définition de l'article R. 1123-39 du CSP.

Tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables.

Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes deux mentionnées dans la déclaration adressée à l'Afssaps. L'évaluation réalisée par l'investigateur ne peut être modifiée par le promoteur.

En outre, le promoteur doit évaluer si l'effet indésirable est ou non inattendu.

L'effet inattendu doit être déclaré sans délai, l'effet attendu dans le rapport annuel de sécurité une fois par an.

Il convient d'utiliser la définition du terme «effet indésirable inattendu» qui est donnée dans l'article R. 1123-39 du CSP. Un effet indésirable doit être considéré comme inattendu si sa nature, sa sévérité ou son évolution ne concorde pas avec les informations disponibles dans le document de référence du médicament expérimental (brochure ou RCP).

Le document de référence est le même pour l'ensemble de l'essai clinique dans tous les Etats membres concernés. Il est identifié clairement dans le protocole et est joint au dossier de demande d'AEC auprès de l'Afssaps. Ce document peut être rédigé en français ou en anglais.

Le promoteur doit tenir des registres détaillés de tous les événements indésirables qui lui ont été rapportés par le ou les investigateurs. Ces registres sont transmis à l'Afssaps, à sa demande.

Il déclare également à l'Afssaps les faits nouveaux qui auraient pu survenir au cours de la période d'évaluation, et lui adresse un rapport annuel de sécurité (RAS). Les faits nouveaux sont des

manifestations qui remettent en cause la sécurité des personnes, mais il n'y a pas de définition précise de ce terme. Les faits nouveaux ne sont pas nécessairement liés aux produits, mais ils peuvent être liés à l'essai lui-même. Dans ce cas, ils doivent être transmis dans les 15 jours à l'Afssaps.

- Les modalités de déclaration des événements indésirables.

L'Afssaps a établi un tableau récapitulatif des données de sécurité à déclarer à l'Afssaps et au CPP concerné.

Doivent être déclarés les suspicions d'effets indésirables graves inattendus (EIGI) et toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un ME, ou de l'essai, ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'administration du médicament ou la conduite de l'essai.

Ne nécessitent habituellement pas de déclaration immédiate :

- les effets indésirables graves attendus,
- les effets indésirables non graves,

Les événements indésirables qui sont considérés comme non liés au médicament expérimental.

La déclaration doit être faite par le promoteur à l'Afssaps, au CPP. (Art L. 1123-10, R. 1123-45 et R. 1123-47 CSP).

Sont également transmises à tous les investigateurs concernés les informations susceptibles d'affecter la sécurité des personnes se prêtant à l'essai, notamment toute information pertinente relative aux suspicions d'EIGI qui pourraient avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes.

Le promoteur doit déclarer à l'Afssaps et au CPP concerné toutes les suspicions d'EIGI associés à un comparateur ou à un placebo même si le produit bénéficie d'une AMM.

En outre, il est recommandé que ces informations soient transmises par le promoteur au titulaire de l'AMM et qu'il l'informe de sa déclaration à l'Afssaps. Dans tous les cas, la déclaration des suspicions d'EIGI à l'Afssaps et au CPP concerné doit être faite uniquement par le promoteur.

La déclaration doit être effectuée sans délai (Art R. 1123-47 CSP) à l'Afssaps et le CPP concerné, et au plus tard dans un délai de 7 jours, à compter du moment où le promoteur a eu connaissance pour la première fois des critères minimums permettant une déclaration immédiate de l'EIGI.

Les autres cas d'EIGI et les faits nouveaux de sécurité décrits au doivent être déclarés à l'Afssaps et au CPP concerné dès que possible et au plus tard dans les 15 jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance pour la première fois des critères minimums permettant la déclaration immédiate de l'EIGI.

Des informations complémentaires pertinentes doivent être transmises, dans un nouveau délai de 8 jours, à compter du délai de 15 jours.

Pour que la déclaration puisse être effectuée, il faut que tous les éléments soient réunis, il faut que le lien de causalité soit établi ou, à défaut, il faut un rapport de suivi. En cas d'information incomplète au moment de la déclaration initiale, toutes les informations permettant une analyse adéquate du lien de causalité doivent être recherchées activement auprès du notificateur ou d'autres sources disponibles.

Toute suspicion d'EIGI est déclarée par voie électronique²²⁰ :

- dans la base de données européenne Eudravigilance relative aux effets indésirables de médicaments mise en place par l'Agence européenne des médicaments (EMA),
- et auprès de l'Afssaps (Unité essais cliniques des médicaments ou Unité d'évaluation des produits biologiques, selon le type d'essai concerné).

La transmission électronique dans la base de données Eudravigilance nécessite obligatoirement une inscription préalable.

Si la transmission électronique est rendue impossible, le promoteur adresse par courrier une déclaration des EIGI.

²²⁰ En accord avec l'indication détaillée intitulée "Note for guidance on the electronic data interchange (EDI) of individual case safety reports (ICSRs) and medicinal product reports (MPRS) in pharmacovigilance during the pre and post-authorisation phase in the European Economic Area (EMA/115735/2004).

Cette procédure est identique pour les faits nouveaux.

Le promoteur doit transmettre au CPP concerné, de façon immédiate, les suspicions d'EIGI survenues en France dans l'essai concerné ; et toute donnée nouvelle ou tout fait nouveau qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou sur la conduite de l'essai. Il transmet semestriellement une liste des suspicions d'EIGI survenues hors du territoire national dans l'essai concerné ainsi que celles survenues dans une autre recherche que le promoteur conduit en France. Cette liste est accompagnée d'une synthèse concise préparée par le promoteur mettant en exergue les principaux problèmes de sécurité soulevés. Une copie de cette déclaration doit être adressée simultanément à l'Afssaps.

Le promoteur communique tous les renseignements complémentaires demandés par le CPP concerné sur les cas notifiés de décès.

Les rapports de suspicions d'EIGI, initial et de suivi, doivent contenir suffisamment d'informations pour permettre l'identification des doublons. Lorsque le promoteur identifie la présence d'un doublon, il doit en informer l'Afssaps, l'EMA et le CPP concerné.

En règle générale, l'insu doit être levé par le promoteur préalablement à la déclaration de l'EIGI à l'Afssaps et au CPP concerné. L'Afssaps émet des recommandations sur le mode levée de l'insu et de déclaration de l'évènement indésirable dans les essais en insu et de morbi-mortalité.

Outre les déclarations immédiates (et semestrielles), les promoteurs doivent établir une fois par an, pendant toute la durée de l'essai clinique ou sur demande, un rapport de sécurité relatif à l'essai clinique concerné.

Ce rapport annuel de sécurité (RAS) est adressé à l'Afssaps, par voie électronique ou exceptionnellement par courrier, et au CPP, par courrier.

Son objectif est de décrire de façon concise toute information nouvelle de sécurité pertinente pour le ou les essais cliniques concernés et d'évaluer la sécurité des personnes qui se prêtent à ces essais.

Le promoteur doit informer tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

Si cela est approprié, l'information peut être regroupée et présentée sous forme de liste de suspicions d'EIGI, selon une périodicité adaptée à la nature du projet en développement et du nombre de cas de suspicions d'EIGI. Cette liste doit être accompagnée d'un résumé du profil de sécurité actualisé du médicament expérimental.

Après la fin de l'essai, tout problème de sécurité inattendu qui modifie l'analyse des bénéfiques et des risques et qui a un impact sur les personnes qui ont participé à l'essai, doit être rapporté à l'Afssaps ainsi que les actions proposées.

Une fois la déclaration des effets indésirables effectuée à l'Afssaps, elle est analysée par la cellule et en fonction de la nature du produit elle est redirigée vers la cellule compétente (pharmacovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance).

La déclaration peut déclencher un arrêt de l'essai ou une poursuite avec modification, une remise en cause de la classification du produit dans sa catégorie pharmacologique. L'arrêt peut être temporaire ou définitif.

Il faut noter une application très stricte des textes français dans le cadre de la transposition de la directive. Il faut noter quelques erreurs dans les décrets. Il existe des divergences d'interprétation sur les modalités de transmission, les délais et les définitions.

Il existe des divergences d'interprétation sur les traductions de termes.

Il aurait été préférable en la matière d'adopter un règlement, mais la complexité du domaine et l'urgence d'adopter des mesures au niveau européen ont conduit au choix de la directive.

Au niveau européen, les déclarations sont transmises à l'EMA, et les Etats membres peuvent interroger la base pour connaître les causes et les conséquences des arrêts d'essais.

La mission des autorités communautaires et nationales doit être de vérifier si les critères de gravité sont bien respectés d'un Etat à un autre afin d'éviter le tourisme médical.

Dans l'organisation de la surveillance, l'Afssaps met en œuvre le système de vigilance relatif aux essais cliniques. Elle prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes. Elle s'assure que toutes les suspicions d'EIGI survenues en France et portées à sa connaissance sont enregistrées et introduites dans la base européenne Eudravigilance. Elle est en contact avec les autorités compétentes des autres Etats membres.

II Remarques

Le contrôle des événements indésirables dans le cadre des essais cliniques est extrêmement encadré. Il ressort des enquêtes que les procédures sont suivies avec une très grande rigueur. La réglementation sur les essais cliniques soulève des difficultés d'interprétation. Les conséquences du nouveau texte sur l'augmentation des déclarations d'événements indésirables graves apparaissent dans les statistiques figurant dans le rapport annuel de l'Afssaps de 2006.

Il faut noter environ 35000 cas par an.

Il faut noter que la cellule essai clinique utilise le terme déclaration, voire notification mais elle n'utilise pas signalement. Par ailleurs, est utilisé le terme événement indésirable et non pas le terme effet. L'effet est lié à un produit. Or, en matière d'essai clinique la manifestation à prendre en considération doit être entendue au sens large. Les manifestations incluent les pratiques médicales et les autres incidents survenant pendant l'essai, voire pendant d'autres essais sur le produit.

Dans le domaine des essais cliniques, seuls sont utilisés les termes : effet indésirable, grave, présumé, inattendu, problème reste entier effet secondaire, mésusage et surdosage. Les autres termes présentés dans la liste ne sont pas utilisés.

Il faut noter des divergences terminologiques dans l'interprétation des textes communautaires.

La question qui apparaît dans le domaine des essais est celle du tourisme médical et de la rigueur de l'encadrement des essais dans les Etats membres.

D'une manière générale, les procédures de vigilance dans les essais cliniques en France sont suivies avec la plus grande rigueur qu'il s'agisse des médicaments mais aussi des essais sur les cosmétiques ou sur les dispositifs médicaux qui sont soumis à la même réglementation que les médicaments.

PARA IX GESTION DES RISQUES

Constat : la gestion des risques liés aux produits de santé intervient d'une part dans les établissements de santé ou elle entre dans le cadre général de la surveillance des risques liés aux pratiques et aux produits. Elle se traduit notamment par la mise en place d'une surveillance du circuit et du bon usage du médicament dans les établissements. La gestion des risques intervient également dans les industries de santé où sont mis en place des plans de gestion des risques qui permettent d'informer sur les procédures mises en place pour surveiller et prévenir les risques s'attachant aux produits de santé. L'afssaps pour les produits de santé intervient dans le cadre de la gestion des risques

La gestion des risques organisée au niveau des produits de santé est la traduction du principe de précaution.

1) Les sources²²¹

Depuis le retrait brutal du marché de la Cérivastatine® en août 2001 puis celui du Vioxx® en octobre 2004, la surveillance des médicaments a évolué. Elle s'appuie désormais sur la mise en place de plans de gestion des risques qui prolongent et élargissent la démarche de pharmacovigilance pour certaines catégories de produits. Ce mécanisme de surveillance s'attache à identifier au maximum, avant la mise sur le marché, les enjeux et les méthodes de maîtrise des risques. Il s'appuie sur la notion d'évaluation constante du rapport bénéfice/risque dans les conditions réelles d'utilisation. Ce cadre réglementaire s'applique à tous les médicaments. Il faut distinguer selon qu'ils ont eu ou non une AMM.

La question qui peut se poser est celle de savoir ce qu'il en est pour les autres produits de santé (notamment à l'égard des cosmétiques et des dispositifs médicaux).

2) Organisation du système

Les textes communautaires prévoient qu'à chaque nouvelle demande d'autorisation d'AMM une description détaillée du système de pharmacovigilance doit être jointe, le cas échéant un plan de gestion des risques pourra être présenté. Ces mesures sont applicables en France depuis le 20 novembre 2005 après transposition de la directive.

Les industriels doivent soumettre un plan de gestion des risques européen si nécessaire. Ils doivent soumettre systématiquement une description du système de pharmacovigilance et de gestion des risques.

La gestion des risques est assurée à l'Afssaps par la création d'une cellule. « Département de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments ».

C'est- un nouvel outil d'évaluation et de coordination.

La cellule a en charge la coordination des plans de gestion des risques et de l'expertise pharmaco-épidémiologique.

Elle doit assurer une gestion transversale des plans de gestion des risques.

Elle doit assurer une coordination avec les autres autorités de santé (HAS, DGS) avec les industriels et avec les patients notamment par le biais des associations d'usagers.

Elle travaille en permanence avec les unités responsables de l'évaluation du rapport Bénéfice/Risque en pré ou post AMM. Elle travaille également avec les unités génériques, publicité, essais cliniques

Elle travaille actuellement sur un dossier particulier, le guichet unique en matière d'erreur médicamenteuse.

La présentation du plan de pharmacovigilance.

Un plan d'action est nécessaire pour quantifier un risque identifié, mieux caractériser un risque potentiel, rechercher un risque non identifié.

- Risques identifiés les plus importants: Ce sont des problèmes de sécurité pouvant avoir un impact sur la balance bénéfice/risque pour lesquels il existe une association causale avec le médicament (relation temporelle et plausibilité biologique)

²²¹ Règlement CE n°726/2004.

Directive 2004/27/CE, art 8.

Note for guidance on planning pharmacovigilance activities.

CPMP/ICH/5716/03.

Guideline on risk management system for medicinal products for human use.

EMEA/CHMP/96268/2005.

Volume 9A guideline on pharmacovigilance for medicinal products for human use.

- Risques potentiels importants, l'association avec le médicament est évoquée mais doit être confirmée.

Il faut noter que la terminologie et les concepts posent problème et mériteraient d'être éclaircis.

Il existe une cohésion entre les autorités de santé pour la mise en place de cette gestion des risques.

Il existe un comité de coordination HAS, AFSSAPS, avec participation de la DGS qui a pour objet de traiter les points de coordination entre AMM et transparence, l'objectif est d'anticiper et coordonner les demandes d'études des produits pour lesquels les industriels ont déposé une demande d'AMM ou un dossier de transparence, d'éviter les doublons et de garantir la transparence.

Cette cellule se réunit tous les 15 jours. Elle a un caractère opérationnel.

Par ailleurs, il a été créé un comité de liaison post AMM (DGS, HAS, CEPS, DSS, CNAMTS) qui a pour objectif de clarifier les informations, d'éviter les redondances et de partager les informations. Ce comité est animé par la DGS. Il se réunit tous les trimestres.

La volonté de coordination existe mais les moyens restent encore hésitants.

Cette construction nécessite, pour une prévention efficace des risques d'événements indésirables liés aux produits de santé, de prévoir :

- des bases de données communes accessibles permettant la consultation.
- une communication et une information renforcée sur les risques au sein des différentes autorités.
- une coordination interne à chaque autorité et notamment l'AFSSAPS pour l'information et la prévention des risques liés au produit dans chaque département.

La cellule de gestion des risques a été organisée en été 2005, elle a été mise en place en octobre 2005, elle a reçu en 6 mois (avril 2006) 43 dossiers en pré AMM et 15 dossiers en post AMM.

Un groupe de gestion des risques interne a été mis en place et se réunit tous les 15 jours. Il réunit l'ensemble des acteurs de vigilance et permet de garantir une évaluation transversale. Tous les dossiers sont examinés en groupe. L'évaluateur produit un rapport d'évaluation si la France est rapporteur, ou des remarques si un autre Etat est rapporteur. Il est occasionnellement fait appel à des experts externes.

La cellule de gestion des risques entretient des rapports avec les entreprises de santé. Des réunions peuvent être organisées à la demande des laboratoires ou à l'initiative de l'AFSSAPS. Ces réunions peuvent avoir lieu pour avis scientifique avant le dépôt du dossier d'AMM dans la procédure européenne. Il peut s'agir d'une réunion à la demande de l'entreprise lorsque le produit est proche de l'AMM pour avoir des informations sur les actions à mettre en place dans le cadre du plan de gestion des risques.

L'organisation de la cellule permet de mettre en ligne des informations sur les plans de gestion des risques.

Enfin, il faut noter que l'AFSSAPS développe, dans le cadre de cette gestion des risques, un mode de surveillance de la prescription et la délivrance du médicament.

II Remarques

Le système de coordination en cours de construction et de réalisation repose non seulement sur la coopération des agences entre elles, mais également sur la coopération des industries de santé tenues par l'élaboration des plans de gestion des risques.

Les entreprises de santé sont très avancées dans l'élaboration de la gestion des risques, particulièrement celles dont les mères sont installées à l'étranger.

CONCLUSION

Les procédures de vigilances ne doivent pas seulement se limiter à la détection des signaux et au traitement des alertes.

Les vigilances sanitaires doivent s'intégrer plus avant dans l'évaluation du risque pré AMM.

Elles doivent assurer une surveillance active des produits dès la mise sur le marché.

Elles doivent suivre les effets dans l'utilisation du produit.

Elles doivent connaître les conditions réelles d'utilisation, identifier et prévenir les pratiques à risque (ce qui les conduit à établir des relations étroites et transversales avec les vigilances portant sur les pratiques dans la mesure où elles incluent des produits).

Elles doivent apprécier le risque d'erreur médicamenteuse en vue de prévenir l'augmentation des cas d'iatrogénies médicamenteuse.

Ces objectifs conduisent les vigilances à établir des liens étroits transversaux avec les autres systèmes de vigilances.

L'accent doit être mis sur le fait que l'analyse des risques se situe avant la survenance de l'effet indésirable, il s'agit donc d'un risque d'évènement.

La terminologie utilisée et les critères de qualification adoptés doivent être communs aux autres autorités de santé. Le risque peut concerner le produit ou les pratiques, il peut être relevé par toute autorité en charge de la vigilance.

En conséquence, il convient de mettre en place une réelle coordination interne aux agences et une coordination externe aux agences.

La question se pose de savoir s'il convient de réglementer davantage ou non.

SOUS-SECTION II LES PROCEDURES RELATIVES AUX PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Constat : Ces procédures de surveillance ou de vigilance relatives aux pratiques aux actes et aux soins s'intègrent dans le processus plus général de gestion des risques.

La gestion des risques est un concept apparu récemment dans la législation Communautaire et Française; il a été engendré par la reconnaissance d'un droit des patients à un système de santé de qualité, lequel et se donne pour objectif de limiter toujours plus les risques liés à la pratique médicale et à l'administration de produits de santé.

Ainsi, la gestion des risques porte aussi bien sur les pratiques professionnelles que sur l'organisation et la démarche qualité des établissements de soin.

Elle transcende la certification des établissements de santé, l'accréditation des professionnels de santé, l'évaluation des pratiques professionnelles et les vigilances sanitaires liées aux actes et aux produits.

La circulaire DHOS/E2/E4 N° 176 du 29 mars 2004 relative aux recommandations pour la mise en place d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé prescrit que : « chaque établissement de santé développe un programme de gestion globale et coordonnée des risques. Ce programme comporte les objectifs à atteindre et les actions à mener en matière de prévention et de maîtrise des risques, de sensibilisation, d'information, de formation et d'évaluation du programme ».

Le champ des risques dans un établissement de santé est vaste : risques spécifiques aux établissements de santé liés aux activités médicales et de soins, encore appelés risques cliniques, risques communs à toutes les organisations comme les risques techniques, environnementaux mais aussi informatiques, sociaux, financiers...

Si la démarche de gestion de risques (identification, analyse, hiérarchisation, élaboration et mise en œuvre de plan d'action, suivi et évaluation) est identique quel que soit le risque considéré, les recommandations s'attachent surtout au management des risques cliniques, des risques techniques et environnementaux dès lors qu'ils mettent en jeu la sécurité des patients et des personnels et la continuité des soins.

La perception du risque et son acceptabilité par l'utilisateur, désormais mieux informé et plus exigeant en matière de qualité et sécurité des soins, se sont considérablement modifiés ces dernières années. Les établissements sont également confrontés à une augmentation des contentieux, à des évolutions assurancielles et à une pression médiatique, lors de la survenue d'accidents médicaux graves notamment. Ils doivent pouvoir démontrer qu'ils se sont organisés pour prévenir les risques dans la mesure du possible.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé publie à l'intention des professionnels exerçant en établissement de santé le guide «Principes méthodologiques pour la gestion des risques en établissement de santé». Ce document décrit à partir d'exemples concrets, les concepts et principes de la gestion des risques et les éléments clés de sa maîtrise. Son objectif : développer une culture de la sécurité chez les professionnels grâce à l'appropriation de la méthodologie présentée. Ce document est gratuit et téléchargeable sur le site Internet.

Les établissements de santé sont confrontés à de nombreux risques liés à la diversification des défaillances qu'elles soient techniques, humaines ou organisationnelles. Leur prévention est une préoccupation croissante pour les professionnels de santé. La maîtrise des risques, démarche à la fois managériale et technique, permet donc de réduire les risques liés aux patients mais aussi les risques juridiques et financiers. Cette approche s'inscrit dans la continuité des démarches promues par l'Anaes visant à accroître la sécurité, la démarche qualité, les vigilances sanitaires, l'accréditation et l'évaluation.

Fondé sur l'expérience existante en santé et hors santé, ce guide détaille et explique :

- la notion de risque et les objectifs de la gestion des risques, ceux ci variant selon le contexte et le domaine d'activité,
- la complexité des systèmes et les défaillances qui en découlent : humaines, techniques, organisationnelles,
- la maîtrise des risques, reposant sur l'utilisation de méthodes spécifiques d'identification, d'analyse et de traitement des risques.

Le management des risques : indispensable à la réussite de la démarche. Il suppose l'instauration d'une culture de gestion des risques, la responsabilisation des différents acteurs, la structuration de la démarche, sa réalisation et son suivi, enfin la mise en place d'un dispositif de gestion de crise.

Les approches du risque en établissement de santé reposent sur une classification des différents risques hospitaliers et leur typologie telle qu'elle apparaît dans les données de la littérature scientifique.

La gestion des risques entre dans le cadre des procédures de certification des établissements de santé auxquelles ils sont tenus.

D'abord connu sous le terme « accréditation des établissements de santé », l'outil d'évaluation externe de la qualité destiné aux établissements a été dénommé « certification » par la loi du 13 août 2004. Le terme « accréditation » est maintenant réservé à un dispositif de gestion des risques médicaux visant à prévenir ou à limiter les effets des événements indésirables dans le champ des pratiques médicales de certaines spécialités telles que la chirurgie, l'anesthésie ou l'obstétrique.

La certification poursuit deux objectifs complémentaires :

- inciter les établissements de santé à améliorer de façon continue la qualité de leurs prestations,
- informer les usagers et les pouvoirs publics de la qualité des prestations servies par les établissements de santé.

Cette procédure favorise la mise en place au sein des établissements d'une organisation de la gestion des risques, de l'évaluation des pratiques professionnelles (Para II). Ces procédures permettent d'évaluer les pratiques et actes en vue d'une amélioration de la qualité au sein de l'établissement. Elles peuvent être en liaison avec la démarche volontaire d'accréditation poursuivie par un professionnel de santé (Para I) fondée sur la déclaration des événements porteurs de risques médicaux.

PARA I L'ACCREDITATION ²²²

Constat : l'accréditation est une nouvelle procédure destinée à favoriser l'amélioration de la qualité et de la sécurité des pratiques professionnelles. Il s'agit d'une démarche volontaire de la part des professionnels de santé indépendante de l'établissement dans lequel ils exercent. Ce mécanisme devrait évoluer vers une concertation entre les professionnels et les établissements.

1) Les sources

Le dispositif d'accréditation des médecins et des équipes médicales, introduit par l'article 16 de la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, trouve son origine dans le projet RESIRISQ. Ce projet a été développé sur l'initiative des médecins libéraux concernés anesthésistes-réanimateurs, gynécologues-obstétriciens et chirurgiens en vue de trouver une réponse à la hausse des primes d'assurance en responsabilité civile médicale. Les travaux du groupe RESIRISQ (réalisés sous l'égide de l'Anaes entre septembre 2003 et fin 2004) ont permis de montrer qu'un dispositif de réduction des risques liés aux pratiques médicales pouvait être mis en œuvre sur le plan national. En donnant à ce projet un support légal, l'article 16 de la loi du 13 août 2004 en a étendu le bénéfice à toutes les spécialités et activités médicales dites « à risque » en établissements de santé, quel que soit le mode d'exercice (échographie obstétricale, gynécologie-obstétrique, chirurgie, anesthésie-réanimation et spécialités interventionnelles).

Toutes les spécialités ne sont pas représentées ni la médecine de ville.

Entre septembre 2005 et fin 2006, la HAS a mis en place des groupes de travail incluant les représentants des spécialités médicales concernées (près de 80 médecins ont collaboré avec la HAS) et a défini avec eux les mécanismes de l'accréditation des médecins.

Enfin, la charte entre les médecins et les établissements de santé a été élaborée dans le cadre du déploiement de l'accréditation des médecins afin de mettre en synergie les démarches de gestion des risques des médecins et des établissements de santé. La charte, engagement mutuel, définit les règles de fonctionnement, de partage de l'information et de confidentialité nécessaires à la mise en œuvre de l'accréditation des médecins.

Elle est le fruit des travaux réalisés par un groupe de travail ad hoc, piloté par le service accréditation des médecins, qui s'est réuni entre juillet et novembre 2006.

²²² L'article 16 de la loi N° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie a institué un dispositif d'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle pour les médecins ou les équipes médicales d'une même spécialité exerçant en établissement de santé.

Article L. 4135-1 du code de la santé publique (CSP).

Décret n°2006-909 du 21 juillet 2006 (JO du 23 juillet 2006) relatif à l'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales exerçant en établissement de santé. Décret n°2006-1559 du 7 décembre 2006 (JO du 9 décembre 2006) modifiant les dispositions relatives à l'accréditation de la qualité de la pratique professionnelle des médecins et des équipes médicales exerçant en établissement de santé. Arrêté du 6 février 2007 fixant le niveau de la partie de l'aide mentionnée à l'article D. 185-1 du code de la sécurité sociale versée à l'organisme agréé paru au JO du 11 février 2007.

Une charte médecins-établissement a été élaborée par le service accréditation des médecins de la HAS.

L'accréditation des médecins ou des équipes médicales a pour objectif de prévenir et de réduire les risques liés aux pratiques et actes médicaux. Elle a pour objet de contribuer à la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins au sein des établissements de santé.

Elle intéresse les vigilances liées aux produits de santé en ce que les pratiques ou actes peuvent inclure l'utilisation de produits de santé.

II) Organisation du système

L'accréditation des médecins est un dispositif volontaire de gestion des risques visant à prévenir les conséquences d'événements indésirables médicaux (EPR) des spécialités médicales dites « à risque ». Elle a pour objectif d'améliorer la pratique médicale en établissements de santé par la réduction des risques qui y sont associés. Elle constitue également une réponse à la hausse des primes d'assurance en responsabilité civile professionnelle.

L'accréditation des médecins, qui ne concerne que certaines spécialités, fait partie d'un dispositif global de qualité des soins et d'amélioration des pratiques. L'accréditation constitue une modalité de satisfaction de l'obligation d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) dont elle intègre les procédures en les complétant par des procédures spécifiques d'analyse et de réduction des risques.

Un des principaux enjeux de cette procédure réside dans les bénéfices individuels et collectifs attendus dans la prise en charge des patients.

Pour les établissements de santé, l'accréditation des médecins permet de répondre aux critères de la procédure de certification V2 (références 44, 45 et 46 du manuel de certification).

Pour les médecins, l'accréditation est une démarche volontaire, valable pour une durée de quatre ans :

- elle s'inscrit dans le cadre d'un dispositif global de qualité des soins et d'amélioration des pratiques,
- elle intègre, en particulier, des démarches d'évaluation des pratiques professionnelles et permet donc la validation de l'obligation d'EPP et participe à l'obligation de FMC,
- elle permet une participation financière de la CNAMTS à la souscription de l'assurance en responsabilité civile médicale (RCP) et à terme doit contribuer à une maîtrise des primes d'assurance.

Les médecins soumis à l'obligation d'assurance Responsabilité Civile (médecins libéraux et praticiens hospitaliers ayant une activité libérale) et exerçant une spécialité « particulièrement exposées au risque professionnel » peuvent, en s'engageant dans la procédure d'accréditation, bénéficier d'une aide à la souscription de leur assurance RCP à la charge de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés CNAMTS.

Seule certaines spécialités sont visées par les textes et notamment sont concernés les médecins qui exercent une activité d'obstétrique, d'échographie obstétricale, de réanimation, de soins intensifs.

Ce dispositif s'appuie sur des organismes agréés par la HAS lesquels sont chargés d'instruire les demandes d'engagement dans la démarche d'accréditation, d'assurer la gestion des risques par spécialité et d'accompagner les médecins.

Concernant les organismes agréés (OA)

Les OA doivent être agréés par la HAS (actuellement 4 sont agréés).

La HAS peut retirer l'agrément d'un organisme dès lors qu'elle estime qu'il ne satisfait plus aux exigences définies dans le cahier des charges d'agrément ou qu'il n'a pas transmis son bilan d'activité ou ses états financiers. Une même spécialité médicale peut relever de plusieurs OA. Dans le cas où plusieurs organismes seraient agréés pour une même spécialité, ces organismes devraient se

coordonner entre eux tant pour les activités de gestion des risques de la spécialité que pour les activités de gestion des accréditations.

Les experts des OA ont pour missions principales :

- d'accompagner les médecins dans le recueil et l'analyse des causes des événements porteurs de risques médicaux (EPR),
- d'anonymiser et d'enregistrer les EPR dans la base de retour d'expérience de la HAS,
- d'évaluer le respect des engagements des médecins,
- d'identifier les risques et de proposer des enseignements et des recommandations pour réduire les risques,
- de suivre et d'accompagner les médecins dans la mise en œuvre des recommandations,
- de participer éventuellement à la Commission Risques Spécialité et la Commission Risques Inter-spécialités.

Il est prévu que les experts seront formés par la HAS au dispositif d'accréditation des médecins et aux méthodes de gestion des risques applicables.

D'autres professionnels peuvent, sous la responsabilité des experts, participer aux missions de l'organisme. Par exemple : professionnels de santé soignants, cadres de santé, sages-femmes, internes, etc. *Or la procédure d'accréditation ne vise pas ces acteurs ce qui est contesté par la pratique. Les établissements de santé notamment les responsables de la coordination des vigilances considère que toutes les personnes en relation avec le malade et qui travaille avec l'équipe médicale devraient pouvoir déclarer les EPR car ce sont pratiquement celles qui le plus souvent les découvrent. Ce dispositif n'a pas été retenu pour éviter la délation au sein des établissements et pour éviter de favoriser un régime qui permettrait au personnel soignant de juger la qualité des soins des professionnels de santé.*

La base de données de retour d'expérience est mise à la disposition des acteurs et administrée par la HAS.

Dans le cadre de sa mission de gestion des risques, l'OA :

- élabore le Référentiel Risques de la Spécialité,

Le Référentiel Risques de la Spécialité est constitué :

- de l'ensemble des Recommandations de Réduction des Risques approuvées par la HAS ainsi que la liste des recommandations professionnelles et des items de la réglementation reconnus comme contributeurs à la réduction de risques spécifiques de la spécialité,
- de la définition du niveau minimum de sécurité des pratiques de la spécialité que le médecin engagé dans l'accréditation doit respecter,
- des obligations des médecins spécifiques à la spécialité,
- du plan de réduction des risques applicable à la spécialité.

Ce référentiel prend en compte les recommandations de la Commission Risques Inter-spécialité.

Les questions liées à la force contraignante des recommandations et aux conditions de mise en cause de la responsabilité professionnelle du médecin resurgissent.

- définit les EPR ciblés qu'il souhaite voir signaler en priorité ;(il a été précisé en pratique que les déclarations seraient faites par thèmes et non pas systématiquement sur tous les EPR relevés par le médecin),
- recueille, analyse et enregistre dans la base de retour d'expérience de la HAS les EPR de la spécialité en s'assurant de leur qualité ; (le problème est celui de la fiabilité des informations transmises par les médecins, ce mécanisme est prévu pour favoriser une prise en charge assurantielle, le nombre minimum d'EPR à signaler devrait être indiqué par chaque OA, la question se posera des modes de contrôle),
- analyse en continu les EPR enregistrés dans la base de retour d'expérience de la HAS,

- conduit les études de risques nécessaires,
- élabore des recommandations ;(la HAS délègue aux OA cette mission toutefois elle demeure responsable) Les méthodes d'élaboration des recommandations retenues doivent respecter les exigences définies par la HAS, présentées dans un cahier des charges,
- assure la veille scientifique sur les risques de la spécialité,
- met en œuvre le programme d'amélioration de la sécurité des pratiques défini par la spécialité,
- organise la participation d'experts aux Commissions Risques Spécialité et Inter-spécialités,
- met en œuvre le recueil et l'analyse des informations relatives aux initiatives d'évitement ou de limitation des effets des événements indésirables liés aux soins.

- Concernant la HAS

Elle a pour mission de définir et d'organiser le dispositif de l'accréditation.

Elle prend les décisions d'accréditation.

Elle doit contrôler le dispositif et engage sa responsabilité.

Elle doit agréer les OA.

Elle doit assurer la formation des experts des OA sur le dispositif de l'accréditation, les méthodes de gestion des risques et l'utilisation de la base de données.

Elle assure une mission de gestion des risques, pour cela elle analyse la base de données REX HAS, elle étudie les risques et propose des recommandations ; se pose le problème de la force obligatoire des avis et recommandations des avis de la HAS.

Elle doit accompagner les médecins dans la mise en œuvre des nouvelles procédures, elle doit notamment aider les médecins dans la déclaration des EPR.

La question se pose de savoir quel moyen elle va mettre en œuvre.

Elle anonymise et enregistre les EPR.

Elle est administrateur de la base de données des EPR.

La Haute Autorité de santé organise la mise en commun des données issues de la gestion des risques par spécialité. Elle gère les risques communs à plusieurs spécialités et est l'interface avec les autres autorités InVs, Afssaps, DGS et DHOS.

La HAS assure le développement l'hébergement et l'administration de la base de données de retour d'expérience mise à la disposition des OA et des médecins engagés ou accrédités.

Les médecins devraient pouvoir seuls consulter la base, notamment en vue de l'amélioration de leur pratique et du respect des engagements qu'ils ont pris cette consultation soulève quelques interrogations (quelle est la force contraignante des avis émis par la HAS et les OA, la consultation de la base est elle obligatoire : la responsabilité du professionnel de santé peut-elle être engagée pour défaut de consultation de la base, le défaut de consultation peut-il justifier un retrait de l'accréditation). Le dispositif est fondé sur des commissions risques par spécialité et sur les commissions inter spécialités.

Déroulement de la procédure

Le médecin qui s'engage dans une procédure d'accréditation doit s'inscrire auprès d'un organisme agréé par la HAS dans sa spécialité. La demande d'accréditation initiale ou renouvellement est acceptée par l'organisme agréé dès lors que le médecin respecte le niveau minimum de qualité et de sécurité des pratiques, défini par le risque de référentiels risques de sa spécialité.

Les organismes agréés peuvent mettre en place des pré requis qui seront variables d'une spécialité à une autre.

La période d'évaluation de la pratique professionnelle permettant de déboucher sur une accréditation est fixée à 12 mois pour la démarche initiale et 4 ans pour les renouvellements d'accréditation (Art D. 4135-1 CSP).

Pour être évalués les médecins doivent :

- formaliser tout engagement à mettre en œuvre une recommandation individuelle ou générale pour que sa demande soit enregistrée dans son dossier d'accréditation,
- fournir un bilan annuel de ses activités dans le cadre de l'accréditation, ce bilan est évalué par l'OA qui signale au médecin tout écart constaté par rapport aux exigences d'accréditation de sa spécialité,
- accepter la visite éventuelle sur son lieu d'exercice de l'expert OA dont le compte rendu est enregistré dans le dossier d'accréditation.

Pour être accrédités, les médecins doivent, durant cette période d'évaluation (Art D.4135-1 CSP) :

- déclarer les événements considérés comme porteurs de risques médicaux concernant leur activité en établissement de santé,
- mettre en œuvre le cas échéant les recommandations individuelles résultant de l'analyse par l'expert de l'OA des EPR qu'il a déclaré,
- mettre en œuvre les référentiels de qualité des soins ou de pratiques professionnelles élaborés ou validés par la HAS (Art L. 1414-3-3 CSP),
- s'engager à mettre en œuvre les recommandations de réduction des risques de sa spécialité résultant de l'analyse de la base REX-HAS des études de risques et de la veille scientifique (Art D. 4135-5 6°),
- participer aux activités du programme d'amélioration de la sécurité des pratiques de la spécialité dont ils relèvent définis par un organisme agréé par la HAS. (Art D. 4135-5).

Afin de « mettre en synergie les démarches de gestion des risques des médecins et des établissements de santé », une charte médecins établissement a été élaborée par un groupe de travail ad hoc piloté par le service accréditation des médecins de la HAS. Cette charte définit les règles de fonctionnement, de partage de l'information et de confidentialité nécessaires à la mise en œuvre de l'accréditation des médecins.

- La déclaration des événements porteurs de risque (Art D.4135-4 CSP)

Le médecin doit relever les EPR dans l'établissement où il exerce.

La déclaration doit être effectuée, par le médecin ou l'équipe médicale, auprès d'un organisme agréé par la HAS, soit par l'intermédiaire d'une instance interne à l'établissement créée à cet effet par le règlement intérieur, soit directement. Cette déclaration doit respecter l'anonymat des patients.

L'organisme agréé transmet ensuite, à la HAS, les données relatives à l'événement tout en garantissant l'anonymat du patient, de l'établissement et du médecin.

Les EPR sont les événements autres que les EIG.

Les événements indésirables sont des situations qui s'écartent de procédures ou résultats escomptés dans une situation habituelle et qui sont ou qui seraient potentiellement source de dommages.

La déclaration des EPR (et non pas le signalement) vise à prendre toute mesure utile pour prévenir la survenue d'événements indésirables liés aux soins ou d'en limiter les effets.

Ce sont les pratiques qui sont recherchées mais il est tout à fait envisageable que la pratique implique l'utilisation d'un matériel ou d'un produit. Dans ce cas l'événement devra également être déclaré a

l'Afssaps, tout particulièrement en matériovigilance, bio ou hémovigilance dans la mesure où ces vigilances exigent la déclaration de tout risque ou évènement indésirable au sens large.

La définition des EPR soulève des difficultés. Elle provient de l'ancien référentiel de l'Anaes concernant la procédure d'accréditation (devenue la certification) des établissements de santé. La définition n'a pas été élaborée en concertation avec les autres autorités.

Les travaux des OA devraient permettre de déterminer plus précisément ce que sont les EPR

Les médecins et établissements, qui pour l'instant ne connaissent pas la définition des EPR, devraient recevoir une formation spécifique sur ce sujet.

Seuls sont retenus les EPR qui concernent la spécialité du médecin et sur lesquels le médecin aurait pu intervenir.

Si l'évènement n'est pas un EPR, l'expert l'indique au médecin et lui indique l'entité qui peut traiter l'évènement, notamment l'InVs si c'est un EIG, dans la mesure où ils font l'objet d'une déclaration obligatoire à l'InVs (Art L. 1413-14 CSP).

Dans ce cas, la question se posera de savoir si les experts renverront aux autres vigilances dans la mesure où un produit est en cause.

L'OA recueille les EPR qui sont mentionnés sur la base REX HAS.

Dans l'hypothèse où le médecin est déclaré auprès de plusieurs OA il est émis de façon coordonnée par les différents OA un seul avis motivé sur la demande d'accréditation.

Sur ce point la question se posera de savoir si les OA retiennent tous les mêmes définitions des EPR et s'il est prévu de mettre en place une cellule de coordination (à ce jour la pratique n'est pas encore en place) il en va de même en ce qui concerne le pré requis demandés par chaque OA en vue de l'accréditation.

Il conviendra de mesurer les conséquences du refus d'accréditation ou de retrait d'accréditation en termes de responsabilité médicale.

Le recueil et l'analyse permettent, à partir de l'ensemble des EPR et des EIG enregistrés dans la base REX HAS et de la reconnaissance des risques d'une spécialité, de définir et de mettre en œuvre des recommandations de réduction des risques répondant aux objectifs de sécurité.

- L'issue de la procédure d'accréditation (Art D. 4135-7 CSP)

Si l'organisme agréé constate des faits ou manquements mettant en jeu la sécurité des patients, il le signale au médecin concerné qui peut formuler ses observations. Puis, il propose des mesures correctrices et en assure le suivi. En cas de persistance des faits ou manquements, l'organisme transmet un constat circonstancié au conseil régional de l'ordre des médecins. (*À noter que les ordres ne connaissent pas précisément le mécanisme de l'accréditation*).

À l'issue de la période d'évaluation, l'organisme agréé, choisi par le médecin doit transmettre, à la HAS, la demande d'accréditation du médecin accompagnée d'un avis motivé.

Au vu de cet avis la HAS délivre, le cas échéant, un certificat d'accréditation ou de renouvellement d'accréditation.

L'accréditation du médecin est acquise pour 4 ans.

En cas de manquements répétés à ses obligations (Art D.4135-1 CSP), le médecin concerné peut se voir retirer son accréditation par la HAS après mise en demeure (3 mois minimum). Le problème sera de déterminer si le manquement à ses obligations constitue ou non une faute professionnelle susceptible d'engager sa responsabilité. Le mécanisme de l'accréditation n'a pas été voulu comme un mécanisme permettant de sanctionner le médecin.

L'OA évalue le respect des obligations du médecin grâce aux moyens suivants :

- contrôle annuel du bilan fourni par le médecin,
- visite éventuelle,
- revue du dossier d'accréditation du médecin.

Les décisions d'accréditation, de refus ou de retrait sont portées à la connaissance de la CNAMTS et de la CPAM dans le ressort de laquelle le médecin exerce son activité.

Chaque année, la HAS rend public un rapport sur l'accréditation de la qualité des pratiques professionnelles dans les différentes spécialités (D. 4135-8 CSP).

L'accréditation constitue une modalité de satisfaction de l'obligation d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) (D. 4135-1 CSP) imposée à l'ensemble des médecins qu'ils soient libéraux, salariés ou hospitaliers.

II Remarques

La procédure se surajoute à celle existant, elle est encore peu mise en œuvre les résultats des enquêtes sont décevants.

Elle soulève un certain nombre de difficultés ou de remarques.

- Pour les médecins :

Tous ne sont pas concernés et les différences de régime sont difficiles à expliquer

Les modalités de mise en œuvre de la procédure ne sont pas très claires, comment qualifier un EPR quels sont les rapports avec les EPP, autant de questions qui ne sont pas clairement réglées, pour autant on constate une demande massive des médecins intéressés par les avantages assurantiels

La question qui se pose est celle de savoir si l'amélioration des pratiques sera effective ou non étant remarqué que la procédure d'évaluation des pratiques professionnelles est encore loin d'être efficace

Par ailleurs la loi prévoit l'accréditation des équipes médicales, il serait nécessaire de clarifier ce terme. On constate dans la pratique une interprétation très variée de ce terme qui pour les uns ne couvrent que les professionnels de santé alors que pour d'autres il englobe les soignants et aides soignants c'est-à-dire toutes les personnes qui sont en relation avec le patient.

Par ailleurs, la qualité et la quantité des EPR à déclarer sont fixées par chaque OA, avec le risque de divergences profondes d'un OA à une autre.

Enfin, la question se pose de savoir si pratiquement cette nouvelle procédure, qui sera sûrement privilégiée par les médecins, ne va pas les conduire, vu la complexité du système, à une sous notification dans le cadre des autres vigilances.

Très concrètement, la question se pose de savoir si, face à un EPR mettant en cause un produit, ils procéderont effectivement à une double déclaration.

Plus avant, cette double déclaration sera-t-elle effectuée par l'établissement lui-même dans la mesure où il a connaissance de l'EPR déclaré ?

Reste le problème de la responsabilité du médecin en cas de non-respect de ses engagements. Outre le retrait de l'accréditation, l'établissement de santé et le patient pourraient-ils engager la responsabilité du médecin ?

Quel sera également le contrôle des ordres qui auront connaissance des décisions d'accréditation ou de retrait ?

- Pour les établissements :

La procédure peut complètement échapper à l'établissement dans la mesure où le médecin n'est pas obligé de passer par l'établissement pour la déclaration des EPR. En conséquence l'établissement ne sera pas directement informé des événements survenus en son sein, ce alors même que dans le cadre de la certification V2 il est amené à mettre en place des mesures d'amélioration; une certaine incohérence existe sur ce point.

Elle s'explique par la volonté de préserver l'anonymat du médecin afin de limiter les conséquences que pourraient engendrer sa déclaration notamment en termes de responsabilité devant l'établissement (faute médicale).

L'organisme communique aux instances prévues à l'article D.4135-4 une synthèse des informations recueillies afin de permettre aux établissements de santé d'améliorer la gestion des risques. Cette synthèse ne doit comporter aucune mention nominative ou susceptible de permettre l'identification d'une personne. La HAS assure la validation de la synthèse des informations à communiquer.

Toutefois pour éviter les difficultés liées à cette procédure et favoriser le travail entre le médecin et l'établissement une charte engage ceux ci à collaborer.

La HAS engage vivement les OA à proposer la signature de la convention au sein des établissements (qui sont très demandeurs).

Dans ce cas, le médecin communiquera à la commission de gestion des risques médicaux dans l'établissement les EPR qu'il déclare.

Par simplicité il conviendrait que cette commission soit celle qui est habilitée dans l'établissement à procéder aux déclarations des événements indésirables dans les différents systèmes de vigilance.

Or, la pratique prouve que peu nombreux sont les établissements dotés d'une commission des risques notamment dans le secteur privé.

La difficulté pour les établissements est de concilier toutes les procédures (certification suivi de la FMC accréditation, et vigilances sanitaires).

Cette multiplicité des procédures, qui remplissent des objectifs différents mais peuvent relever du même signalement, sont difficiles à mettre en œuvre au sein des établissements. Peu disposent encore d'un service de coordination des vigilances ou de gestion des risques visant à centraliser ces sujets.

La possibilité de créer un organe centralisé de recueil des événements indésirables, lequel serait chargé de transmettre à chaque autorité de santé les éléments qui la concernent, serait une solution efficace pour la pratique.

- Pour les OA :

Les organismes agréés peuvent mettre en place des pré requis qui seront variables d'une spécialité à une autre. La question se posera de savoir quels critères pourront être adoptés par les OA sans être discriminants ni établir une suspicion préjudiciable envers le médecin dont la demande ne serait pas retenue.

- Pour la HAS :

La responsabilité qu'elle encourt du fait des activités des OA est à préciser.

Le rôle de la HAS dans les procédures d'accréditation et de gestion des EPR sera à préciser dès les premières mises en œuvre. Les enquêtes de terrain démontrent une certaine difficulté à mettre en œuvre le dispositif notamment par manque de moyens.

La HAS renvoie sur les OA la mission globale d'accréditation, quant au contrôle et à la coordination de la gestion des risques avec les autres autorités ces outils restent à l'état embryonnaire dans la mesure où les autres autorités ne connaissent pas encore ou mal l'existence de la procédure d'accréditation.

- Pour les ordres :

Ils ont manifestement un rôle à jouer en matière de contrôle des compétences. (L. 4121-2 CSP). Or ils n'interviennent pas dans la procédure d'accréditation, ils reçoivent seulement de la HAS la notification de la décision d'accréditation (conseil régional de l'ordre); cette procédure est prévue dans le mécanisme des EPP mais il faut vérifier s'il est prévu dans le mécanisme de l'accréditation.

Le conseil régional puis le conseil départemental reçoivent l'attestation d'EPP et délivre une attestation valable pour 5 ans, il faut voir si le mécanisme est identique pour l'accréditation (les délais sont différents).

Dans l'hypothèse où l'accréditation ne serait pas prise en compte dans les EPP.

Il devrait avoir, mais à ce jour les enquêtes prouvent qu'ils ne sont pas ou peu informés de l'existence de cette procédure.

Il serait utile de prévoir un mécanisme qui permettrait d'associer les ordres à la procédure d'accréditation, et notamment de relier cette procédure au contrôle de la FMC.

Il semble qu'il existe un cloisonnement très important entre les autorités et les procédures de déclaration.

L'Afssaps, et les autres autorités de tutelle ne connaissent pas cette procédure.

La formation n'est pas encore assurée sur les modes de déclaration.

Se pose la question de savoir comment seront traités les cas qui relèvent de la déclaration aux OA et d'une déclaration aux vigilances de l'Afssaps.

Cette situation n'a pas été envisagée dans les textes et auprès des opérateurs, il n'est pas précisé s'il faudra procéder à une double déclaration ou s'il y aura correspondance entre les autorités.

A l'analyse des textes une double déclaration sera requise mais le taux de sous notification des professionnels de santé dans le système général de vigilance conduit à penser que cette double déclaration n'aura pas lieu.

Cette nouvelle procédure aurait peut être pu être intégrée plus simplement dans le mécanisme existant (certification V2, évaluation des pratiques professionnelles loi du 13 août 2004, formation médicale continue loi du 9 août 2004).

Elle devrait donner lieu à des passerelles avec les procédures existantes.

La répartition des pouvoirs entre la HAS et la DGS sur le traitement des EPR grave ou non-grave n'est pas claire et mériterait des précisions.

Les relations et les régimes de coordination des vigilances devraient être développés.

Une simplification du recueil des EPR devrait être mise en place.

Ce mécanisme complique la procédure et ne devrait pas conduire à affaiblir les signalements dans d'autres systèmes de vigilance.

PARA II EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Constat : En tant que tel, cette procédure permet de mettre en place un mécanisme de surveillance des pratiques, elle peut permettre de relever les risques dans les pratiques et les produits mais elle n'est pas une procédure de veille.

I les constats

1) Les sources

L'EPP est une démarche inspirée du formative assessment des anglo-saxons. C'est une démarche organisée d'amélioration des pratiques, consistant à comparer régulièrement les pratiques effectuées et les résultats obtenus, avec les recommandations professionnelles. L'évaluation des pratiques se traduit par un double engagement des médecins : premièrement, ils s'engagent à fonder leur exercice clinique

sur des recommandations et deuxièmement ils mesurent et analysent leurs pratiques en référence à celles-ci.

2) Organisation du système

Les modalités de mise en œuvre de l'EPP par les médecins ou les équipes médicales peuvent être nombreuses et diversifiées. Elles ne se limitent pas à des méthodes fondées sur la mesure a posteriori des écarts entre la pratique et un référentiel (audit). Elles peuvent inclure des approches qui, par exemple, permettent de mieux contrôler les processus de soins en plaçant l'évaluation au sein de la pratique quotidienne (chemin clinique, reminder ou aide-mémoire, arbres de décision diagnostique ou thérapeutique, revue de mortalité, révision de dossiers, ebm-meeting,...) sans omettre les formes émergentes de pratiques médicales protocolées et évaluées comme les réseaux de soins, les groupes de pairs ou les maisons médicales, ou même les dispositifs qui pourraient résulter de la négociation conventionnelle comme les contrats de bonne pratique ou les Actes.

II Remarques

L'évaluation des pratiques (EPP) et la formation continue (FC) ont toutes deux une même finalité d'amélioration de la qualité des soins et du service rendu au patient. Pour atteindre cette même finalité, EPP et FC empruntent des voies complémentaires :

- la FC privilégie une approche davantage pédagogique, fondée sur l'acquisition de nouvelles connaissances/compétences,
- l'EPP privilégie une approche davantage clinique et professionnelle, fondée sur l'analyse des données de l'activité.

Mais dans la réalité EPP et FC se rejoignent, notamment parce que la FMC ne peut qu'être qu'attentive aux résultats qu'elle obtient et que l'EPP doit s'appuyer sur les « Bonnes Pratiques » actualisées pour analyser les données de l'activité clinique des médecins et des professionnels de santé.

Dans la perspective d'un encadrement de la formations des professionnels de santé, elles peuvent être les vecteurs de la formation et de l'information des professionnels notamment dans le cadre de la connaissance des vigilances et des obligations auxquelles ils sont tenus.

CONCLUSION

L'évaluation et la surveillances des actes et pratiques professionnels sont confiés à un panel d'agences, et à la HAS chargée d'émettre des avis et recommandations dont la force obligatoire est en cause, impose ses vues en la matière. Des risques de divergences existent avec les autorités voisines en charge des produits. Et la question reste ouverte de savoir quel serait le sort à donner à deux avis ou recommandations contradictoires portant sur le même évènement impliquant une pratique et un produit de santé.

La HAS partage ses pouvoirs avec l'InVs en matière de déclaration des EPR grave ou non grave. Quant aux autres autorités et notamment la DHOS, les Arh et DRASS, elles sont tenues de mettre en œuvre les politiques de santé et de ce fait de surveiller la mise en œuvre des moyens et techniques par les établissements de santé et les professionnels permettant d'atteindre ces objectifs généraux.

La difficulté réside essentiellement dans le cloisonnement des procédures qui ne favorise pas la coopération entre les agences et autorités.

Enfin, les difficultés majeures rencontrées dans le cadre de l'évaluation et du traitement des pratiques et actes relève de l'absence de caractère contraignant à la mise en place des plans de gestion des risques au sein des établissements.

Ces plans sont organisés volontairement par les établissements sur des bases qui sont propres à chacun d'eux. Une cohésion d'ensemble, fondée sur un texte réglementaire contraignant permettait d'aboutir à une coordination entre les agences, entre les établissements et d'une manière plus générale entre tous les acteurs de la chaîne.

Cette coopération devrait concerner non seulement le régime interne des pratiques mais également celui des produits de santé et assurer la transversalité des informations d'un domaine à un autre, sans oublier le développement de l'information à destination du patient lui-même. Ces éléments participent des perspectives d'amélioration du système actuel.

CONCLUSION TITRE I

Le système français de vigilance apparaît très avancé au regard des dispositifs communautaires. S'il existe incontestablement de profondes divergences et incohérences dans l'organisation générale du système, en revanche au sein même de chaque vigilance, les mécanismes se révèlent très efficaces. La spécificité des produits et des pratiques est appréhendée avec une très grande précision dans chacune des vigilances, ce qui conduit à une surveillance et à un traitement efficace en interne. A quelques exceptions près, qui ont été signalées telles que la nécessité de prévoir un signalement obligatoire pour les industriels du cosmétique, les vigilances représentent un mécanisme performant de prévention et de traitement des risques liés aux produits de santé.

Toutefois, l'analyse du dispositif actuel de signalement des événements indésirables fait apparaître la complexité du système largement admise par l'ensemble des acteurs. Sans surprise, il ressort l'aspect paralysant de la multiplicité des circuits de vigilance, l'empiètement des agences dans l'exercice de leurs missions, les risques liés à l'imprécision des concepts. Ces facteurs négatifs, principalement liés à des contextes historiques et à la spécificité des produits à surveiller, bien que contrebalancés par de forts aspects positifs, nuisent à la progression et à l'efficacité du système de veille et de sécurité sanitaire.

Ce constat conduit donc à s'interroger sur les mécanismes permettant d'optimiser le fonctionnement des procédures de signalement des événements indésirables.

TITRE II PERSPECTIVES

Tenant compte de l'ensemble des remarques positives ou négatives qui ont pu être recueillies, la recherche s'est orientée vers l'étude d'un système simplifié. Il est apparu dans la confrontation des études textuelles et des enquêtes pratiques deux grands axes de réflexion à mener.

Pour l'essentiel, les blocages relèvent d'une part de la complexité des circuits et des procédures, et d'autre part de la méconnaissance des mécanismes.

Sur le premier point, l'organisation, telle qu'elle apparaît, présente dans les schémas internes de très grandes qualités, mais de profonds dysfonctionnements dans l'organisation transversale. La recherche oriente donc dans sa réflexion vers l'analyse de mécanismes qui permettraient de simplifier, rationaliser et favoriser le mécanisme de transmission et de traitement des signalements. Cette analyse devrait conduire à une réorganisation du système de vigilance (Chapitre I)

Sur le second point, le handicap majeur qui ressort des entretiens et enquêtes est la méconnaissance des procédures de déclaration par les acteurs. S'il apparaît nettement une bonne information sur les procédures au sein de chaque système de vigilance, en revanche les acteurs n'ont pas de vision transversale des mécanismes de signalement, ni des mécanismes de coopération entre les pratiques et les produits. Dans la mesure où le système est fondé sur le signalement il semble impératif que les acteurs premiers, en charge du signalement, soient efficacement informés afin de jouer pleinement leur rôle. C'est donc vers une amélioration et un renforcement de la formation des acteurs que les axes de réflexion sont développés (chapitre II)

CHAPITRE I LA REORGANISATION DU SYSTEME DE VIGILANCE

Constat : les blocages relevés conduisent à analyser des mécanismes de concentration du pouvoir de qualification et de déclaration des événements indésirables à une structure intermédiaire qui serait un guichet unique. Le système fondé sur la coopération et la transversalité serait coordonné par un organe supérieur aux actuelles agences.

Le système de vigilance doit, pour présenter plus d'efficacité, être fondé sur la transparence des institutions, sur la lisibilité du système et sur la simplicité des procédures.

Cela suppose que les acteurs soient clairement identifiés, que le périmètre de leurs fonctions soit précisé, que la coordination entre les acteurs soit développée.

Le préalable nécessaire est l'élaboration d'une terminologie commune ou, à tout le moins, d'une compréhension des terminologies propres à chaque système afin de lever les ambiguïtés (Section I).

La simplification, passe, ensuite, par l'élaboration d'un mécanisme de transmission des signalements à un acteur central qui serait en charge des déclarations aux organes de vigilance concernés (Section II).

Ce système devrait être complété par la mise en place d'un organisme supérieur qui permettrait de coordonner les autorités de santé et d'assurer la communication des données entre elles afin de garantir un traitement rapide, efficace et cohérent tant au niveau national que communautaire (Section III)

SECTION I L'ELABORATION D'UN GLOSSAIRE UNIQUE

Constat : le glossaire est un outil de travail permettant aux acteurs de santé d'appréhender le sens donné par chacun. Il est un outil de coordination dans la mesure où il peut conduire les acteurs à recourir à une terminologie commune. Il s'agit d'un outil dont l'élaboration nécessite la coopération des acteurs.

L'élaboration du glossaire unique, débuté dans la première phase de la recherche, a été poursuivie dans la seconde phase. Ce travail présente l'état actuel des définitions légales et des acceptions retenues en pratique. La création de définitions nouvelles harmonisées est une perspective qu'il serait intéressant de poursuivre. Mais cela suppose, au préalable, de parvenir à une coordination entre les acteurs afin qu'ils puissent conduire, au sein d'une structure, une démarche de concertation et d'harmonisation sur les définitions à utiliser.

La recherche a abouti à la présentation d'un outil de travail permettant d'une part de retrouver, d'un système à un autre, les termes utilisés et d'autre part de comparer les termes entre les différents systèmes de vigilance.

La présentation des termes en langue française et anglaise permet d'appréhender la terminologie dans le contexte national et communautaire des vigilances.

Par ailleurs, le glossaire présente, lorsqu'elles existent, les définitions retenues tant dans le domaine scientifique et médical que dans le domaine juridique.

Il permet alors d'approcher les distinctions pouvant survenir entre les deux champs, ce qui devrait permettre de réduire autant que faire se peut les difficultés d'interprétation des termes rencontrés dans le cadre des procédures contentieuses.

La construction du glossaire suppose au préalable que soit effectué un travail de repérage des distinctions entre les termes (Para I) avant de procéder à une harmonisation de la définition à retenir (Para II).

PARA I LE REPERAGE DES DISTINCTIONS ENTRE VIGILANCES : EXEMPLE DE LA DISTINCTION ENTRE L'IMPUTABILITE ET CAUSALITE

Constat : Il est ressorti des études textuelles, et pratiques une réelle difficulté liée à la différence d'interprétation des mêmes notions d'un acteur à un autre.

Le traitement de ces difficultés suppose au préalable d'en connaître la cause et de rechercher quelles sont les origines des distinctions afin de proposer une harmonisation.

Cette recherche de l'origine des divergences suppose de procéder à une recherche approfondie sur l'utilisation de chaque terme. Cette question a permis d'effectuer un travail sur la construction des méthodes de travail au travers de l'exemple particulier de la distinction entre imputabilité médicale et causalité juridique.

Il convient, en effet, de noter que le principal écueil relatif à l'analyse de ces notions, source d'une abondante littérature, pourrait semble-t-il être réduit si les questions d'interprétation des notions étaient appréhendées dès l'origine par la construction d'un glossaire commun aux pratiques médicales et aux pratiques juridiques.

L'analyse de la distinction entre imputabilité scientifique et causalité médicale a été effectuée en recherchant dans un premier temps ces terminologies dans les bases de données utilisées dans la recherche terminologique²²³ (Légifrance). Il est ressorti une très abondante utilisation de la notion de causalité juridique dans le contentieux du sang contaminé. Pour le reste, les expressions peuvent être utilisées conjointement dans le même sens, l'une et l'autre se renforçant ou être utilisées comme synonymes. Elles peuvent aussi apparaître en opposition l'une par rapport à l'autre. Il n'y a donc pas, dans la recherche terminologique sur les textes et la jurisprudence, de moyens permettant de distinguer clairement et de définir ces expressions.

Le travail a alors été poussé plus avant afin de déterminer quels sont les facteurs et les circonstances conduisant à l'utilisation de l'une ou l'autre formule.

L'analyse s'est portée sur les contextes d'utilisation et sur les objectifs poursuivis par les procédures et par l'utilisation des termes qui en découle. Il ressort assez nettement que l'imputabilité scientifique est une expression qui laisse subsister un doute alors que la causalité juridique suppose qu'un lien direct et certain soit établi entre la manifestation et le produit.

L'étude terminologique a permis de dégager des pistes de réflexion devant conduire à l'élaboration d'une définition par les acteurs.

L'analyse a en effet mis l'accent dans cette étude sur la difficulté qu'il y a à construire et adopter une définition. Il s'agit d'un travail de concertation entre les acteurs, qui suppose pour être efficace qu'une consécration légale lui soit donnée.

Faute dans la recherche de pouvoir obtenir la concertation des acteurs, la recherche n'est pas allée jusqu'à la concrétisation de construction des définitions.

La construction d'un glossaire finalisé suppose en effet l'accord des acteurs sur le sens à retenir pour chacune des expressions au regard des pratiques et produits spécifiques.

PARA II LA COORDINATION DES DEFINITIONS PAR LES ACTEURS

Constat : Le travail consistant à identifier les sources des définitions et les traductions possibles d'un système à un autre doit conduire à l'étape de l'élaboration des méthodes d'harmonisation des définitions.

Il s'agit d'un travail de rédaction, de construction, qui suppose l'accord de tous les acteurs ou plus simplement leur engagement d'appliquer les formulations qui seront proposées par les organes de coordination.

En effet, les entretiens et enquêtes démontrent qu'il est inenvisageable d'obtenir un accord sur les définitions de la part de l'ensemble des acteurs. Aussi, il est proposé que le travail de coordination soit élaboré par les organes de coordination des autorités et le guichet unique, nouvelles structures proposées dans le cadre de la recherche.

²²³ <http://www.legifrance.gouv.fr>.

Ces organes seraient, en effet, en mesure de représenter les diversités dans la mesure où ces problématiques ressortent également de l'élaboration de la fiche de recueil unique qu'ils devraient avoir à construire.

Les définitions retenues devraient reprendre celles mentionnées dans les textes, celles adoptées par l'Afssaps. Devraient ensuite être identifiées les définitions à retenir provenant des glossaires internes des organes de vigilances ou acteurs de santé. Enfin, un travail de création devrait être envisagé pour les notions non identifiées ou pour lesquels un accord ne peut être obtenu.

Au regard des entretiens développés avec les différents acteurs, ressortent nettement les difficultés de cohésion que pourrait soulever la construction d'un glossaire l'efficacité de celui-ci passe par son applicabilité, aussi l'objectif poursuivi doit-il être davantage de favoriser la transposition des termes du langage médical au langage juridique ou de favoriser la compréhension entre les acteurs de branches différentes.

Ce travail mériterait, pour présenter une réelle utilité et une pleine efficacité, qu'une consécration légale lui soit accordée.

Ce travail de construction et de clarification des notions et des concepts est le préalable nécessaire à l'élaboration d'un système de vigilance coordonné.

SECTION II Élaboration d'un système unique de signalement et de recueil des déclarations

Constat : La proposition consiste à confier à un organisme unique la réception de tous les signalements des événements et effets indésirables.

Le guichet unique serait chargé d'analyser ces signalements et de procéder alors à un redéploiement de l'information aux organismes de vigilance, chargés quant à eux de traiter les déclarations en tenant compte de leur propre spécificité.

Cette organisation offrirait de nombreux intérêts :

- elle permettrait de parvenir à une simplification du mode de signalement, tout particulièrement pour les professionnels de santé. Les signalants se limiteraient à transmettre anonymement la manifestation indésirable au guichet unique sans avoir à identifier le circuit de vigilance concerné.
- elle permettrait également de réduire le phénomène de sous notification. La possibilité pour les signalants de transmettre les manifestations à un guichet unique indépendant permettrait de lever les réticences évoquées relatives à une hypothétique mise en cause de leur responsabilité. La transmission des signalements au guichet unique permettrait également de réduire les pertes d'informations dans les circuits de vigilance. Cette organisation permettrait d'optimiser les procédures en ce qui concerne le respect des délais de signalement, l'unification des critères de qualification des événements et effets indésirables, l'unification des modes de signalements grâce à l'utilisation d'une fiche unique de signalement, et la concertation avec les organes de coordination des autorités.

La proposition de mettre en place un guichet unique a été présentée au cours de l'ensemble des entretiens. Il convient de noter que cette proposition a été bien accueillie par la pratique, toutes catégories d'acteurs confondues. De nombreux travaux et expériences existent sur ce sujet.

La principale difficulté tient à l'absence de coordination dans les méthodes mises en œuvre actuellement par les différents acteurs et dans l'impossibilité matérielle de réadapter un nouveau système à des procédures qui viennent pour partie d'être modifiées dans le cadre de la certification V2 et V3 des établissements de santé.

Si l'idée de créer un guichet unique est accueillie avec enthousiasme, en revanche la perspective d'avoir à modifier complètement les systèmes internes est redoutée.

Il conviendrait donc de créer un système qui s'appuie sur l'existant et ne contraigne pas à un bouleversement total qui entraînerait un fort coût de mise en œuvre, une inefficacité des systèmes pendant sa mise en œuvre, une résistance de la part des acteurs.

L'organisation du guichet unique (Para I) suppose donc une réexploitation des mécanismes existants et la délimitation précise de son périmètre d'intervention afin de garantir toute l'efficacité dans son fonctionnement (Para II).

PARA I L'ORGANISATION DU GUICHET UNIQUE

Constat : le guichet unique peut être le prolongement d'un organe en place dont la mission de traitement des événements indésirables serait généralisée à l'ensemble des vigilances. Il peut être un organe nouveau. le guichet unique aurait une mission générale de recueil et de traitement dont le périmètre devrait être clairement défini.

La difficulté première est celle de savoir quel organe pourrait assurer le rôle de guichet unique.

Le guichet unique peut être conçu à partir des organes existants en leur confiant des missions nouvelles et en réorganisant les fonctions entre les organes. Il peut aussi résulter de la création d'un organe totalement nouveau qui, éventuellement, se substituerait aux organes existants.

Dans l'un ou l'autre cas, le guichet unique doit voir son statut juridique (I) et son champ de compétence précisément définis (II).

I Le statut juridique

Le guichet unique devrait être un organe indépendant.

Le guichet unique pourrait être chargé du service public du recueil des incidents et de la déclaration des événements indésirables liés aux pratiques et des effets indésirables liés aux produits. Il devrait être placé sous la responsabilité directe du ministre chargé de la Santé. Le guichet unique pourrait être un établissement public de l'Etat à caractère administratif. Le choix de l'établissement public permettrait d'intégrer dans le personnel du guichet unique des personnes qualifiées extérieures à l'Administration. En tant qu'établissement public, le guichet unique serait doté de la personnalité morale, d'un patrimoine propre et d'une autonomie financière. En tant qu'établissement public à caractère administratif, il serait une administration régie par les règles de droit public. Il pourrait prendre des décisions exécutoires.

Le guichet unique serait une structure centrale composée d'antennes locales qui auraient le statut juridique d'établissements locaux sans personnalité morale. Seul le guichet unique serait une personne morale autonome et organiserait l'ensemble du service public de recueil et de déclaration des manifestations indésirables.

II Le champ de compétence

Les enquêtes démontrent que la proximité des structures de vigilance est un facteur de réussite. Toutefois, il n'est pas envisageable de les multiplier dans le système actuel, déjà fort complexe.

Il conviendrait donc d'accorder au guichet unique une compétence raisonnable, progressive et évolutive.

Certains exemples peuvent être repris provenant des établissements de santé publics ou privés largement engagés dans une démarche de gestion des risques²²⁴

Dans l'hypothèse où le guichet unique serait une extension des pouvoirs actuellement exercés par les CRPV, comme dans l'hypothèse d'un groupement nouveau qui incorporerait les structures préexistantes telles que les CRPV et CEIP, le guichet unique devrait disposer de compétences de proximité (2) parfaitement délimitées par rapport aux organes de vigilance en place.

1) Compétence d'attribution

²²⁴ Entretien avec le Coviris du CHU de Saint-Etienne

Le guichet unique, étant une personne morale autonome juridiquement, devrait pouvoir effectuer ses missions de recueil, d'analyse, d'alerte et de contrôle en pleine autonomie.

En conséquence, il devrait disposer d'un pouvoir réel, effectif et neutre de qualification des manifestations indésirables et de déclarations de celles-ci parfaitement délimité par rapport à celui accordé aux organes de vigilance.

Il devrait assurer deux grandes catégories de missions:

- **Recueil des signalements et qualification et déclaration :**

Le guichet unique devrait pouvoir recueillir tous les signalements effectués par toutes catégories de professionnels de santé, la notion devant être entendue largement. Les signalements pourraient provenir des établissements de santé, des professionnels de santé exerçant individuellement ou en établissements de santé, des patients eux-mêmes et de tout utilisateur ou tiers ayant connaissance des manifestations indésirables. Pourrait toutefois être maintenu le régime spécifique de déclaration directe des entreprises de santé auprès des différentes cellules de vigilance tel qu'il existe actuellement.

Le guichet aurait compétence pour recevoir toutes les manifestations, quelle que soit leur origine, et, avant même qu'un rapport causal puisse être établi, avec la réalisation d'un acte ou la participation d'un produit de santé.

Le guichet unique interviendrait donc en liaison avec les responsables qualité et les pharmaciens responsables dans les établissements de santé. Dans le système le plus intégré, les correspondants locaux de vigilance seraient insérés dans l'organisation du guichet unique et deviendraient une cellule de qualification des événements indésirables. A l'inverse, le guichet serait en relation externe avec les correspondants locaux, maintenus dans les établissements de santé.

Par ailleurs, il serait ouvert directement à tous les autres signalants.

Le guichet unique devrait pouvoir analyser et qualifier les manifestations indésirables en vue de leur déclaration à l'organe compétent.

Il devrait, pour cela, adopter des critères de qualification proposés par l'organe de coordination des vigilances. Ces critères issus de la coopération entre les différentes structures de vigilance s'imposeraient au guichet unique, qui conserverait néanmoins une force de proposition à l'égard de l'organe de coordination.

Le guichet devrait être composé de plusieurs cellules internes représentant les différentes spécificités relatives à la nature de l'acte ou des produits. Ces cellules seraient intégrées dans une démarche de travail collectif devant conduire à une appréciation finale collective du signalement.

Ces cellules seraient constituées, dans un système nouveau intégré, des CEIP, CRPV et des correspondants locaux de vigilance. Dans un système intermédiaire, elles seraient en relation avec les correspondants locaux qui conserveraient un pouvoir de concertation avec le guichet pour certains produits.

Le guichet unique devrait avoir le pouvoir de déclarer seul l'ensemble des événements et effets indésirables. Il devrait disposer du pouvoir d'effectuer seul l'ensemble des démarches auprès de chaque acteur concerné.

Les déclarations devraient être effectuées sur des formulaires et fiches adaptées à chaque vigilance, mais offrant une vision transversale de la déclaration. Cette déclaration devrait permettre la saisie dans les bases de déclaration concernées. Elle devrait offrir la plus grande précision sur le cas déclaré tout en préservant l'anonymat du signalant.

Cette démarche garantirait un signalement effectif et dans les temps de chaque manifestation auprès de l'organe de vigilance intéressé. Il garantirait la remontée et la transversalité des informations.

2) Compétence géographique

Le guichet devrait être très proche des professionnels déclarants.
En conséquence il conviendrait d'analyser le maillage à adopter
La démultiplication des antennes sans personnalité juridiques pourrait être un facteur de simplicité dans le recueil des données mais, en dehors des problèmes en investissements matériels et humains, pourraient survenir des difficultés de cohésion entre les différentes agences. La création des antennes devrait donc tenir compte de ces nécessités de proximité et de coordination.

PARA II LE FONCTIONNEMENT DU GUICHET UNIQUE

Constat : Le guichet unique ne peut fonctionner que s'il entretient des liens étroits avec les signalants. Il devrait donc proposer un mode de signalement qui aurait vocation à terme à se substituer aux autres modes.

I Dans ses relations avec les signalants

Il serait fondé sur un formulaire unique qui garantirait l'anonymat des données.
Le guichet unique devrait aussi assurer une mission de proximité de contrôle de l'application des mesures et de formation et information des professionnels et autres.

Les enquêtes laissent apparaître une grande diversité dans les fiches de signalement utilisées par les signalants: outre les formulaires Cerfa, les établissements créent généralement leur propre fiche de signalement qui reprend les données des fiches Cerfa mais permettent de répondre aux exigences internes en termes de gestion des risques.

Ces formulaires varient considérablement et relève aujourd'hui d'un travail artisanal qui tend à s'harmoniser. Il conviendrait que cet effort soit poursuivi en mettant en œuvre les moyens de concertation entre les acteurs.

Les agences régionales d'hospitalisation, les Drass, les délégations de la HAS s'emploient activement à cette coordination, mais elle ne produit pas les effets escomptés assez vite. Il faut noter le manque de moyens des acteurs pour multiplier les réunions et groupes de travail sur ce sujet Il faut remarquer une faible disponibilité des acteurs soumis à de lourdes exigences administratives par ailleurs. Il faut relever enfin une réticence des acteurs à s'engager dans un travail de fond chronophage et non productif.

Il conviendrait donc de réparer ces points et notamment de rétablir la confiance des professionnels de santé, acteurs premiers dans la chaîne de signalement.

Une étude exploratoire pourrait être menée dans une région afin de déterminer si les résultats peuvent être obtenus dans un délai raisonnable et dans une charge de travail et financière que le guichet unique pourrait supporter.

L'objectif consiste à parvenir à l'élaboration d'un seul formulaire de recueil qui serait transmis à tous les acteurs, formulaire sur lequel toutes les données seraient mentionnées à charge pour l'organe unique de redistribuer les signalements par la suite.

L'objectif est de simplifier le travail de qualification des établissements et des professionnels de santé. Il est d'unifier les procédures et de renforcer la sécurité des informations transmises.

Sur ce formulaire unique devraient apparaître toutes les données qui figurent sur les formulaires de déclaration actuels, mais harmonisées.

Il conviendrait d'ajouter à ces déclarations celles concernant la gestion des risques et notamment les événements indésirables.

Il est évident que les spécificités ne pourraient toutes être incorporées. Elles devraient donner lieu à des annexes mais le formulaire de base serait le même pour garantir la cohérence du mécanisme.

II Dans son rôle de déclarant

Le guichet devrait transmettre les manifestations qui lui auraient été signalées après les avoir requalifiées.

Cela supposerait que tous les acteurs, s'exprimant par exemple par la voie de leur comité de coordination mettent en place des critères communs de signalement qui seraient ensuite appliqués par le guichet unique pour transmettre les données.

Le guichet unique devrait travailler en concertation avec l'organe supérieur de coopération afin de définir dans les signalements les critères de gravité et de fréquence à retenir.

La gravité est un facteur sujet à diverses interprétations entre les vigilances. Dans les cas où les divergences ne résultent pas de la spécificité du produit, il conviendrait de mettre en place des modalités permettant une interprétation unifiée.

Ce travail en concertation avec l'organe supérieur devrait se traduire par l'élaboration de rapport d'information de réunion régulière de concertation permettant de relever des risques de blocage et les dysfonctionnements.

Ce travail devrait être alimenté par les résultats des enquêtes, études et travaux effectués par le guichet unique auprès des différentes vigilances sur la mise en œuvre du système.

Le guichet unique aurait par ailleurs pour mission de centraliser les informations provenant des différentes autorités.

Cette organisation devrait conduire à une nouvelle répartition des fonctions des agences déchargées de leur rôle d'information direct du public et des professionnels de santé. Outre le temps que cette réorganisation permettrait de consacrer aux missions d'analyse et de traitement des événements dans les agences, cette réorganisation de la mission d'information conduirait à réduire la responsabilité des agences dans le cadre de la production de notes et notamment de notes en ligne

D'une manière générale, le guichet unique, passage obligé des incidents et organe majeur de qualification des événements et effets indésirables, serait le pivot de la procédure.

Il garantirait la souplesse, la simplicité et la rapidité nécessaire au traitement des risques.

La question centrale serait celle du financement de cette structure et des agences locales, facteur essentiel de réussite du système.

SECTION III MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE COORDINATION DES VIGILANCES

Constat : Au cours de l'étude il a été mis l'accent sur les difficultés résultant d'une organisation verticale du système. L'analyse du tableau des circuits de vigilance démontre l'existence d'un dispositif fondé sur le recueil et le traitement des événements indésirables par type de vigilance sans connexion réelle entre les circuits en dehors de la cellule de coordination des vigilances mise en place au sein de l'Afssaps. Ce fonctionnement adapté aux spécificités de chaque catégorie de produits présente l'avantage d'appréhender avec précision les différents types de risques pouvant survenir. Toutefois la transversalité nécessaire à la cohésion de l'ensemble du système reste faible. La mise en place d'un organe supérieur de coordination des vigilances investi d'une mission opérationnelle pourrait permettre de progresser dans le sens de la cohésion et de la transparence du système de vigilance

Le dispositif français s'apparente plus à une concentration d'agences qu'à un véritable système d'agences. Si la coopération entre agences existe, elle reste inégale et relativement informelle. En l'état actuel, cette coopération prend différentes formes. Elle se traduit par : :

- des représentations croisées au sein des conseils scientifiques des agences,
- des participations conjointes au sein de groupes de travail : L'Afssset a ainsi mis en place un groupe de travail sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) qui regroupe notamment l'Afssa, l'InVs, l'INERIS, l'INRS, l'IRSN,

- la signature de conventions de coopération scientifique et technique : l'Afsset, chargée d'animer un réseau d'expertise, a ainsi signé sept conventions de ce type,
- la réalisation d'études communes, en témoigne le rapport conjoint Afssa/Afsset sur l'eau publié en juillet 2006,
- des coopérations ponctuelles en période de crise : l'EFS et l'INVS ont ainsi été amenés à travailler ensemble lors de la crise dramatique du chikungunya.

Cependant, cette coopération ne répond pas à ce qui pourrait être attendu d'une réelle coordination de l'action des agences, à savoir l'existence d'un système d'information à base commune, une meilleure articulation des programmes de travail, ainsi qu'une clarification de leurs frontières de compétence.

Une coopération opérationnelle entre services existe. Ainsi, depuis 2006, les trois directeurs chargés de la tutelle de l'Afsset (DGS, DGT, DPPR) se rencontrent régulièrement pour évoquer des sujets d'intérêt commun. Le même type de réunion est organisé entre la direction générale de l'Afssa et les trois directeurs d'administration centrale chargés de sa tutelle (DGS, DGAL, DGCCRF) pour trancher certaines questions.

Cette coopération reste informelle et ponctuelle, et ne correspond pas à ce que l'on doit attendre d'un réel travail interministériel, à savoir un échange d'informations et de points de vue sur certaines problématiques, dans le but d'arrêter des orientations stratégiques.

Certes, des instances interministérielles de concertation ont également été mises en place. Mais leurs résultats restent peu probants.

La mise en place d'une structure opérationnelle ayant pour objet d'assurer la coordination et la coopération pourrait permettre d'atteindre cet objectif de transparence. Ces missions pourraient être confiées à une structure existante dont le champ de compétence serait révisé, elles pourraient également être exercées par une structure nouvelle. Toutefois la prolifération des agences est un écueil à éviter. La détermination de l'organe compétent doit alors être effectué au sein du système actuel (Para I) et l'organisation de ses fonctions nettement déterminée afin d'éviter les empiètements sur la mission des autres agences (Para II)

PARA I LA DETERMINATION DE L'ORGANE DE COORDINATION

Constat : L'organe choisi devrait pouvoir couvrir l'ensemble des agences et établissements. Il conviendrait de mettre en place un comité qui réunirait régulièrement les représentants des différentes agences. Il devrait mettre en place un mécanisme de concertation, d'information, de transparence, mais devrait également être investi d'un pouvoir suffisant pour imposer certaines mesures nécessaires à la coordination et à la cohérence du système.

Il devrait donc être une émanation des ministères concernés par les vigilances.

On constate la multiplicité des ministères auxquels sont soumises les agences, ce qui contribue à certains blocages et au manque de transparence. Il conviendrait alors de redéfinir les ministères de tutelle concernés.

L'organe de coordination pourrait être placé sous l'autorité du ministre chargé de la santé mais le risque serait alors la prédominance des questions de santé humaine sur les autres problématiques de la sécurité sanitaire, notamment les vigilances sur la santé animale L'organe de coordination pourrait donc être une instance interministérielle réunissant tous les acteurs de la politique de sécurité sanitaire.

Afin d'éviter la création d'une nouvelle structure, il conviendrait de réfléchir au renforcement de cette coopération au sein des instances actuelles.

I L organisme non retenu Le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)²²⁵

Le dispositif actuel comprend des structures dont la mission est d'assurer dans un cadre particulier une coordination du système. Toutefois, ces structures ne permettraient pas l'exercice d'une mission technique opérationnelle de coordination entre les agences et le guichet unique.

Il a été créé par la loi du 9 août 2004 relative à la santé publique, par fusion du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) et du Haut comité de santé publique devenu le Haut conseil de santé par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (L 1411-3 CSP)

Le HCSP a été officiellement installé le 14 mars 2007. C'est une instance d'expertise. Il contribue à la définition des objectifs pluriannuels de santé publique, fournit l'expertise nécessaire en liaison avec les agences, apporte aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique. Il assure une mission très générale d'orientation de la politique de santé. Mais il n'exerce pas une mission opérationnelle.

C'est une instance d'expertise. Il contribue à la définition des objectifs pluriannuels de santé publique. Il procède à l'évaluation de la réalisation des objectifs nationaux de santé publique. Il fournit aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique. Sa mission consiste principalement à effectuer une analyse des problèmes de santé de la population et des facteurs susceptibles de l'influencer. Il fait notamment une étude des inégalités socioprofessionnelles et des disparités géographiques en matière de santé. Ses activités donnent lieu à l'établissement d'un rapport dans la perspective de l'élaboration de la loi quinquennal de santé publique, qui devrait intervenir fin 2009.

Il exerce une fonction en matière des gestions des risques puisqu'il est chargé de fournir aux pouvoirs publics, en liaison avec les agences sanitaires, l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires ainsi qu'à la conception et à l'évaluation des politiques et stratégies de prévention et de sécurité sanitaire. Il effectue dans ce cadre un travail d'appréciation transversale des questions de veille et de sécurité sanitaire. Notamment, il dispose d'une cellule spécialisée dans la sécurité sanitaire, composée de représentants de l'InVs, Inpes, Afssa, Afsset, Afssaps, ABM, Irsn chargée d'évaluer les principaux risques pouvant menacer la santé de la population et évalue les stratégies de gestion de ces risques. Elle pourrait dans le cadre de cette cellule comprenant déjà les principaux acteurs travailler sur les questions de transversalité dans la mesure où elle est déjà chargée d'évaluer les risques liés aux maladies transmissibles; à l'environnement et au système de soins, aux produits de santé et aux pratiques visant à agir sur la santé des individus.

Mais il s'agit d'une mission d'expertise et non pas d'une mission de mise œuvre effective des outils et techniques permettant d'assurer une transversalité des informations entre les agences s. Il peut être consulté par les ministres intéressés, par les présidents des commissions compétentes du Parlement et par le président de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé sur toute question relative à la prévention, à la sécurité sanitaire ou à la performance du système de santé. Mais il n'est pas investi de la mission de mettre en œuvre les résultats de son analyse dans le cadre de la gestion des risques.

L'expertise et l'organisation de la prévention et de la gestion des risques sont deux missions distinctes qui devraient rester indépendantes.

²²⁵ Article L1411-3 du code de santé publique. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 art. 2 Journal Officiel du 11 août 2004.

II L'organisme retenu : Le Comité National de Santé Publique

Le Comité national de santé publique, a été créé par la loi du 9 août 2004 relative à la santé publique, par fusion du Comité national de la sécurité sanitaire et du Comité technique national de prévention (L1413-1 CSP). Il définit les priorités de santé publique en matière de prévention et de sécurité sanitaire, contribue à la cohérence de l'allocation de ressources, et coordonne les actions Etat/assurance maladie dans la prévention et la sécurité sanitaire. Il n'a que dix-sept membres et est présidé par le ministre de la santé.²²⁶, mais il est composé des principaux acteurs intervenant dans la veille et la sécurité sanitaires. Il devait donc être l'élément central de coordination de toutes les catégories d'acteurs.

PARA II LE FONCTIONNEMENT DU SYSTEME DE COORDINATION

La mise en place d'un organe de coordination des agences de sécurité sanitaire invite à repenser les modalités traditionnelles de la coordination interministérielle, celle-ci ne pouvant plus se cantonner à une suite d'arbitrages entre des positions divergentes élaborées séparément.

L'efficacité du travail interministériel revêt, en effet, un enjeu essentiel en matière de sécurité sanitaire. Ses missions consisteraient à élaborer un document de politique transversale (DPT) « Sécurité sanitaire », afin d'accroître la lisibilité des actions en matière de politique de sécurité sanitaire.

L'accomplissement de cette mission conduirait à réunir les agences de sécurité sanitaire au sein de l'organe de coordination.

L'organe mis en place devrait assurer l'information et la communication transversale entre les organismes. Il devrait assurer

- la mise en œuvre de moyens communs aux fins de garantir une analyse concertée et cohérente des risques.
- la mise en place d'une base de données unique permettant la coordination des vigilances et l'échange d'information entre agences et administrations de tutelle. Pour cela, il conviendrait de mettre en place entre les agences un système d'informations compatibles, ce qui supposerait de doter les agences de moyens informatiques performants pour assurer la transmission des données entre les agences et l'organe de coordination sur les critères communs.
- l'organisation et la centralisation des données communautaires et la rediffusion aux autorités compétentes. Il devrait participer à tous les groupes de travail nationaux et communautaires.
- l'organisation de « conférences des agences », régulières destinées à travailler sur les questions de coordination et sur l'adoption de bonnes pratiques dans l'analyse et le traitement des événements indésirables. Ces actions lui permettraient de restituer l'information dans tous les organismes et auprès du guichet unique et d'assurer la formation et l'information des autorités et des professionnels de santé.

Sa mission serait d'établir une liaison à la fois dans l'action et dans l'analyse des risques sanitaires. Il devrait être l'instrument de concertation et de décision de l'ensemble des agences sanitaires nationales en matière d'organisation d'ensemble de la veille. Il devrait guider l'interprétation harmonisée par les agences et le guichet unique des critères de qualification des événements indésirables. Son rôle transversal lui permettrait d'appréhender les problématiques relatives aux événements indésirables liés aux pratiques comme ceux liés aux produits. N'ayant pas pour charge directe de traiter les manifestations indésirables, la neutralité dans l'exercice de son rôle de serait assurée.

²²⁶ Décret n° 2005-1202 du 22 septembre 2005 relatif au Comité national de santé publique et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires), JO 25 sept 2005, p.

La mise en œuvre d'une politique harmonisée de traitement des événements indésirables nécessitant l'adhésion de l'ensemble des acteurs aux positions adoptées, il conviendrait de lui octroyer un pouvoir contraignant lui permettant d'assurer la mise en œuvre des décisions adoptées.

Certains de ces objectifs, actuellement assurés par la mission « système d'agences » chargée d'assurer la coordination de l'ensemble des organismes de santé publique, placés sous la tutelle de la DGS devraient être dévolus au seul organe de coordination.

CONCLUSION CHAPITRE I

La mise en œuvre d'une politique harmonisée et transversale du recueil et du traitement des événements indésirables supposerait une réorganisation du système fondée sur l'attribution des missions de recueil et d'analyse des événements indésirables au guichet unique et de celles relatives à l'analyse et à la mise en œuvre des modes de coordination à un organe supérieur.

Ce double encadrement permettrait d'une part de favoriser les signalements systématiques des professionnels de santé, le traitement rapide des signalements et la transversalité des déclarations entre les agences en atténuant, voire éliminant les situations d'incohérence et de conflits de compétence entre les agences. Il permettrait de concentrer au sein des agences actuelles les missions de traitement des événements indésirables liés aux produits de santé ou aux pratiques en les déchargeant des missions de formation et information attribuée à l'organe supérieur relayé par le guichet unique.

Il permettrait l'utilisation par l'ensemble des acteurs de la chaîne de signalement d'une base de données de signalement unique et coordonnée, ce qui limiterait les pertes d'informations, les erreurs ou sous notifications de manifestations indésirables.

Ce dispositif permettrait enfin de prendre en compte le fait que les produits et actes sont intimement liés et que leur traitement, s'il nécessite une approche spécialisée par type de produits, exige néanmoins une approche concertée

Cette solution, fondée sur une révision des champs de compétence des structures en place serait subordonnée à la mise en œuvre des moyens humains et matériels permettant le fonctionnement de ces organes. Son efficacité serait nécessairement conditionnée à la formation des acteurs, laquelle devrait dans ce système, connaître un important renforcement

CHAPITRE II DEVELOPPEMENT DE LA FORMATION

Constat : Les enquêtes et entretiens laissent clairement ressortir de la part de tous les acteurs un réel problème de formation et d'information.

Si les acteurs connaissent les modes de signalement qui s'attache à l'exercice direct de leur profession, ils n'ont d'une manière générale pas de vision globale des vigilances. Tous les acteurs qu'il s'agisse des professionnels de santé, des experts, des juristes des agences et même les usagers victimes des événements indésirables, devraient bénéficier d'une information permettant de garantir l'efficacité des procédures de veille et de sécurité sanitaire. La formation est le préalable indispensable au bon fonctionnement du système.

Le système est perçu comme lourd et complexe. Les signalements des événements indésirables représentent une lourde charge de travail mal acceptée. En conséquence, les manifestations indésirables complexes liées à un ou plusieurs produits et à un acte ou pratique médicale ne donnent pas toujours lieu à l'ensemble des signalements qui seraient normalement requis au regard des textes ;

La complexité du dispositif à laquelle s'ajoute un problème de développement de la formation et de l'information contribue à l'opacité du système

La réorganisation de la formation constitue donc le second axe fort des perspectives d'amélioration.

Cette formation devrait porter non seulement sur l'organisation générale du circuit de signalement (Section I) mais aussi sur la responsabilité encourue par les acteurs dans la mise en œuvre du système (Section II)

SECTION I DEVELOPPER LA FORMATION SUR L'ORGANISATION DU SYSTEME DE SANTE

Constat : l'efficacité du système nécessite une présentation claire à tous les acteurs en charge du signalement de l'organisation générale et du rôle joué par chaque intervenant dans le circuit de vigilance

L'ensemble des problèmes évoqués pourrait être réduit par l'amélioration de la formation et de l'information des professionnels de santé, et usagers, qui sont les acteurs premiers de la chaîne (Para I), par la formation des experts (Para II), et celle enfin des professionnels du droit et magistrats (Para III).

Il faut dresser un constat, il n'existe pas à ce jour de procédure coordonnée de formation et validation de la formation des différents acteurs.

Actuellement la formation des professionnels de santé et experts est assurée avec un système de validation qui permet de garantir la qualité des expertises. Mais ces systèmes ne sont pas coordonnés et ne couvrent pas l'ensemble des acteurs.

PARA I FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE, INFORMATION DU PATIENT ET DE L'USAGER

Constat :Le système repose sur le signalement en conséquence les acteurs premiers en charge du signalement doivent recevoir une formation régulière.

La formation des professionnels de santé est largement mise en avant. Toutefois, elle mérite d'être renforcée et l'effort de formation soutenu sur les systèmes de vigilance dans le cadre universitaire, de la formation continue ou encore par l'action des visiteurs médicaux exerçant leur mission de vigilance (II). Mais au préalable, l'information doit parvenir clairement à l'utilisateur du système de santé, victime des manifestations indésirables (I) . L'utilisateur doit être informé des mécanismes qui lui permettent de signaler à un professionnel de santé ou au guichet unique des manifestations indésirables qu'il subit.

I L'information grand public

L'organe de coordination devrait assurer l'information des patients et usagers par le biais d'actions étatiques mais également par le biais d'un partenariat avec les associations qui ont un rôle à jouer important dans le domaine de l'information.

Il faut constater un mouvement de communication et d'implication fort des autorités dans la l'information du public sur la prévention en matière de santé. Ce mécanisme d'information du public par voie de presse, télévisuelle ou par internet devrait être développé dans le domaine des vigilances sanitaires.

Les usagers et patients, victimes d'une manifestation indésirable liée à un produit de santé, ne connaissent pas l'organisation du système de vigilance.

L'Afssaps a cependant mis en place une cellule d'information des usagers qui est en cours de développement.

Cette communication nécessite un encadrement précis tant au niveau national que communautaire, et il conviendrait de définir le contenu et les modalités de transmission des informations.

Notamment la question se poserait de savoir, pour le médicament, s'il conviendrait de communiquer les éléments du RCP et la liste des manifestations indésirables, ou s'il conviendrait de revisiter cette information pour l'adapter à l'état de connaissance du public sans affecter pour autant son importance. Toute la difficulté réside dans la forme de l'information à transmettre. Elle doit être compréhensible, claire précise mais elle ne doit ni sur ni sous estimer les risques liés à l'utilisation du produit. Le médicament reste un produit qui présente une réelle dangerosité. Même si la volonté est de s'acheminer vers la tolérance zéro du risque, il n'en demeure par moins que le risque est inhérent à la nature même du produit. L'utilisateur ou le patient doit être clairement informé de cette situation sans créer un état d'alerte permanente et exagérée sur le produit de santé.

La mission d'information du patient est extrêmement délicate à mettre en œuvre tant en ce qui concerne la reconnaissance des manifestations à déclarer que le choix des procédures à suivre.

L'information coordonnée devrait pouvoir être transmise non seulement par le biais d'une communication institutionnelle de l'organisme de coordination mais également par les guichets uniques chargés de transmettre les informations aux acteurs qui entrent dans son périmètre.

La concentration des informations entre les mains de l'organe de coordination permettrait de dégager la responsabilité des agences lorsqu'elles communiquent, par le biais de leurs bulletins d'information, leur analyse sur les manifestations indésirables au public et aux professionnels de santé.

L'information institutionnelle organisée sous le contrôle de l'organe supérieur de coordination des vigilances, pourrait être complétée par l'action des entreprises de santé sur le bon usage du produit de santé.

II L'information professionnelle

La formation des professionnels devrait également prendre une forme institutionnelle plus marquée en utilisant tous les moyens de communication réservés aux professionnels de santé.

1) L'information institutionnelle (par les institutions et autorités).

D'une manière générale la communication des professionnels de santé sur les vigilances devrait être accentuée et une révision de l'encadrement réglementaire de cette activité serait donc indispensable.

Il conviendrait, d'une manière générale, de renforcer la formation de tous les professionnels de santé dans les écoles et universités en instaurant des modules portant sur le système de vigilance, sur les procédures de signalement au guichet unique et sur leurs obligations en ce domaine. Cette formation devrait être particulièrement accentuée à l'égard des médecins généralistes et professionnels de santé exerçant en établissement qui représentent la catégorie la plus sollicitée par les usagers.

Par ailleurs, cette formation devrait effectivement être poursuivie tout au long de l'exercice professionnel. La formation continue devrait intégrer des programmes de mise à niveau des connaissances des professionnels en matière de technique de signalement et de traitement des événements indésirables. Elle devrait porter sur l'évolution des risques et des approches politiques nationales et communautaires de la veille et de la sécurité sanitaire.

Actuellement, l'article 11 du Code de déontologie médicale prévoit que "Tout médecin doit entretenir et perfectionner ses connaissances ; il doit prendre toutes dispositions nécessaires pour participer à des actions de formation continue. Tout médecin participe à l'évaluation des pratiques professionnelles". L'application de l'ordonnance n° 96-345 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, qui consacrait la totalité de son titre II à la formation des médecins et l'adaptation de l'offre de soins de ville, a été de ce point de vue considérée comme insuffisante.

Malgré son obligation de formation, le médecin n'est pas obligé de justifier qu'il s'est formé. Pourtant, l'évolution accélérée des connaissances, des technologies et des pratiques, rend nécessaire la formation médicale continue.

L'obligation de formation s'applique à tous les médecins (libéraux, salariés, de droit public ou privé) et à tous les praticiens hospitaliers non médecins des établissements de santé publics ou privés participant au service public hospitalier.

Des conseils nationaux et régionaux (pour les médecins libéraux, pour les médecins salariés non hospitaliers, pour les médecins et autres praticiens des établissements de santé) ont pour mission de fixer les orientations nationales de la formation médicale continue, agréer les organismes formateurs et évaluer la politique suivie. Un Fonds national de la formation médicale continue garantit le financement.

Les articles L. 4236-1 à 4 nouveaux du CSP sont consacrés à la formation continue des pharmaciens.

L'information systématique sur les facteurs de risques et les préconisations de traitement devrait être renforcée notamment par l'obligation de consultation des bases de données tenues à jour par le guichet unique et l'organe supérieur de coordination.

L'organisation du contrôle des mises à niveau devrait être organisée dans le cadre de l'évaluation des pratiques d'accréditation, d'évaluation des pratiques professionnelles. Ces formations et contrôles mis en place en coordination entre le guichet unique et les ordres professionnels devraient s'appliquer à l'ensemble des professionnels exerçant ou non en établissement. Ces formations devraient par ailleurs, être ouvertes aux équipes de soins et aux équipes médicales qui sont amenées dans les établissements de santé à relever la survenance des risques et manifestations indésirables

2) La formation et l'information par les entreprises et établissements de santé

- la formation par la visite médicale des entreprises de santé

Cette information pourrait être complétée par une communication privée élaborée par les entreprises de santé au travers de la visite médicale sans que celle-ci soit utilisée de manière détournée comme une forme de publicité. Les enquêtes auprès des industries de santé traduisent l'importance du rôle de la visite médicale dans l'information donnée aux professionnels de santé sur les effets indésirables liés aux produits de santé. Cette activité permet de faire remonter aux laboratoires des manifestations qui n'ont pas toujours été signalées aux CRPV en raison de la faible gravité de l'effet. Cette activité permet également de prévenir la survenance de ces manifestations en informant sur les risques.

Conformément à la Loi sur la Réforme de l'Assurance Maladie du 13 août 2004²²⁷, une Charte de la Visite Médicale a été signée le 22 décembre 2004 entre le Leem, organisme professionnel regroupant les entreprises du médicament, et le Comité Economique des Produits de Santé, au nom de l'Etat.

Cette Charte, applicable depuis le 1^{er} janvier 2005, a été précédée du Référentiel des Bonnes Pratiques de la Visite Médicale, que les Entreprises du Médicament avaient élaboré précédemment. L'ensemble des syndicats représentant les médecins participent au comité de suivi mis en place²²⁸.

La visite médicale a pour objectif d'assurer la promotion des médicaments auprès du corps médical et de contribuer au développement des entreprises du médicament.

Elle doit favoriser la qualité du traitement médical dans le souci d'éviter les mésusages de médicaments de ne pas occasionner de dépenses inutiles et de participer à l'information des médecins.

La charte a pour but de renforcer le rôle de la visite dans le bon usage du médicament et dans la qualité de l'information. Principalement dans le cadre des vigilances qui nous occupe, le délégué médical a un rôle d'information et de formation du médecin.

²²⁷ LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, J.O n° 190 du 17 août 2004 page 14598

²²⁸ <http://www.leem.org>

Il doit informer le médecin sur tous les aspects réglementaires et pharmaco-thérapeutiques relatif au médicament présenté.

L'entreprise est tenue de constituer la documentation et le support de formation du délégué médical. Conformément à l'article R. 5122 du CSP, l'entreprise élabore des documents destinés à être remis au délégué médical. Ces documents portent la date à laquelle les informations ont été produites ou mises à jour.

Ce document contient clairement les informations relatives à l'usage du produit et notamment les effets indésirables, les précautions d'emploi et contre indications de sorte que soit mis en évidence leur relation avec l'indication et le bénéfice avancé (B/R). L. 5122-11 CSP

Les documents datés qui sont utilisés par le délégué médical sont remis par le pharmacien responsable, ils doivent avoir été déposés à l'Afssaps et en cas de mise à jour du document seul le plus récent doit être remis au délégué.

L'entreprise doit mettre à jour et veiller à l'actualisation médicale, scientifique et réglementaire des documents de la visite médicale. Le délégué médical doit suivre une formation initiale et une formation continue.

La loi du 13 août 2004 a confié à la HAS une mission d'adaptation de la charte de la visite médicale signée entre les entreprises du médicament (Leem) et le Comité économique des produits de santé (Ceps) pour en faire une démarche de certification.

La HAS a élaboré un référentiel et mis en place une démarche visant à mieux assurer la démarche qualité des laboratoires dans les domaines suivants : connaissances et compétences des délégués médicaux, information à la disposition des délégués médicaux, moyens nécessaires au respect des règles déontologiques, moyens nécessaires pour s'assurer de la qualité des pratiques de visite médicale. La démarche choisie est la « certification de qualification technique d'entreprise ».

La certification de la visite médicale, opérationnelle en novembre 2006, permet le lancement de l'accréditation des organismes certificateurs par le Comité français d'accréditation (CoFrac), et l'engagement des industriels auprès des organismes certifiant la visite médicale.

Par ailleurs, la HAS, en concertation avec les acteurs concernés, observe le suivi de cette procédure et évalue notamment son impact.

Il faut noter que l'engagement effectif des acteurs dans la démarche qualité se met en place. L'adaptation de la procédure à la visite médicale confiée par les entreprises de santé à des prestataires s'organise tout comme l'extension de la procédure à la visite hospitalière qui fait l'objet d'une concertation entre les membres du comité de suivi de la charte de la visite médicale (Ceps, Leem, syndicats médicaux). Le champ d'application du référentiel de certification est l'activité de visite médicale en médecine de ville pour les spécialités remboursables. Le référentiel concerne, en effet, toute activité de visite médicale, qu'elle soit réalisée au sein du cabinet médical ou à distance. Il s'adresse à toutes les entreprises pharmaceutiques exploitantes, signataires d'une convention avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS).

La mise en place de ce référentiel permet notamment de renforcer les actions d'information des professionnels de santé sur le bon usage du médicament, et sur les données de pharmacovigilance.

L'utilisation et le renforcement de cette voie d'information en concertation avec le guichet unique permettraient de mener des actions de proximité auprès des professionnels de santé.

- la formation par les cellules de gestion des risques des établissements de santé

L'information pourrait enfin être diffusée par les établissements de santé. Dans le cadre de l'organisation de la gestion des risques au sein de l'établissement il pourrait être envisagé de prévoir des actions de formation interne des professionnels de santé sur le risque, la prévention, le signalement. Ces actions, déjà mises en œuvre dans de nombreux établissements de santé, rencontrent un problème majeur d'investissement des professionnels de santé. Le caractère non obligatoire de ces actions conduit à un désinvestissement des professionnels qui font état de la lourdeur des procédures et des formalités administratives liées à l'exercice de leur profession.

Ces actions pourraient être mises en place comme relais de l'information institutionnelle. Ainsi par exemple, s'agissant du problème des accidents médicaux²²⁹ qui engendre une surhospitalisation et une augmentation de la mortalité, il conviendrait d'accroître les techniques de communication aux fins de prévention et de signalement précoce. Les accidents médicamenteux ont un caractère complexe et peuvent avoir pour origine plusieurs causes : la défektivité du produit, des effets indésirables ou une prescription inadaptée. Dans ce dernier cas, la probabilité de survenance d'un accident est plus forte dans deux situations particulières : une mauvaise association médicamenteuse ou l'absence de surveillance du patient durant le traitement prescrit.

En effet, les prescriptions comportant des associations poly médicamenteuses sont très fréquentes et sources de risques. En conséquence, il revient aux pouvoirs publics de mettre en place les moyens de faire évoluer cette situation. Cela passe par la formation initiale et continue des professionnels de santé, mais également par le développement de logiciels d'aide à la prescription susceptibles d'attirer l'attention des médecins sur le danger potentiel de certaines associations médicamenteuses.

Plus avant, ces techniques informatiques devraient être utilisées d'une manière générale par tous les acteurs intervenants et notamment les industries de santé qui distribuent le produit, les établissements de santé qui l'utilisent et aussi les cellules de vigilances qui devront être informées au plus tôt de la survenance d'une manifestation indésirable.

L'action de formation, qu'elle ait un caractère institutionnel ou conventionnel, devrait être effectuée sous le contrôle de l'organe supérieur de coordination des vigilances qui aurait pour mission de fixer les grands axes de la politique d'information à développer.

Cette formation devrait être étendue aux autres acteurs intervenant dans la chaîne de signalements.

PARA II FORMATION DES EXPERTS

Constat : Les experts ont un rôle fondamental dans la mise en œuvre des procédures de vigilance et dans la mise en œuvre des actions en réparation. La mise en place de procédures de formation pourrait permettre de réduire les difficultés relevées dans l'expertise liées notamment aux conséquences juridiques qui s'attachent au contenu du rapport.

Ces actions devraient porter plus particulièrement sur la formation des experts, et la formulation de leurs avis. Elles devraient être effectuées en concertation avec les professions de santé et les juristes et porter sur les conséquences que peut provoquer la formulation des avis.

I La formation des experts

Il est tout à fait probable, à l'analyse des résultats des enquêtes, qu'une partie des diversités sémantiques proviennent du travail des experts. Il conviendrait alors de leur donner techniquement une charte rédactionnelle, adoptée et validée par tous les acteurs du système de vigilance, qui reprendrait

²²⁹ les 735 dossiers clos en 2006 ont généré 71 millions d'euros d'indemnisation. Les spécialités chirurgicales sont concernées par la moitié des dossiers et 43% des montants versés.

les termes à utiliser en vue de garantir une analyse des critères d'imputabilité scientifique et non de causalité juridique. Cette difficulté mise en avant par l'ensemble des acteurs, ressort nettement de l'étude des enquêtes effectuées auprès des autorités et des industries de santé, lesquels manifestent assez nettement une volonté d'améliorer les conditions et modalités d'expertise.

En vue de garantir une efficacité optimale de l'expertise, il est proposé de conditionner la nomination de l'expert à certains critères.

Outre les éléments de sélection actuels, fondés essentiellement sur l'exclusion des conflits d'intérêt, il conviendrait d'exiger des experts une formation minimale et de mettre en place une obligation de formation continue comprenant notamment une formation aux techniques et sémantiques de l'expertise (glossaire, transversalité des systèmes de vigilance).

Cette formation sur les mécanismes de vigilance, sous le contrôle de l'organe supérieur de coordination, permettrait d'améliorer la relation entre les acteurs de santé et avec les juristes. Elle permettrait de limiter les difficultés liées à l'interprétation de l'imputabilité scientifique comme facteur de déclenchement d'une procédure de vigilance et source de responsabilité pour les industries.

Les experts judiciaires et médicaux devraient pouvoir avoir une meilleure connaissance des modalités de transposition de l'information médicale en une information juridique et inversement. Si au sein même des professions de santé surviennent les difficultés de langage peuvent être réduites par l'élaboration d'un glossaire commun, entre les professionnels de santé et les juristes les incompréhensions semblent difficilement réductibles par l'élaboration d'un glossaire. Celui ci représente un outil de traduction en construction permettant de connaître les définitions adoptées pour un même terme au sein de chaque catégorie professionnelle.

Les experts devraient revêtir un rôle de traducteur entre ces différents langages et adapter la rédaction de leur rapport à la lecture qui en sera faite par les médecins ou les juristes.

Pour ce faire, ils devraient recevoir une formation complète et adaptée en concertation avec les différentes agences, le guichet unique et l'organe supérieur de coordination, les ordres professionnels, et les magistrats.

Par ailleurs, pour assurer ses missions de sécurité sanitaire sur les produits de santé, l'Afssaps s'appuie à la fois sur les compétences de ses agents et sur l'expertise externe de professionnels de santé.

La complémentarité entre ces deux types de ressources est source de qualité et de fiabilité pour les processus d'évaluation, grâce à l'apport de professionnels de santé en prise directe sur l'innovation thérapeutique et souvent en contact régulier avec les besoins des patients.

La crédibilité de cette expertise repose sur la compétence des personnes qui y participent et sur la bonne organisation des phases individuelles et collégiales de l'évaluation. Elle suppose la transparence des procédures d'évaluation et la transparence des règles de gestion des conflits d'intérêts.

L'expertise soulève un certain nombre de difficultés.

Si la question des conflits d'intérêts est largement abordée et résolue, en revanche le contrôle de la formation des experts aux techniques de l'expertise n'est pas prévu.

Il convient de noter un certain nombre de difficultés dans l'exercice de l'activité d'expertise. L'innovation, qui constitue le corollaire de l'accélération du progrès, a pour conséquence le faible nombre d'experts disponibles sur des problèmes très pointus.

PARA III FORMATION DES JURISTES

Constat : Les procédures d'information devraient permettre aux juristes avocats et magistrats de prendre en considération les critères retenus pour l'analyse des conséquences liées à la survenance d'un effet indésirable. Une concertation entre les professionnels de santé, les experts et les juristes paraît fondamentale.

Cette concertation permettrait d'apprécier les divergences d'interprétation et leurs fondements. Elle permettrait de lever les ambiguïtés existant sur la notion d'imputabilité médicale et de causalité juridique.

Elle permettrait de préciser les critères de mise en cause de la responsabilité des acteurs et surtout elle favoriserait l'amélioration du système de vigilance en son entier.

Il conviendrait d'approfondir et de renforcer les actions des groupes de travail entre santé et droit. L'organisation de formations avec les médecins, pharmaciens responsables, experts, magistrats, avocats et universitaires des différentes branches permettraient de clarifier, au regard des uns et des autres, les modes d'interprétation des événements indésirables. Le travail conjoint sur l'analyse de la gestion des risques, de la criticité, de l'imputabilité, de la causalité conduirait à réduire les incohérences, divergences d'interprétation.

D'une manière générale, ce travail d'analyse en concertation avec les autorités pourrait conduire à la reconnaissance d'un processus conventionnel de qualification des événements indésirables, qui pourrait être un préalable nécessaire à une reconnaissance réglementaire.

Cette formation générale intervenant tout au long de la chaîne de signalement des événements indésirables devrait non seulement permettre d'éclairer les acteurs sur l'organisation du circuit de vigilance mais également sur leurs obligations et risques dans le système de veille et de sécurité sanitaire. L'accent devrait particulièrement être mis sur ce point qui reste encore une zone obscure dans l'esprit des professionnels de santé.

SECTION II DEVELOPPER LA FORMATION DES ACTEURS SUR LEUR RESPONSABILITE PERSONNELLE

Constat : A l'analyse des résultats de la recherche, il convient de remarquer qu'il existe deux catégories d'acteurs, ceux qui informent et ceux qui signalent. Les textes font état des obligations des acteurs et des conséquences du non-respect de leurs obligations de signalement. Toutefois, les difficultés de qualification des personnes déclarantes influent fortement sur les conditions de mise en cause de la responsabilité des acteurs.

Il semblerait que l'une des raisons qui explique la mauvaise circulation des informations quant aux événements indésirables tiennent aux craintes des acteurs de voir leur responsabilité engagée. En effet, à en croire le discours tenu par certains professionnels de santé, la prudence recommanderait parfois de passer sous silence une situation plutôt que de la révéler par crainte de voir d'une manière ou d'une autre leur responsabilité recherchée une fois la déclaration ou le signalement d'un effet indésirable effectué.

Cette attitude n'est pas sans surprendre le juriste qui sait bien quant à lui que le simple fait d'informer, c'est-à-dire en l'occurrence de révéler un événement dont il est le témoin, ne saurait l'inquiéter, sauf à minorer l'événement ou au contraire à en exagérer la portée.

Si le professionnel de santé souhaite se préserver d'une action en responsabilité il doit tout au contraire avoir une démarche active. En effet, s'il est possible d'établir qu'un professionnel de santé a eu connaissance d'une situation pouvant être assimilée à un événement indésirable, et que celui-ci s'est abstenu de toute action de déclaration, alors, la mise en cause de ce professionnel de santé est tout à fait concevable. Il suffit d'imaginer, pour s'en convaincre, qu'un individu décède à la suite d'un événement indésirable après qu'un médecin ou un autre professionnel de santé ait suspecté l'existence plus tôt, sans faire aucune déclaration, pour trouver la matière d'un procès en responsabilité. Dans ce cas de figure, il paraît tout à fait envisageable pour les victimes ou leurs héritiers d'agir contre le professionnel de santé qui, s'il avait fait montre de davantage de diligence en s'étant tout simplement acquitté des obligations qui étaient les siennes (obligation de déclaration), aurait peut être permis d'éviter la survenance du dommage. Il y aurait en effet là une faute par abstention qui tombe sous le coup d'une action en réparation civile. Le professionnel de santé aurait toutes les peines du monde à échapper à sa responsabilité, d'autant plus que la loi lui impose une obligation de signalement ou de déclaration²³⁰.

Par conséquent, même dans l'hypothèse d'un sérieux doute quant à l'existence d'un événement indésirable, il est préférable de le déclarer. Il ne faut pas oublier les avancées du principe de précaution dans le domaine de la responsabilité civile française²³¹. Même si son aura reste encore limitée sur le plan du droit positif interne, on aurait tort d'y voir seulement un effet de mode. Pour que ce principe puisse être mobilisé il est possible de recenser deux éléments constitutifs: d'une part l'existence d'un risque de dommage grave, d'autre part l'absence de certitude quant à sa réalité, et, *a fortiori*, sa réalisation. La précaution tend ainsi à instituer une responsabilité à la charge de ceux qui n'auraient pas adopté une conduite appropriée dans la perspective d'anticiper, de prévenir, de neutraliser des risques « suspectables » de dommages²³². Elle a donc pour effet d'interdire de reporter la décision au motif d'une incertitude scientifique : c'est parce qu'on ne sait pas qu'il faut agir. La mise en application de ce principe fait donc de l'incertitude une urgence, et il proscrit l'inaction.

Quoi qu'il en soit, si l'on souhaite rendre le système actuel de déclaration plus performant, il est peut-être possible de mieux répartir les tâches ou plutôt de mettre en place une organisation où l'on distinguerait nettement les obligations de ceux qui informent et de ceux qui analysent l'information. Il semble, en effet, que ce soit la clé d'une amélioration significative de la situation actuelle.

Dans le cadre des procédures de vigilance portant sur les événements indésirables liés aux produits de santé le professionnel de santé est tenu de participer aux opérations de signalement. Toutefois les textes restent imprécis sur l'identification des professionnels de santé visés sur l'étendue de leurs obligations et sur les sanctions applicables en cas de non-respect de leurs obligations

A priori il ressort de l'analyse des textes que les professionnels de santé visés sont :

- Médecins, chirurgiens dentistes, sages-femmes, appelés professions médicales
- Pharmaciens, et les préparateurs en pharmacie qui ne peuvent en aucun cas, se substituer à la personne du pharmacien quant aux prérogatives attachées au diplôme de pharmacien (Article L4241-3 CSP) ce qui est le cas des procédures de signalement des événements indésirables
- Les infirmiers, masseur-kinésithérapeute, pédicure-podologue, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste, orthoptiste, manipulateur d'électroradiologie médicale, audioprothésiste, opticien-lunetier, prothésiste et orthésiste pour l'appareillage des personnes handicapées, diététicien, appelés auxiliaires médicaux

²³⁰ Cf. Article L1413-14 C. santé publique : Tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention doit en faire la **déclaration** à l'autorité administrative compétente.

²³¹ V. Par ex. la consécration de l'obligation de vigilance à la charge des laboratoires pharmaceutiques: Cass. 1^{ère} civ., 7 mars 2006, *Resp. civ. et ass.* 2006, comm. 164, note Ch. Radé ; Etude 11, O. Gout dans la même revue.

²³² Selon l'expression de D. Mazeaud, « Responsabilité et précaution », in *la responsabilité civile à l'aube du XXIème siècle, bilan prospectif*, *Resp. civ. et ass.*, 2001, n° 6 bis, étude 14, p. 73.

Certains sont tenus à une obligation de signalement ou déclaration, d'autres ont seulement la faculté de procéder à un signalement.

Par ailleurs il ressort de l'analyse de l'activité des professionnels quatre types d'hypothèses dans lesquelles la responsabilité du professionnel pourrait être engagée

- Défaut de vérification des alertes émises dans la prescription ou l'utilisation d'un produit
- Défaut d'information et de surveillance du patient dans la survenance des EI (Défaut dans l'organisation du service)
- Défaut de signalement aux cellules de vigilance de l'établissement

Défaut d'alerte des autorités de santé

Le modèle, consistant à mieux baliser les responsabilités respectives, pourrait être le suivant : il s'agirait de distinguer les acteurs qui informent (Para I), des acteurs qui analysent (Para II) la situation au regard des éléments d'information qui sont portés à leur connaissance.

PARA I ACTEURS QUI INFORMENT

Il est ainsi possible d'imaginer d'exiger, de la part de l'ensemble des acteurs de la santé qui sont en contact direct avec les patients ou les malades (médecin, pharmacien, personnels soignants, établissements de santé), d'informer le guichet unique de tout ce qu'ils observent et de tout ce qui est porté à leur connaissance sans procéder d'une manière ou d'une autre à une analyse de la situation, c'est-à-dire à une interprétation des données qu'ils constatent. Leur mission consisterait ainsi à transmettre, et seulement à transmettre, les informations qui leur parviennent dans le cadre de leur activité. Ils n'engageraient ainsi leur responsabilité qu'en cas d'abstention quant à cette information. On le voit, la mise en cause de leur responsabilité s'exercerait en réalité exactement dans les mêmes conditions qu'aujourd'hui, sauf que les informer que leur rôle se borne à faire remonter des données qu'ils n'ont pas à analyser les incitera peut-être à s'acquitter de leur obligation d'information avec moins de méfiance. Il est important en effet de rassurer ces derniers pour que le système d'alerte fonctionne de manière efficace et donc satisfaisante. L'utilisation d'une feuille de signalement unique mise à disposition par le guichet unique, qui devrait être très précisément renseignée sur le cas signalé pourrait être un moyen. Il pourrait aussi être envisagé de prévoir une feuille de transmission d'informations au guichet. Ces informations ne se rapporteraient pas à des cas précis d'évènements indésirables mais relèveraient du risque général rencontré au cours d'un acte ou d'une pratique associée à un produit. Ainsi pourrait être transmise toute information par les professionnels de santé des évènements sentinelles, des presque accidents, des risques survenus ou constatés au cours de la pratique sans qu'un évènement indésirable ne puisse véritablement être repéré.

Cette information, qui s'inscrirait dans un mécanisme général de prévention, permettrait aux professionnels de respecter leur devoir d'information au regard des règles générales de santé publique et des règles déontologiques auxquelles ils sont tenus.

PARA II ACTEURS QUI ANALYSENT

À côté des acteurs qui informent, il y a ceux à qui ont fait remonter l'information pour qu'ils l'analysent. Ils seraient ainsi les réceptionnaires des informations et mèneraient les investigations qui s'imposent en vu d'alerter ou non quant à d'éventuels effets indésirables. Leur rôle serait de centraliser les données puis de les filtrer ou à l'inverse d'élargir les investigations pour apprécier dans quelle mesure il convient de réagir c'est-à-dire de faire une déclaration aux autorités de santé. Après avoir traité les données qui sont parvenues jusqu'à eux, ils pourraient suggérer aux autorités compétentes les mesures à privilégier, qu'il s'agisse d'un retrait, d'une suspension ou de l'ensemble des mesures qu'on connaît aujourd'hui.

Leur responsabilité pourrait être engagée dans les termes du droit commun. Il conviendrait, pour arrêter plus précisément les règles quant à leur mise en cause, de déterminer quel est leur statut et préciser s'il relève du droit public ou du droit privé.

Il ressort de l'analyse des textes que le défaut de respect des procédures de vigilance par le professionnel de santé est susceptible d'engager sa responsabilité envers 3 catégories d'acteurs,

- le patient,
- l'établissement de santé
- les autorités de santé

Envers ces acteurs la question se posera de savoir s'ils engagent leur responsabilité civile, pénale, déontologique et administrative.

Responsabilité envers le patient

Le patient peut engager une action en responsabilité contre le professionnel de santé et établissement de santé en cas de défaut d'information.: Tout personne victime d'un dommage imputable à une activité de prévention, de diagnostic ou de soins (ou ses ayants droit, si la personne est décédée) ou le cas échéant son représentant légal doit être informée par le professionnel, l'établissement de santé, les services de santé ou l'organisme concerné sur les circonstances et les causes de ce dommage.(Art L.1142-4 CSP).

Cette procédure reste hypothétique en matière d'obligation de déclaration des événements indésirables.

Responsabilité envers l'établissement

Le professionnel de santé peut voir sa responsabilité engagée dans les conditions de droit commun pour défaut de respect des obligations liées à son contrat d'exercice, quelle que soit la forme et la nature de celui-ci.

Responsabilité envers les autorités de santé

Aucune responsabilité pénale n'est spécifiquement prévue à l'encontre des professionnels de santé pour défaut de signalement aux autorités de santé des événements indésirables liés aux produits de santé (à l'exception de la déclaration dans le cadre des essais cliniques). Toutefois la question peut se poser de savoir si les professionnels n'encourent pas une responsabilité pénale en cas de non-signalement.

L'article L5121-20 CSP vise parmi les règles de pharmacovigilance les obligations de déclaration des professionnels de santé. Dès lors, l'article L 5421-6 CSP qui précise les sanctions applicables en cas de non-respect des règles, en faisant référence au non-respect des règles de pharmacovigilance, vise en toute logique les obligations de signalement des professionnels de santé.

Ces articles généraux s'appliquent à toutes les personnes qui méconnaissent leurs obligations, et notamment aux industriels, médecins, professionnels de santé et établissements de santé

La question qui se posera est de savoir si ces sanctions sont appliquées et applicables dans la mesure où le repérage de l'infraction de défaut de signalement est très difficile à démontrer.

D'une manière générale il convient de noter que les obligations de déclaration et d'information entre dans le cadre des obligations déontologiques auxquelles les professionnels de santé sont tenus. Ils ne doivent pas dans le cadre de leur exercice entraver le fonctionnement du système de santé publique, ce qui serait le cas s'il ne respectait pas les procédures de vigilance.

L'établissement de santé quant à lui endosse en cas de défaut de déclaration une responsabilité

Le pharmacien responsable a une double activité de prévention et d'information d'une part et de déclaration des événements indésirables liés aux produits de santé, sa responsabilité peut être engagée en cas de non-respect de ses obligations.

Article L5126-5, al 4 CSP

La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment :

d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles et, le cas échéant, des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 et d'en assurer la qualité ;

de mener ou de participer à toute action d'information sur ces médicaments, matériels, produits ou objets, ainsi qu'à toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, de contribuer à leur évaluation et de concourir à la pharmacovigilance et à la matériovigilance et à toute action de sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux stériles ;

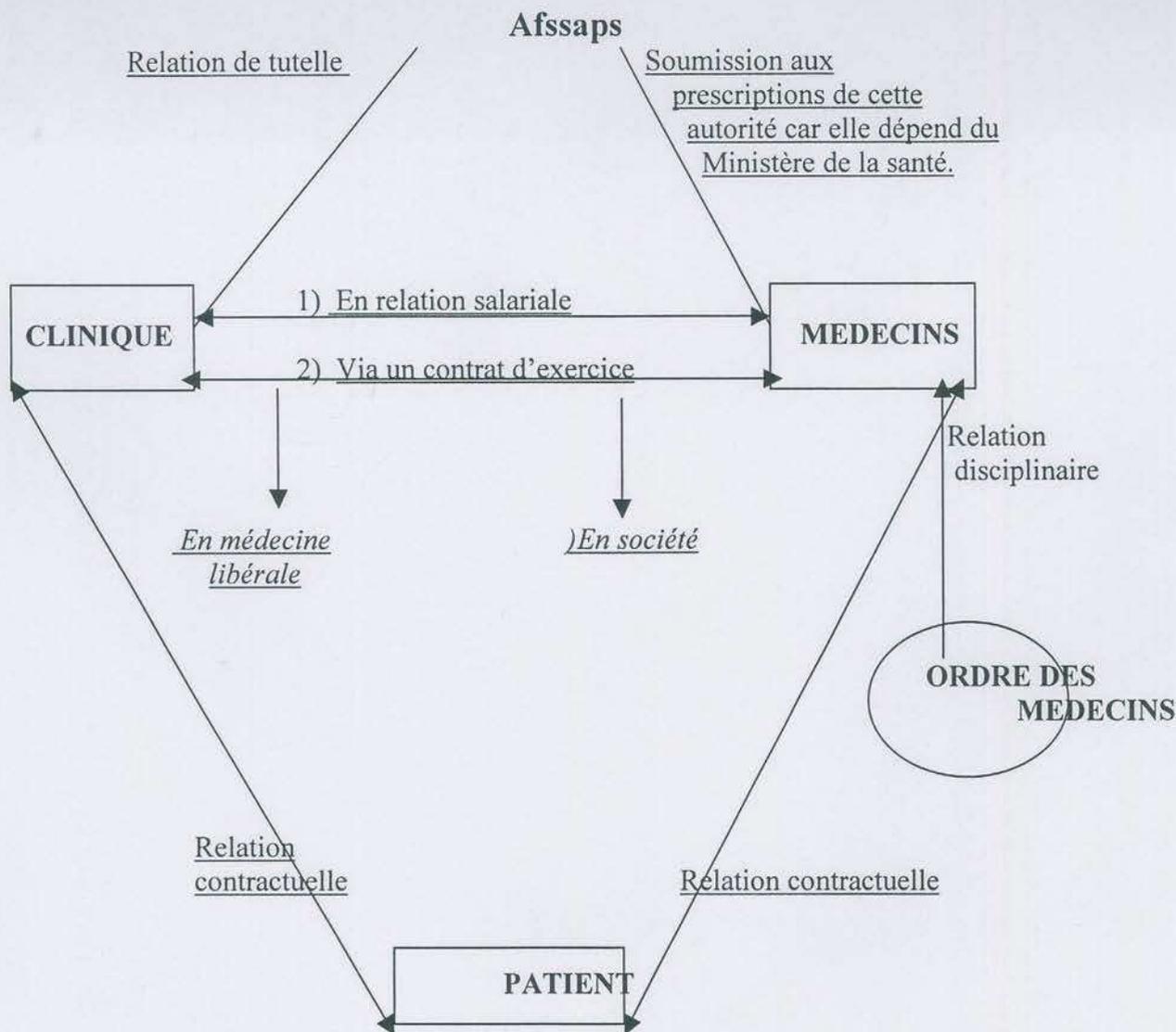
- de mener ou de participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements et des soins dans les domaines relevant de la compétence pharmaceutique.

Dans la perspective envisagée il pèserait sur les professionnels de santé et l'établissement une obligation stricte de transmission des manifestations indésirables au guichet unique tenu d'analyser les signalements.

Les acteurs de santé ne seraient tenus qu'à des obligations de signalement et d'information. Mais leur responsabilité ne pourrait être recherchée pour qualification erronée des manifestations.

Le seul organe en charge de la qualification serait le guichet unique. Etablissement public, celui-ci engagerait, en cas de contestation, la responsabilité de l'Etat serait en cause.

Tableau des relations entre les acteurs permettant de déterminer la nature de la responsabilité



CONCLUSION

L'organisation du système de vigilance, bien que performant au sein de chaque cellule de vigilance, est marquée par un manque de cohésion, une multiplicité des acteurs isolés, une disparité dans l'application de la politique générale. La reorganisation du système autour d'un organe pivot le guichet unique, l'ensemble étant placé sous contrôle d'un organe supérieur de coordination permettrait de rationaliser le système en s'appuyant fortement sur la formation des acteurs relative au fonctionnement du système mais aussi sur leur propre responsabilité.

Cette perspective permettrait de parvenir à une organisation fédérée entre les agences et les autorités qui prendrait en considération l'ensemble des risques et événements le plus généralement liés à la fois à un acte et à un produit. Elle permettrait d'écarter l'écueil principal qui consiste à séparer dans la veille les pratiques et les actes. Elle permettrait dans le même temps de redéfinir clairement les limites de compétences et notamment d'identifier le rôle de l'InVs dans le traitement des événements porteur de risques médicaux graves ou encore celui de la DGS et de l'Afssaps et de l'Afssa dans le cas de produits frontière à caractère alimentaire.

Cette réorganisation, qui permettrait de simplifier les procédures de signalement, offrirait une vision plus précise et plus sûre de la mission que doivent assurer les professionnels de santé écartant ainsi l'argumentation liée aux prétendus risques de mise en cause de leur responsabilité.

CONCLUSION GENERALE

Au terme de l'étude sur les événements indésirables liés aux produits de santé, il ressort très clairement la nécessité de s'engager dans une voie de simplification du système.

Celle-ci s'impose pour favoriser la connaissance et l'utilisation par les professionnels des procédures de signalement et garantir la performance du système.

L'organisation du système passe par une notification systématique des événements et effets indésirables dans un système simplifié de collecte par un guichet unique. Elle nécessite un dispositif de déclarations dans les différentes procédures par cet organe unique après qualification. Elle repose sur l'analyse et le traitement transversal des données par les agences sous le contrôle et avec le soutien de l'organe de coordination des vigilances.

Ce système nécessite fondamentalement l'adoption de formulations uniques et simplifiées, l'emploi d'une terminologie adaptée entre les acteurs, l'existence d'un code permettant la compréhension des termes et expressions médicales ou scientifiques en termes juridiques.

L'efficacité du système repose sur l'existence d'un système contraignant de déclaration déconnectée de toute référence à la notion de causalité, source de confusion et de blocage du mécanisme.

Le système de vigilance doit permettre de mettre en place une procédure de gestion et d'anticipation des risques en application du principe de précaution.

Il n'a pas pour vocation d'instrumentaliser la preuve de la causalité dans le cadre des procédures judiciaires portant sur le contentieux de la responsabilité.

L'ensemble de ce système suppose, pour atteindre son objectif, sa reconnaissance et son organisation sur un fondement réglementaire.

Ce mécanisme doit conduire non seulement à favoriser le développement de la veille et de la sécurité sanitaire sur le territoire national mais également au-delà des frontières. Il doit intégrer une dimension européenne voire internationale dans la prise en compte et le traitement des événements indésirables. Sur ce plan, l'organisation des vigilances est, certes, en construction, mais il convient de constater que le dispositif français est très avancé au regard des autres Etats membres.

Le système français s'inscrit dans la perspective européenne dont il est une source d'inspiration.

Ainsi, il est prévu, à l'image de l'organisation nationale, un système européen de recueil des événements liés aux produits alimentaires ou aux produits cosmétiques.

Mais la question de la coopération des agences nationales et de leur coordination reste entière.

De multiples facteurs freinent ou bloquent ces évolutions. Si l'avancée dans le domaine du médicament est largement acquise au sein de l'ensemble des Etats membres, il n'en est pas de même pour les autres catégories de produits.

Qui plus est, la coordination passe par l'intégration des textes communautaires dans les systèmes internes. Or, il convient de constater qu'il existe de profondes divergences entre les Etats membres en matière d'intégration des normes communautaires. Au-delà de la notion même de produit de santé qui diverge entre Etats, les critères de mise en œuvre des vigilances sont variables. Si tous les Etats membres, en application des textes communautaires, mettent en place un mécanisme de signalement des événements graves, en revanche l'analyse de la gravité n'est pas unifiée.

Ces divergences, particulièrement dangereuses en matière de santé publique, devraient trouver un mode de résolution dans l'adoption de règlements en la matière mettant en place des procédures impératives auxquelles les agences nationales seraient soumises.

Une des difficultés résulte de la répartition des compétences nationales et communautaire en la matière. Si la santé humaine relève, pour l'essentiel, encore de la compétence des Etats membres certains domaines peuvent aller jusqu'à la quasi-intégration. C'est par exemple le cas s'agissant des produits chimiques, de la santé animale et de la sécurité alimentaire.

Ces difficultés pourraient être amoindries en reconnaissant, dans la réglementation européenne, l'existence du domaine spécifique qu'est la santé publique justifiant l'adoption de mesures spécifiques impératives de coordination.

L'organisation d'un mécanisme européen de vigilances, qui est l'aboutissement de la mise en œuvre d'un programme de veille sanitaire, est extrêmement délicate, à mettre en place.

Il faut noter un engagement réel des Etats membres dans ces démarches. L'action des agences sanitaires s'inscrit de plus en plus aujourd'hui dans un cadre européen. Outre les partenariats qui peuvent lier les agences françaises avec les agences communautaires ou les agences d'autres Etats membres, les domaines de la veille et de la sécurité sanitaire sont encadrés par de nombreux textes communautaires. Mais l'avancée devrait être coordonnée afin de ne pas tomber dans l'écueil de la multiplication des procédures et des agences nationales et communautaires. Le développement du dispositif européen des agences n'a pas vocation à faire disparaître les agences nationales : d'une part, parce que certaines agences européennes s'appuient sur les structures nationales; d'autre part, parce que les agences nationales restent nécessaires pour traiter des questions purement nationales. La coexistence de deux niveaux d'expertise nécessite une bonne articulation entre les deux échelons afin d'éviter les doublons et les incohérences. Les risques de duplication et de divergences demeurent, en témoignent, en matière de sécurité alimentaire, les avis opposés de l'EFSA et des agences nationales s'agissant de l'évaluation du risque d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) au Royaume-Uni.

En l'état actuel, il convient de noter que les liens entre agences européennes et agences nationales se renforcent: l'Afssaps participe aux groupes de travail et comités de l'EMEA ; le directeur général de l'INVS siège au conseil d'administration de l'ECDC ; quant à l'Afssa, ses relations avec l'EFSA se développent, les statuts de cette dernière affirmant, en effet, l'exigence d'une coopération avec les agences nationales. La mise en œuvre des moyens visant à l'amélioration du signalement et du traitement des événements indésirables liés aux produits de santé est en pleine progression et le chantier de réflexion évolue, une fois les procédures internes harmonisées, vers l'organisation des dispositifs permettant de coordonner les actions nationales de vigilance.

Au-delà des spécificités nationales liées à des facteurs historiques et culturels dans le déroulement des pratiques médicales, une recherche pourrait être conduite sur les techniques permettant de garantir la pleine efficacité, au sein de l'union européenne, du système de recueil et de traitement des événements indésirables liés aux produits de santé et plus généralement du système de vigilance.

BIBLIOGRAPHIE

	AUTEURS	TITRES ET REFERENCES
	TRAITES -OUVRAGES GENERAUX	
1	BENICHOU.C	<i>Détecter et prévenir les effets indésirables des médicaments.</i> Guide pratique de pharmacovigilance 2ème édition. Editions Pradel (Paris) 1992.
1	ESPER C.	<i>Traité de droit médical et hospitalier</i> , Litec mise à jour périodique
1	LAUDE A.	<i>Droit de la santé</i> , Juris-classeur Lamy, mise à jour périodique
1	SOROSTE.A, Ingénieur ENSIA Rédacteur en chef.	<i>Guide d'aide à la gestion des alertes d'origine alimentaire.</i> DGS/DGCCRF/GAL, 27 mai 2005. <i>Guide de gestion des alertes d'origine alimentaire.</i> NS DGAL/SDSSA/N2005-8174, 6 juill. 2005. <i>Recommandation de l'ANIA sur l'exercice de la responsabilité des entreprises.</i> 18 nov. 2005. Avis n° 48 du Conseil national de l'alimentation adopté le 9 novembre 2004 sur la préparation de l'entrée en vigueur de certaines dispositions du règlement CE n° 178/2002 qui concernent les entreprises
	THESES	
2	CADEAU E.	<i>Le médicament en droit public, thèse droit</i> Nantes , 1997
2	CLEMENT C.	<i>La responsabilité du fait des missions de soins des établissements publics et privés de santé</i> , coll « Thèses »,n° 6 LEH Editions
2	DABURION C.	<i>Le médicament</i> , coll « Thèses », n° 9 LEH Editions
2	GRAMAIN-KIBLEUR P.	<i>Le monde du médicament à l'aube de l'ère industrielle</i> , These Paris VII, 1999
2	LABOUX N.	<i>La notion de médicament</i> , Thèse droit, Paris VIII, 2000
2	LANTRES O.	<i>La responsabilité des</i>

		<i>établissements de santé privés</i> , coll « Thèses », n° 8 LEH Editions
2	MARTINI Ph.	<i>La responsabilité du chirurgien</i> , coll Thèses, LEH Editions
2	MICHEL-XISTE B.	<i>Les relations juridiques entre les praticiens de santé, les cliniques privées et les patients</i> , coll « Thèses », n° 11, LEH Editions
	OUVRAGES	
3	CLEMENT J.M.	<i>Les grands principes du droit de la santé</i> , les études hospitalières, 2005
3	HAURAY B.	<i>L'europe du médicament</i> , sciences po les presses, 2006
	HAUT COMITE DE SANTE PUBLIQUE	<i>Le systeme de santé en France, mai 2000</i>
3	TISSEYRE-BERRY M., VIALLA G., DUNEAU M.	<i>Droit et économie pharmaceutiques, perspectives 2005 ?</i> mélanges, coll HYGEA, ed de santé , 2005
	ARTICLES ET NOTES	
4	ALLAIN.H, SCHÜCK.S et ZEKRI.O	<i>Les effets indésirables des médicaments.</i> Angéiologie 49 : 54-64 ; 1997.
4	AMERY WK; ISPE.	Why there is a need for pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1999 Jan;8(1):61-4. PMID: 15073950
4	ANGLES A, BAGHERI H, MONTASTRUC JL, MAGNAVAL JF; LE RESEAU FRANÇAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE.	<i>Adverse drug reactions (ADRs) to antimalarial drugs. Analysis of spontaneous report from the French pharmacovigilance database (1996-2000)</i> Presse Med. 2003 Jan 25;32(3):106-13. French. PMID: 12610379
4	APPEL W	Harmonization in regulatory pharmacovigilance: impracticalities and scientific irrationality. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1998 Sep;7(5):359-61. No abstract available. PMID: 15073984
4	Arlett PR, Harrison P.	Compliance in European pharmacovigilance: a regulatory view. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2001 Jun-Jul;10(4):301-2. No abstract available. PMID: 11760490

4	ARTUS.D, Premier Conseiller de Tribunal Administratif, Chargé d'enseignement à l'Université de Caen.	Hépatite C post-transfusionnelle : des voies et des réponses contentieuses désormais clarifiées. Chroniques p. 1745, Recueil Dalloz.2001
4	ASCHIERI.A, Vice-président de l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale et Maire de Mouans-Sartoux.	Santé-environnement : défis pour le troisième millénaire. Bulletin du droit de l'Environnement Industriel - n°5 ; 2003
4	BEGAUD.B, EVREUX.J.C, DOUGLARD.J et LAGIER.J	Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France, <i>Thérapie</i> , 1985 ; 40 : 111-8 ; Bulletin Officiel du ministère chargé de la santé 84/50, janvier 1985.
4	Bleumink GS, in't Veld BA, Stricker BH.	European pharmacovigilance legislation: has it led to implementation of pharmacovigilance inspections? <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2001 Jun-Jul;10(4):339-40. No abstract available. PMID: 11760496
4	BONGARD V, MENARD-TACHE S, BAGHERI H, KABIRI K, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC JL.	Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2002 Oct;54(4):433-6. PMID: 12392593
4	BRUN.Ph Professeur à l'Université de Savoie, Faculté de Chambéry, Directeur du CDPOC, codirecteur scientifique de la Revue Lamy Droit civil et JACQUES.Ph Professeur à l'Université de Savoie, Faculté de Chambéry, membre du CDPOC (Centre de droit privé et public des obligations et de la consommation).	La responsabilité civile en 2006. <i>Revue Droit Civil - n°35</i> Supplément 02-2007 ; 2007
4	Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T.	Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. <i>J Intern Med.</i> 2001 Oct;250(4):327-41. PMID: 11576320
4	CHEYNET DE BEAUPRE.A, Maître de conférences à l'Université d'Orléans.	La loi sur la fin de vie. Chroniques p. 164, Recueil Dalloz.2005
4	CLERC-RENAUD.L Docteur en	Quelle responsabilité en cas de

	Droit Privé, Chargée d'enseignement à la Faculté de Droit et d'Economie de l'Université de Savoie, Membre du CDPPOC.	<i>dommages causés par des produits de santé ?</i> Revue Droit Civil - n°34 01-2007 ; 2007
4	CZEIZEL AE	The role of pharmacoepidemiology in pharmacovigilance: rational drug use in pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1999 Apr;8 Suppl 1:S55-61. PMID: 15073887
4	DANGOUMAU J	<i>[The origins of clinical pharmacology in France]</i> Therapie. 2002 Jan-Feb;57(1):6-26. French. PMID: 12090149
4	de FORGES J.M...	<i>La prévention dans la loi du 4 mars 2002 : organisation ou politique ?</i> RDSS 2002, 745,
4	DE LA GRANGE.P, Avocat au barreau de Paris.	<i>Indemnisation des accidents médicaux : l'accès au dossier et le déroulement de l'expertise.</i> Chroniques p. 699, Recueil Dalloz.2003
4	DE LA GRANGE.P, Avocat au barreau de Paris.	<i>Indemnisation des accidents médicaux : l'accès au dossier et le déroulement de l'expertise.</i> Chroniques p. 699, Recueil Dalloz.2003
4	DE LA GRANGE.P, Avocat au barreau de Paris.	<i>Indemnisation des accidents médicaux : l'accès au dossier et le déroulement de l'expertise.</i> Chroniques p. 699, Recueil Dalloz.2003
4	DENDONCKER.D, ATER à l'Université du Droit et de la Santé de Lille 2.	<i>Application dans le temps de la loi sur la réparation des accidents médicaux.</i> Jurisprudence p. 1196, Recueil Dalloz.2003
4	DIRMONT WL	<i>Is this reaction caused by this drug?</i> Neth J Med. 2005 Jul-Aug;63(7):242-3. PMID: 16093573
4	EDELMAN.B.	<i>La recherche biomédicale dans l'économie de marché.</i> Chroniques p. 203, Recueil Dalloz.1991
4	EDWARDS B	Managing the interface with marketing to improve delivery of

		<p>pharmacovigilance within the pharmaceutical industry. Drug Saf. 2004;27(8):609-17. Review. PMID: 15154832</p>
4	GIRARD.M, Expert près la Cour d'appel de Versailles (médicament et recherche biomédicale)	<p><i>L'intégrisme causal, avatar de l'inégalité des armes ?</i> Chroniques p. 2620, Recueil Dalloz. 2005</p>
4	GOLDSMITH DI	<p>The impact of the International Conference on Harmonization (ICH) on pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1998 Jul;7(4):289-91. No abstract available. PMID: 15073992</p>
4	GORNY.A, Avocat associé, Cabinet Courtois-Lebel	<p><i>La causalité à nouveau en péril.</i> Jurisprudence p. 2256, Recueil Dalloz.2005</p>
4	GORNY.A, Avocat associé, Cabinet Courtois-Lebel.	<p><i>La causalité à nouveau en péril.</i> Jurisprudence p. 2256, Recueil Dalloz.2005</p>
4	GORNY.A, Avocat associé, Cabinet Courtois-Lebel.	<p><i>L'obligation d'information sur les effets indésirables des médicaments.</i> Jurisprudence p. 1012, Recueil Dalloz.2005</p>
4	GORNY.A, Avocat associé, Cabinet Courtois-Lebel.	<p><i>La causalité à nouveau en péril.</i> Jurisprudence p. 2256, Recueil Dalloz.2005</p>
4	GORNY.A, Avocat associé. Courtois-Lebel	<p><i>L'obligation d'information sur les effets indésirables des médicaments.</i> Jurisprudence p. 1012, Recueil Dalloz. 2005</p>
4	GOSSEMENT.A, Docteur en Droit, Avocat au Barreau de Paris. SCP Huglo-Lepage & Associés Conseil.	<p><i>Sur la responsabilité civile du laboratoire pharmaceutique à raison des médicaments commercialisés.</i> Jurisprudence p. 2071, Recueil Dalloz.2004</p>
4	GOUT.O, Maître de Conférences à l'Université Jean Monnet de Saint-Étienne.	<p><i>La diversité des systèmes d'indemnisation.</i> Revue Droit Civil - n°10 11-2004 ; 2004</p>
4	HAMPTON T.	<p>Postmarket "pharmacovigilance" program on alert for adverse events from drugs. JAMA. 2007 Aug 22;298(8):851-2. No abstract available. PMID: 17712064</p>

4	HAUBEN M, MADIGAN D, GERRITS CM, WALSH L, VAN PUIJENBROEK EP.	The role of data mining in pharmacovigilance. Expert Opin Drug Saf. 2005 Sep;4(5):929-48. Review. PMID: 16111454
4	HAUBEN M, REICH L.	Communication of findings in pharmacovigilance: use of the term "signal" and the need for precision in its use. Eur J Clin Pharmacol. 2005 Jul;61(5-6):479-80. Epub 2005 Jul 1. No abstract available. PMID: 15991039
4	HERON-ESTOUR.V, sous la coordination de DE SUREMAIN.H, Avocat associé.	Les produits à allégation de santé. Droit & Patrimoine -n°111 01-2003 ; 2003
4	HOCQUET-BERG.S, Maître de Conférences à l'Université de Metz.	À qui doit profiter le doute scientifique ? Revue Droit Civil - n°1 01-2004; 2004
4	HONTEBEYRIE.A, Docteur en Droit, Ancien ATER à l'université de Paris I (Panthéon Sorbonne).	La responsabilité des cliniques du fait des médecins : à propos de deux solutions singulières. Chroniques p. 81, Recueil Dalloz.2004
4	JEANNIN.M-V, Avocat au barreau de Paris SCP Fourgoux et Associés.	1er janvier 2005 : naissance du droit alimentaire européen. Chroniques p. 3057, Recueil Dalloz.2004
4	JEANNIN.M-V, Avocat au barreau de Paris SCP Fourgoux et Associés.	1er janvier 2005 : naissance du droit alimentaire européen. Chroniques p. 3057, Recueil Dalloz.2004
4	JONQUET.N, Avocat inscrit au barreau de Montpellier et VIALLA.F, Directeur de l'Equipe Droit et Santé de la Faculté de Droit de Montpellier.	La perversion de la solidarité nationale et déresponsabilisation des acteurs de santé. Chroniques p. 3211, Recueil Dalloz.2002
4	JOURDAIN Patrice	CA Versailles, 2 mai 2001, D 2001, som 1592, RTD Civ, 2002, p. 891 Civ 2, 10 juin 1999, bull II, n° 116, causalité juridique et incertitude scientifique lien de causalité
4	JOURDAIN Patrice	produits défectueux : ne pas confondre danger et défectuosité, RTD civ.2005 p.607 La notion d'IN inclut l'infection endogène : RTD Civ. 2006 p.567

4	JOURDAIN Patrice	<i>défaut du PS : mise en œuvre des critères tirés de l'insuffisance d'information sur les risques et du bilan Bénéfice/-risque</i> , RTD Civ. 2006 p. 325
4	JOURDAIN.P, Professeur à l'Université Panthéon Sorbonne (Paris I).	<i>L'obligation de vigilance des laboratoires pharmaceutiques entre prévention et précaution. A propos du distilbène.</i> Civ. 1re, 7 mars 2006. UCB Pharma, n° 04-16.179 ; UCB Pharma, n° 04-16.179. D. 2006.812. RTD Civ. 2006 p. 565
4	KESSOUS.R, Avocat général.	<i>Le tabagisme : responsabilité juridique et responsabilité morale.</i> Jurisprudence p. 2902, Recueil Dalloz.2003
4	KOSTER MC, VAN DEN OETELAAR AH.	European pharmacovigilance: an overview of pharmacovigilance inspections. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005 Oct;14(10):711-3. No abstract available. PMID: 16142691
4	LACHAUD.Y, Avocat au Barreau de Paris.	<i>La mise en œuvre de l'action en responsabilité civile médicale après la loi du 4 mars 2002.</i> Droit & Patrimoine - n°111 01-2003 ; 2003
4	LAMARQUE V ; PLETAN Y.	<i>Comment prévoir et évaluer les effets indésirables des médicaments ?, L'industriel du médicament face aux effets indésirables des médicaments</i> , Vol 65 - N° 5 - Septembre 2007 , p. 308 – 314., Elsevier Masson
4	LAMBERT-FAIVRE.Y, Professeur émérite à l'Université Jean Moulin, Lyon III.	La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé <i>III - L'indemnisation des accidents médicaux.</i> Chroniques p. 1367, Recueil Dalloz.2002
4	LAMBERT-FAIVRE.Y, Professeur émérite à l'Université Jean Moulin, Lyon III.	<i>La responsabilité médicale : la loi du 30 décembre modifiant la loi du 4 mars 2002.</i> Chroniques p. 361, Recueil

		Dalloz.2003
4	LAMBERT-FAIVRE.Y, Professeur émérite à l'Université Jean Moulin, Lyon III	La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. III - L'indemnisation des accidents médicaux. Chroniques p. 1367, Recueil Dalloz.2002
4	LAMBERT-FAIVRE.Y, Professeur émérite à l'Université Jean Moulin, Lyon III.	La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé III - L'indemnisation des accidents médicaux. Chroniques p. 1367, Recueil Dalloz.2002
4	LAMBERT-FAIVRE.Y, Professeur émérite à l'Université Jean Moulin, Lyon III.	La responsabilité médicale : la loi du 30 décembre modifiant la loi du 4 mars 2002. Chroniques p. 361, Recueil Dalloz.2003
4	LAMBERT-FAIVRE.Y, Professeur émérite à l'Université Jean Moulin, Lyon III.	La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. III - L'indemnisation des accidents médicaux. Chroniques p. 1367, Recueil Dalloz.2002
4	LARROUMET Christian	l'indemnisation de l'aléa thérapeutique, D.1999 p.33 : distinction aléa thérapeutique et accident médical ; responsabilité et indemnisation.
4	LAUDE.A.	La responsabilité des produits de santé. Chroniques p. 189, Recueil Dalloz.1999
4	LAUDE.A.	La responsabilité des produits de santé. Chroniques p. 189, Recueil Dalloz.1999
4	LE LOUËT H, LOUPI E, HARAMBURU F; ROUND	Which pharmacovigilance for vaccines? Therapie. Table No 3, Giens XXII., 2007 May-Jun;62(3):241-7. Epub 2007 Sep 6. Review. English, French. PMID: 17803893
4	LEDRANS.M, Responsable du département Santé Environnement à l'Institut de veille sanitaire.	Relations entre environnement et santé : quelques aspects méthodologiques. Bulletin du droit de l'Environnement Industriel - n°5 ;

		2003
4	LEDUC.F, Professeur à l'Université François Rabelais de Tours.	<i>Causalité civile et imputation.</i> Revue Droit Civil - n°40 Supplément 07-2007 ;
4	LINDQUIST M	<i>The need for definitions in pharmacovigilance.</i> Drug Saf 2007 ;30(10):825-30, PMID:17867720
4	LINDQUIST M	Data quality management in pharmacovigilance. Drug Saf. 2004;27(12):857-70. Review. PMID: 15366974
4	LINDQUIST M	<i>From association to alert--a revised approach to international signal analysis.</i> <i>Pharmacoepidemiol</i> Drug Saf. 1999 Apr;8 Suppl 1:S15-25. PMID: 15073883
4	LINDQUIST M	<i>Reporting side-effects.</i> <i>Lancet.</i> 1992 Oct 24;340(8826):1043. No abstract available. PMID: 1357436
4	LONDONC	<i>Santé et environnement : des approches complémentaires ?</i> , LPA, mars 2001, p.4
4	MAISTRELLO M, MORGUTTI M, ROSSIGNOLI A, POSCA M.	A selective guide to pharmacovigilance resources on the Internet. <i>Pharmacoepidemiol</i> Drug Saf. 1998 May;7(3):183-8. No abstract available. PMID: 15073996
4	MARCHAND.C, Avocate au barreau de Lille.	<i>Le privilège de la douleur. (la procédure d'indemnisation amiable de la loi du 4 mars 2002)</i> Chroniques p. 2739, Recueil Dalloz.2002
4	MONTASTRUC JL, SOMMET A, LACROIX I, OLIVIER P, DURRIEU G, DAMASE-MICHEL C, LAPEYRE-MESTRE M, BAGHERI H.	Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. Joint Bone Spine. 2006 Dec;73(6):629-32. Epub 2006 Oct 12. Review. No abstract available. PMID: 17110152
4	NEYRET Laurent	<i>nouvel enjeu du contentieux du vaccin contre l'hépatite B</i> , D.2006 p1273 : lien de causalité

		vaccination-maladie de la victime, caractérisation de la déféctuosité, et exonération
4	NEYRET.L, Chargé d'enseignement en Droit Privé à l'Université d'Orléans.	<i>Vaccination contre l'hépatite B : fin du débat judiciaire ?</i> Chroniques p. 2579, Recueil Dalloz.2003
4	PEACHEY J	<i>From pharmacovigilance to pharmacoperformance.</i> Drug Saf. 2002;25(6):399-405. PMID: 12071776
4	PENNEAU.J.	<i>Le médecin n'est tenu que d'une obligation de moyens même lorsqu'il procède à la pose d'un appareil sur la personne du patient.</i> Sommaires commentés p. 600, Recueil Dalloz.2004
4	PENNEAU.J.	<i>Les accidents médicaux antérieurs au 15 septembre 2001 n'entrent pas dans le champ d'application de la loi du 4 mars 2002.</i> Sommaires commentés p. 597, Recueil Dalloz.2004
4	PHILOPOULOS Dimitri	<i>la réparation des risques sanitaires au titre de la solidarité nationale mise à l'épreuve devant le juge</i> (CA Paris, D.2005 p1012 distinction effets secondaires et effets indésirables
4	PIERRE.Ph Professeur à l'Université de Rennes 1, Directeur adjoint de l'Institut de l'Ouest : Droit et Europe (FRE CNRS 2785), Codirecteur scientifique du Lamy Droit de la responsabilité.	<i>Les présomptions relatives à la causalité.</i> Revue Droit Civil - n°40 Supplément 07-2007 ; 2007
4	PIERRE.Ph, Professeur à l'Université de Rennes I, codirecteur scientifique du Lamy Droit de la responsabilité.	<i>La responsabilité médicale à l'aune de la "Loi Kouchner" : Esquisse d'un bilan d'étape.</i> Revue Droit Civil - n°35 Supplément 02-2007; 2007
4	PIGNARRE.G et BRUN. Ph.	<i>Sécurité des produits et responsabilité des fabricants de médicaments.</i> Jurisprudence p. 36, Recueil Dalloz.1999
4	PIRMOHAMED M, ATUAH KN, DODOO AN, WINSTANLEY P.	<i>Pharmacovigilance in developing countries.</i> BMJ. 2007 Sep 8;335(7618):462. No abstract available. PMID: 17823149

4	PRADEL.J, Professeur émérite de la Faculté de Droit de Poitiers.	<i>La Parque assistée par le Droit.</i> Apports de la loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, Chroniques p. 2106, Recueil Dalloz.2005
4	RADE.C, Professeur à l'université Montesquieu, Bordeaux IV.	<i>Plaidoyer en faveur d'une réforme de la responsabilité civile.</i> Chroniques p. 2247, Recueil Dalloz.2003
4	RAHMAN SZ, KHAN RA, GUPTA V, UDDIN M.	<i>Pharmacoenvironmentology--a component of pharmacovigilance.</i> <i>Environ Health.</i> 2007 Jul 24;6:20. Review. PMID: 17650313
4	ROBERT J-A, Avocat à la Cour, Associé, et REGNIAULT.A, Avocat à la Cour, Cabinet Simmons & Simmons.	<i>Responsabilité du fait des produits : premières réponses, nouvelles questions.</i> Revue Lamy Droit Civil - n°6, 06-2004 ; 2004
4	ROBERT J-A, Avocat à la Cour, Associé, et REGNIAULT.A, Avocat à la Cour, Cabinet Simmons & Simmons.	<i>Responsabilité du fait des produits : les derniers arrêts de la Cour de cassation.</i> Revue Droit Civil - n°27 05-2006 ; 2006
4	ROBERT J-A, Avocat à la Cour, Associé, et REGNIAULT.A, Avocat à la Cour, Cabinet Simmons & Simmons.	<i>La traçabilité des médicaments.</i> Revue Lamy Droit et Logistique- n°5,11-2005 ; 2005
4	ROBERT.J-A et REGNIAULT.A Avocats à la cour - Simmons & Simmons	<i>Les effets indésirables des médicaments : information et responsabilités.</i> Chroniques p. 510, Recueil Dalloz.2004
4	ROBERT.J-A et REGNIAULT.A, Avocats à la cour - Simmons & Simmons.	<i>Les effets indésirables des médicaments : information et responsabilités.</i> Chroniques p. 510, Recueil Dalloz.2004
4	ROBERT.J-A et REGNIAULT.A, Avocats à la cour - Simmons & Simmons.	<i>Les effets indésirables des médicaments : information et responsabilités.</i> <i>Chroniques p. 510, Recueil Dalloz.2004</i>
4	ROBERT.J-A et REGNIAULT.A, Avocats à la cour - Simmons & Simmons.	<i>Les effets indésirables des médicaments : information et responsabilités.</i> Chroniques p. 510, Recueil Dalloz.2004
4	SAINT-JOURS.Y, Professeur émérite à l'Université de Perpignan.	<i>Handicap congénital - Erreur de diagnostic prénatal - Risque thérapeutique sous-jacent.</i> <i>(à propos de l'arrêt « P... » du 17 novembre 2000)</i>

		Chroniques p. 1263, Recueil Dalloz.2001
4	SERINET.Y-M, Agrégé des facultés de droit, Professeur à l'Université de Cergy-Pontoise et MISLAWSKI.R, Docteur en médecine, ATER à l'Université de Cergy-Pontoise.	<i>Vaccination contre l'hépatite B : les conditions de la responsabilité du fait des produits défectueux.</i> Jurisprudence p. 898, Recueil Dalloz.2004
4	SERVERIN.E, Directeur de Recherche au CNRS, IRERP, UMR 7029, Paris 10 Nanterre.	<i>Réparer ou punir ? L'interruption accidentelle de grossesse devant la Cour européenne des droits de l'homme.</i> Chroniques p. 2801, Recueil Dalloz.2004
4	SITBON G	<i>Revision of the European pharmaceutical legislation]</i> <i>Ann Pharm Fr.</i> 2004 May;62(3):201-6. French. PMID: 15243354
4	SOROSTE.A, Ingénieur ENSIA, Rédacteur en Chef.	<i>Les allégations nutritionnelles et de santé : les dispositions du règlement communautaire.</i> Règl. CE n° 1924/2006, 20 déc. 2006, rect. JOUE 18 janv. 2007, n° L 12 Option Qualité - 2007 - n°257 02-2007
4	STORCK. J-P.	<i>La responsabilité des établissements de préparation, de vente ou de distribution en gros de médicaments envers les patients doit être recherchée sur le fondement délictuel.</i> Sommaires commentés p. 255, Recueil Dalloz.1995
4	SZARFMAN A, TONNING JM, DORAISWAMY PM.	<i>Pharmacovigilance in the 21st century: new systematic tools for an old problem.</i> Pharmacotherapy. 2004 Sep;24(9):1099-104. PMID: 15460169
4	TERRIER.E, Maître de Conférences à la Faculté de Droit de Grenoble, Centre européen d'études et de recherche Droit et Santé, Montpellier I.	<i>Responsabilité médicale : retours pour le futur.</i> Jurisprudence p. 2131, Recueil Dalloz.2005
4	THOUVENIN.D, Professeur à	<i>La portée d'un avis favorable de</i>

	l'Université Paris 7 - Denis Diderot.	CRCI. Jurisprudence p. 2364, Recueil Dalloz.2005 <i>Le lien entre un avis de la CRCI et la proposition d'indemnisation,</i> D.2006 p.2140
4	TISSIER MH, LEPAGNOL F.	Cosmetovigilance: a French pharmacovigilance system for cosmetics developed by the French health products safety agency. A proposal for the future] Therapie. 2002 May-Jun;57(3):273-82. French. PMID: 12422542
4	TREILLON.R, Professeur d'Économie à l'ENSIA-CEPAL.	Allégations en matière de nutrition et de santé : quelques réflexions sur l'évolution des aspects réglementaires. Codex Alimentarius : Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires, COM-2003-424-final, 16 juillet 2003, p. 38 Option Qualité - 2005 - n°236 03-2005
4	TRUCHET Didier	La loi du 4 mars 2002 et la prévention ; une double lecture, LPA19 juin 2002, p 43,
4	TUBERT-BITTER P, HARAMBURU F, BEGAUD B, CHASLERIE A, ABRAHAM E, HAGRY C.	Spontaneous reporting of adverse drug reactions: who reports and what? Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1998 Sep;7(5):323-9. PMID: 15073979
4	VAN GROOTHEEST AC, VAN PUIJENBROEK EP, DE JONG-VAN DEN BERG LT.	Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2002 Apr-May;11(3):205-10. PMID: 12051119
4	VAN GROOTHEEST K, OLSSON S, COUPER M, DE JONG-VAN DEN BERG L.	Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004 Jul;13(7):457-64. PMID: 15269929
4	VAN MANEN RP, FRAM D, DUMOUCHEL W.	Signal detection methodologies to support effective safety management. Expert Opin Drug Saf. 2007

		Jul;6(4):451-64. Review. PMID: 17688389
4	VIALLA.F, Directeur du Centre européen d'études et de recherche Droit et Santé, Faculté de Droit de Montpellier.	<i>Droits des malades en fin de vie.</i> Chroniques p. 1797, Recueil Dalloz.2005
4	VINEY.G, Professeur à l'Université de Paris I (Panthéon Sorbonne).	<i>L'indemnisation des risques sanitaires résultant du fonctionnement du système de santé.</i> Revue Lamy Droit des affaires - n°53 10-2002 ; 2002
4	VINEY.G, Professeur émérite à l'Université Panthéon Sorbonne (Paris I).	<i>Conclusion prospective.</i> Revue Droit Civil - n°40 Supplément 07-2007; 2007 LIEN DE CAUSALITÉ, ANALYSE COMPARATIVE
	RAPPORTS	
5	BRICQ Nicole, Sénatrice	Rapport d'information n° 355 (2006-2007) fait au nom de la commission des Finances, du contrôle budgétaire et des comptes économiques de la Nation (1) sur le dispositif des agences en matière de sécurité sanitaire déposé le 27 juin 2007
5	CARREZ Gilles, Député	<i>Projet de loi de finances pour 2007</i> , n° 3341, AN, 12 octobre 2006
5	DE VILLEPIN Dominique, Député	<i>Projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament</i> , AN, 3 mai 2006
5	DELANEAU Jean, Sénateur	<i>Rapport sur la sécurité sanitaire après la loi du 1^{er} juillet 1998, état des lieux et perspectives en France et en Europe</i> , Sénat, n°445
5	Direction DRESS Mission de la recherche, MIRE	<i>Etudes et résultats les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé.</i> n° 398, mai 2005.
5	DOOR Jean Pierre, Député	<i>relative à la responsabilité civile médicale</i> , 11 décembre 2002, AN n°464
5	DUBERNARD Jean Michel, Député	<i>Projet de loi relatif à la politique de santé publique</i> , n° 877, AN, 25 septembre 2002
5	FAGNIEZ Pierre-Louis, Député	<i>relatif à la bioéthique</i> , AN, 1 ^{er} avril 2003,
5	GALLEZ Cécile, Députée	<i>Projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit</i>

		<i>communautaire dans le domaine du médicament</i> , n° 3062, AN, 28 juin 2006
5	GENISSON Catherine, Députée	<i>loi de finances pour 2007</i> , AN, n° 3341
5	GOUTEYRON Adrien, sénateur	Rapport d'information sur le <i>contrôle portant sur l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)</i> , AN, n° 409, 16 juillet 2003
5	HERMANGE Marie-Thérèse, PAYET Anne-Marie	<i>Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments</i> , Sénat, n° 382, 8 juin 2006,
5	ROLLAND Jean Maire	<i>Loi de financement de la sécurité sociale pour 2007</i> AN, n° 3362
5	SAUNIER Claude, député	<i>Rapport sur l'application de la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme</i> , n° 2108, AN, 18 février 2005
5	WARSMANN Jean-Luc, Député	<i>Proposition de loi visant à améliorer la prise en charge des victimes d'accidents médicaux</i> , 2863, AN, 8 février 2006,

TABLE DES MATIERES

«EVENEMENTS INDESIRABLES » LIES AUX PRODUITS DE SANTE

RESUME	7
INTRODUCTION	9
TITRE PRELIMINAIRE METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE	13
CHAPITRE I PROBLEMATIQUE DE LA RECHERCHE	13
SECTION I LE CONTEXTE DE L'ETUDE.....	13
SECTION II LES OBJECTIFS POURSUIVIS.....	13
CHAPITRE II METODOLOGIE DE LA RECHERCHE	14
SECTION I LA PHASE D'ANALYSE TEXTUELLE	14
PARA I L'ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	14
PARA II L'ANALYSE LEGISLATIVE ET JURISPRUDENTIELLE.....	14
I Recherche sur l'expression évènements indésirables et sur les notions voisines	15
1) Constitution de la liste.....	16
2) Recherche des occurrences.....	16
II Recherche sur la terminologie liée à l'imputabilité et à la causalité.....	17
III Recherche sur l'organisation et le fonctionnement des circuits de vigilance.....	17
SECTION II LA PHASE EXPLORATOIRE	18
PARA I L'ELABORATION ET LE TEST DES QUESTIONNAIRES	18
PARA II LE RECUEIL DES DONNEES PAR DES ENTRETIENS	19
SECTION III LA PHASE D'INTERPRETATION DES DONNEES	19
PARTIE I IDENTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES :	22
TITRE I IDENTIFICATION DES « EVENEMENTS INDESIRABLES » EN DROIT POSITIF.....	22
CHAPITRE I RECHERHCE DES EVENEMENTS INDESIRABLES.....	22
SECTION I RECHERCHE DANS LES TEXTES	22
PARA I RECHERCHE EN DROIT COMMUNAUTAIRE	23
PARA II RECHERCHE EN DROIT INTERNE :	23
I Dispositions relatives à la biovigilance	24
II Dispositions relatives à la vigilance : pharmacovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance.....	24
III Dispositions relatives aux recherches biomédicales.....	25
IV Mesures visant la publicité ou l'AMM du produit.....	26
SECTION II RECHERCHE JURISPRUDENTIELLE.....	26
PARA I RECHERCHE EN DROIT COMMUNAUTAIRE	26
PARA II RECHERCHE EN DROIT INTERNE.....	27
CONCLUSION SUR LES « EVENEMENTS INDESIRABLES »	27
CHAPITRE II COMPARAISONS DES EVENEMENTS INDESIRABLES AVEC DES NOTIONS VOISINES	28
SECTION I EFFETS INDESIRABLES.....	28
PARA I RECHERCHE DANS LES TEXTES	29
I Recherche en droit communautaire	29
1) Définition des « effets indésirables »	29
2) Sous catégories.....	29
3) Variation de la terminologie selon l'objectif poursuivi	30
4) Variation de la terminologie selon le produit.....	31
II Recherche en droit interne	32
1) Définitions.....	32
2) Sous catégories	33
3) Variation de la terminologie selon l'objectif poursuivi	34
4) Variation de la terminologie selon le produit.....	34
PARA II RECHERCHE DANS LA JURISPRUDENCE	34

I Recherche en droit communautaire.....	34
II Recherche en droit interne.....	34
CONCLUSION SUR LES « EFFETS INDESIRABLES ».....	35
SECTION II EFFETS SECONDAIRES.....	36
PARA I RECHERCHE DANS LES TEXTES.....	36
I Recherche en droit communautaire.....	36
II Recherche en droit interne.....	37
PARA II RECHERCHE JURISPRUDENTIELLE.....	37
I Recherche en droit communautaire.....	37
II Recherche en droit interne.....	38
1) Concernant les procédures de vigilance :.....	38
2) Concernant les actions en responsabilité contre les professionnels de santé :.....	38
SECTION III AUTRES CATEGORIES D'« EFFETS ».....	40
PARA I EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS.....	40
I Recherche en droit communautaire.....	40
II Recherche en droit interne.....	41
PARA II EFFET NEGATIF.....	41
I Recherche en droit communautaire.....	41
II Recherche en droit interne.....	41
PARA III EFFET NOCIF.....	42
I Recherche en droit communautaire.....	42
II Recherche en droit interne.....	42
PARA IV EFFET TOXIQUE.....	43
I Recherche en droit communautaire.....	43
II Recherche en droit interne.....	44
SECTION IV RISQUES INDESIRABLES.....	44
PARA I RECHERCHE DANS LES TEXTES.....	44
I Recherche en droit communautaire.....	44
II Recherche en droit interne.....	45
PARA II RECHERCHE DANS LA JURISPRUDENCE.....	45
I Recherche en droit communautaire.....	45
II Recherche en droit interne.....	45
SECTION V AUTRES EXPRESSIONS.....	46
PARA I EXPRESSIONS ASSOCIEES AUX EFFETS INDESIRABLES.....	46
I Recherche en droit communautaire.....	47
II Recherche en droit interne.....	47
CONCLUSION :.....	48
PARA II EXPRESSIONS ASSOCIEES AUX « EVENEMENTS INDESIRABLES ».....	49
I Recherche en droit communautaire.....	49
II Recherche en droit interne.....	49
CHAPITRE III CLASSIFICATION DES «EVENEMENTS INDESIRABLES » PAR CATEGORIE DE PRODUITS DE SANTE.....	50
SECTION I CLASSIFICATION DES EXPRESSIONS UTILISEES POUR LE SIGNALEMENT D'UNE MANIFESTATION INDESIRABLE LIEE AUX PRODUITS.....	50
PARA I LES PRODUITS POUR LESQUELS LE DECLENCHEMENT DES VIGILANCES EST FONDE SUR LES « EFFETS INDESIRABLES ».....	51
PARA II LES PRODUITS POUR LESQUELS LE DECLENCHEMENT DES VIGILANCES EST FONDE SUR LES « EVENEMENTS INDESIRABLES ».....	52
SECTION II CLASSIFICATION DES EXPRESSIONS UTILISEES POUR LA QUALIFICATION DE LA DANGEROUSITE DES EFFETS LIES AUX PRODUITS.....	52
CONCLUSION.....	53
TITRE II APPROCHE PRATIQUE DE L'UTILISATION DE L'EXPRESSION «EVENEMENT INDESIRABLE » ET DES EXPRESSIONS VOISINES.....	53

CHAPITRE I UTILISATION DES EXPRESSIONS DANS LE CADRE DES PRATIQUES MEDICALES	54
SECTION I FREQUENCE D'UTILISATION DES TERMES	54
PARA I UTILISATION DE L'EXPRESSION « EVENEMENT INDESIRABLE »	54
PARA II UTILISATION DE L'EXPRESSION « EFFETS INDESIRABLES » ET DES EXPRESSIONS VOISINES ET ASSOCIEES	55
SECTION II DOMAINE D'UTILISATION DES TERMES	56
PARA I DISTINCTION ENTRE « EVENEMENT INDESIRABLE » ET « EFFET INDESIRABLE » FONDEE SUR LA CAUSE DE LA MANIFESTATION INDESIRABLE	56
PARA II DISTINCTION ENTRE EVENEMENTS INDESIRABLES ET LES AUTRES TERMES FONDEE SUR L'OBJECTIF DU SIGNALEMENT	57
I Concernant la gestion des risques	57
II Concernant la procédure d'accréditation	58
III Concernant les procédures de vigilances sanitaires	60
CHAPITRE II UTILISATION DES EXPRESSIONS DANS LE CADRE DES PRODUITS DE SANTE	61
SECTION I UTILISATION DE L'EXPRESSION « EFFET INDESIRABLE »	61
SECTION II UTILISATION DES EXPRESSIONS VOISINES, ASSOCIEES, ET SOUS CATEGORIES	61
PARA I LES EXPRESSIONS RETENUES PAR LA PRATIQUE	61
PARA II LES EXPRESSIONS ECARTEES PAR LA PRATIQUE	62
CONCLUSION :	64
CONCLUSION DE LA PARTIE I	64
PARTIE II L'ORGANISATION DES CIRCUITS DES VIGILANCES	66
TITRE I ETAT DES LIEUX DU SYSTEME FRANÇAIS DE VIGILANCE	67
CHAPITRE I ETUDE EN DROIT POSITIF : UN SYSTEME COMPLEXE	67
Constat :	67
SECTION I LE ROLE DES INSTITUTIONS EN CHARGE DE LA VIGILANCE DES PRATIQUES MEDICALES ET DES PRODUITS DE SANTE	68
PARA I LES ORGANISMES EN CHARGE DE LA VIGILANCE ET LEUR POUVOIR	68
I L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)	69
1) Les sources	70
2) Organisation du système:	70
3) Remarques	71
II L'Agence française de sécurité des aliments (Afssa)	73
1) Les Sources	73
2) Organisation du système:	74
3) Remarques :	76
III L'Agence française de sécurité de l'environnement et du travail (Afsset):	76
1) Les sources :	77
2) Organisation du système:	77
3) Remarques:	78
IV L'Agence de la biomédecine (ABM)	78
1) Les sources :	79
2) Organisation du système:	79
3) Remarques:	80
V L'établissement français du sang (EFS) :	80
1) Les sources :	81
2) Organisation du système :	81
3) Remarques:	82
VI La Direction Générale de la Santé (DGS)	82
1) Les sources :	83
2) Organisation du système :	83

3) Remarques.....	84
VI L'institut de Veille Sanitaire (InVs).....	85
1) Les sources :.....	85
2) Organisation du système:.....	85
3) Remarques:.....	86
VII La Haute Autorité de Santé (HAS).....	87
1) Les sources.....	87
2) Organisation du système :.....	87
3) Remarques.....	90
PARA II LES ORGANISMES INTERVENANT INDIRECTEMENT DANS LE SYSTEME DE VIGILANCE.....	91
I Le Comité National de Santé Publique (CNSP).....	91
1) Les sources.....	91
2) Organisation du système.....	91
3) Remarques.....	93
II L'Institut National de protection de la Santé (INPES).....	93
1) Les sources.....	93
2) Organisation du système.....	93
3) Remarques.....	94
III L'Office National d'Indemnisation des Accidents médicaux et infections nosocomiales (ONIAM).....	94
1) Les sources.....	94
2) Organisation du système.....	94
3) Remarques.....	95
IV La Direction de l'Hospitalisation et des Soins (DHOS):.....	95
1) Les sources.....	96
2) Organisation du système.....	96
3) Remarques.....	96
Conclusion :.....	97
SECTION II LES DIFFICULTES DE MISE EN ŒUVRE DES VIGILANCES.....	97
PARA I MULTIPLICITE DES CIRCUITS DE SIGNALEMENT.....	97
I Cumul des procédures relatives aux pratiques médicales et aux produits de santé.....	98
II Cumul des procédures relatives aux produits de santé.....	99
PARA II L'IMPRECISION DES NOTIONS DE GESTION DES RISQUES, VEILLE SANITAIRE, VIGILANCE....	100
I Concernant la personne chargée du signalement.....	100
II Concernant l'objet du signalement.....	101
III Concernant les critères de déclenchement de la procédure.....	102
PARA III FAIBLE TRANSVERSALITE DES INFORMATIONS ENTRE LES SYSTEMES DE VIGILANCE.....	102
CHAPITRE II LES RESULTATS D'ENQUETES.....	103
SECTION I LES RESULTATS GENERAUX.....	103
PARA I LES CONSTATS.....	104
I L'identité des professionnels déclarants.....	104
II Le risque de sous notification.....	105
1) La sous notification volontaire.....	106
2) La sous notification involontaire.....	106
III La méconnaissance du système de vigilance.....	107
PARA II LES CAUSES.....	107
I L'absence de glossaire.....	107
II La difficile coordination des vigilances.....	108
1) En ce qui concerne les déclarants.....	108
2) En ce qui concerne les autorités.....	109
III La réticence des acteurs (risques –responsabilité) et la définition de l'imputabilité.....	110
SECTION II LES RESULTATS SPECIFIQUES.....	111

SOUS SECTION I LES PROCEDURES DE VIGILANCE LIEES AUX PRODUITS DE SANTE	111
PARA I LA PHARMACOVIGILANCE	111
I Résultats auprès de l' Afssaps	116
1) Les constats	116
2) Les causes	122
II Résultats d'enquêtes effectuées auprès des CRPV	123
PARA II LA BIOVIGILANCE	131
I Les constats	131
1) Les sources	131
2) Les modalités de signalement et de déclaration	132
3) Le contenu de la déclaration	135
II Remarques	136
PARA III L'HEMOVIGILANCE	137
I Les constats	138
1) Les sources	138
2) Organisation du système	138
II Remarques	142
PARA IV LA MATERIOVIGILANCE	143
I Les constats	144
1) Les sources	144
2) Organisation du système	144
II Remarques	147
PARA V LA REACTOVIGILANCE	147
I Les constats	147
1) Les sources	148
2) Organisation du système	148
II Remarques	150
PARA VI LA COSMETOVIGILANCE	151
I Les constats	152
1) Les sources	152
2) Organisation du système	152
II Remarques	157
PARA VII LA PHARMACODEPENDANCE	160
I Les constats	160
1) Les sources	160
2) Organisation du système	161
II Remarques	167
PARA VIII LES ESSAIS CLINIQUES	168
I Les constats	168
1) Les sources	168
II Remarques	172
PARA IX GESTION DES RISQUES	172
1) Les sources	173
2) Organisation du système	173
II Remarques	174
CONCLUSION	175
SOUS-SECTION II LES PROCEDURES RELATIVES AUX PRATIQUES PROFESSIONNELLES	175
PARA I L'ACCREDITATION	177
1) Les sources	177
II) Organisation du système	178
II Remarques	183
PARA II EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES	185

I les constats.....	185
1) Les sources	185
2) Organisation du système	186
II Remarques.....	186
CONCLUSION	186
TITRE II PERPECTIVES	187
CHAPITRE I LA REORGANISATION DU SYSTEME DE VIGILANCE.....	188
SECTION I L'ELABORATION D'UN GLOSSAIRE UNIQUE	188
PARA I LE REPERAGE DES DISTINCTIONS ENTRE VIGILANCES : EXEMPLE DE LA DISTINCTION ENTRE L'IMPUTABILITE ET CAUSALITE.....	188
PARA II LA COORDINATION DES DEFINITIONS PAR LES ACTEURS	189
SECTION II Élaboration d'un système unique de signalement et de recueil des déclarations.....	190
PARA I L'ORGANISATION DU GUICHET UNIQUE.....	191
I Le statut juridique.....	191
II Le champ de compétence.....	191
PARA II LE FONCTIONNEMENT DU GUICHET UNIQUE	193
I Dans ses relations avec les signalants	193
II Dans son rôle de déclarant	193
SECTION III MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DE COORDINATION DES VIGILANCES	194
PARA I LA DETERMINATION DE L'ORGANE DE COORDINATION	195
I Les organismes non retenus	196
II L'organisme retenu : Le Comité National de Santé Publique	197
PARA II LE FONCTIONNEMENT DU SYSTEME DE COORDINATION	197
CHAPITRE II DEVELOPPEMENT DE LA FORMATION	198
SECTION I DEVELOPPER LA FORMATION SUR L'ORGANISATION DU SYSTEME DE SANTE	199
PARA I FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE, INFORMATION DU PATIENT ET DE L'USAGER. 199	
I L'information grand public	199
II L'information professionnelle	200
PARA II FORMATION DES EXPERTS	203
I La formation des experts	203
PARA III FORMATION DES JURISTES.....	205
SECTION II DEVELOPPER LA FORMATION DES ACTEURS SUR LEUR RESPONSABILITE PERSONNELLE	205
PARA I ACTEURS QUI INFORMENT	207
PARA II ACTEURS QUI ANALYSENT.....	207
CONCLUSION	211

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

1) LISTE DES TERMES – ETUDE TEXTUELLE

- Liste des termes Conseil d'Etat
- Liste des termes Cour de Cassation
- Liste des termes Cour de Justice des Communautés

2) EXEMPLE D'ETUDE TERMINOLOGIQUE : terme mésusage

3) LISTE DE TERMES – ENQUETES PRATIQUES

4) QUESTIONNAIRES

- questionnaire CRPV
- questionnaire Afssapspharmacovigilance
- questionnaire établissement de santé
- questionnaire HAS
- questionnaire laboratoire

5) SCHEMA D'ORGANISATION DE L'AFSSAPS

6) SCHEMA DE COORDINATION DES VIGILANCES

7) TABLEAU DES COMPETENCES DE L'AFSSAPS

8) TABLEAU DES ORGANISMES DE TUTELLE

9) TABLEAU DES AGENCES COMMUNAUTAIRES DE SECURITE SANITAIRE

10) SCHEMA D'ORGANISATION DES AGENCES DE SECURITE SANITAIRE

11) FICHES DE SIGNALEMENT

- pharmacovigilance
- matériovigilance
- réactovigilance
- hémovigilance
- biovigilance
- cosmétovigilance
- pharmacodépendance
- essais cliniques

12) GLOSSAIRES

- glossaire des définitions légales
- glossaire général

13) TABLEAU DU CIRCUIT DE SIGNALEMENT DES EVENEMENTS INDESIRABLES LIES AUX PRODUITS DE SANTE

14) TABLEAU DES STATISTIQUES

ANNEXE 1 : LISTE DES TERMES – ETUDE TEXTUELLE

Liste des termes (recherche textuelle)

- **Recherche : au singulier et au pluriel.**
(Sans utiliser la gestion automatique des singuliers et pluriels).
Base de données : indiquer la base de données utilisée.
- **Résultats :** indiquer le nombre total de résultats obtenus + nombre de résultats pertinents
Imprimer la liste de résultats
- **Fiche : une fiche par expression :** voir modèle
Si de nouvelles expressions apparaissent, elles doivent être mentionnées dans la rubrique remarque de la fiche.
- **Date :** date de la recherche.

Recherche sur Légifrance
Jurisprudence administrative
Conseil d'Etat
Date 16 mars 2006

EXPRESSION	RESULTATS	Résultats pertinents
Accident médical	62	11
Accidents médicaux	23	
Affection iatrogène	0	
Affections iatrogènes	8	
Effet négatif	12	
Effets négatifs	29	1
Effet nocif	2	
Effets nocifs	16	1
Effet secondaire	28	3
Effets secondaires	31	30

Effet secondaire défavorable	0	
Effets secondaires défavorables	0	
Effet secondaire indésirable	0	
Effets secondaires indésirables	2	
Effet secondaire dangereux	0	
Effets secondaires dangereux	5	
Effet néfaste	2	
Effets néfastes	14	
Effet toxique	1	
Effets toxiques	4	
Effet indésirable	1	
Effets indésirables	40	38
Effet indésirable grave	0	
Effets indésirables graves	1	
Effet indésirable présumé	0	
Effets indésirables présumés	0	
Effet indésirable inattendu	0	
Effets indésirables inattendus	0	
Effet indésirable potentiel	0	
Effets indésirables potentiels	0	
Effet non souhaité et gênant	0	
Effets non souhaités et gênants	0	

Evènement indésirable	0	
Evènements indésirables	0	
Incident	7218	
Incidents	3905	
Infection nosocomiale	40	
Infections nosocomiales	19	
Mésusage	3	
Mésusages	0	
Non effet	763	
Risque inconnu	1	
Risques inconnus	2	
Risque d'effet indésirable	0	
Risques d'effets indésirables	1	
Risque indésirable	0	
Risques indésirables	5	5
Risque d'incident	1	
Risques d'incidents	3	
Risque médical	34	
Risques médicaux	22	
Surdosage	9	
Surdosages	0	

Liste des termes (recherche textuelle)

- **Recherche : au singulier et au pluriel**
(Sans utiliser la gestion automatique des singuliers et pluriels)
- **Base de données :** indiquer la base de données utilisée **Légifrance**
- **Résultats :** indiquer le nombre total de résultats obtenus + nombre de résultats pertinents
Si besoin imprimer la liste de résultats
- **Fiche :** une fiche par expression voir modèle

Si de nouvelles expressions apparaissent, elles doivent être mentionnées dans la rubrique remarque de la fiche ;

- **Date :**

Recherche sur Légifrance

Jurisprudence judiciaire

Cour de Cassation

Date : 18 mars 2006

EXPRESSION	RESULTATS	Résultats pertinents
Accident médical	4	4
Accidents médicaux	7	7
Affection iatrogène	0	0
Affections iatrogènes	4	4
Effet négatif	15	1
Effets négatifs	7	1
Effet nocif	6	4
Effets nocifs	49	10
Effet secondaire	7	5
Effets secondaires	36	22
<i>Effet secondaire défavorable</i>	0	0
<i>Effets secondaires défavorables</i>	1	1
Effet secondaire indésirable	0	0
Effets secondaires indésirables	4	4
Effet secondaire dangereux	2	2

Effets secondaires dangereux	0	0
Effet néfaste	12	4
Effets néfastes	17	3
Effet toxique	4	4
Effets toxiques	6	3
Effet indésirable	2	1
Effets indésirables	15	13
Effet indésirable grave	0	0
Effets indésirables graves	0	0
Effet indésirable présumé	0	0
Effets indésirables présumés	0	0
Effet indésirable inattendu	0	0
Effets indésirables inattendus	0	0
Effet indésirable potentiel	0	0
Effets indésirables potentiels	0	0
Effet non souhaité et gênant	0	0
Effets non souhaités et gênants	0	0
Evènement indésirable	0	0
Evènements indésirables	0	0
Incident	15572	
Incidents	2442	
Infection nosocomiale	46	46
Infections nosocomiales	19	17
Mésusage	6	1
Mésusages	0	0
Non effet	1	0
Risque inconnu	2	1
Risques inconnus	0	0
Risque d'effet indésirable	0	0
Risques d'effets	1	1

indésirables		
Risque indésirable	0	0
Risques indésirables	0	0
Risque d'incident	1	0
Risques d'incidents	12	0
Risque médical :	4	4
Risques médicaux	2	2
Surdosage	16	12
Surdosages:	1	0

Liste des termes (recherche textuelle)

- **Recherche : au singulier et au pluriel**
(Sans utiliser la gestion automatique des singuliers et pluriels)
 - **Base de données :** indiquer la base de données utilisée
 - **Résultats :** indiquer le nombre total de résultats obtenus + nombre de résultats pertinents
Si besoin imprimer la liste de résultats
 - **Fiche :** une fiche par expression voir modèle
- Si de nouvelles expressions apparaissent, elles doivent être mentionnées dans la rubrique remarque de la fiche.

Recherche sur EUR lex

Textes communautaires français + anglais

CJCE

Date 23 février 2006

EXPRESSION	RESULTATS	Résultats pertinents
Accident médical	0	0
Accidents médicaux	2	2
Affection iatrogène	0	0
Affections iatrogènes	0	0
Effet négatif	548	
Effets négatifs	1512	
Effet nocif	477	
Effets nocifs	87	
Effet secondaire	56	
Effets secondaires	280	
<i>Effet secondaire défavorable</i>	0	
<i>Effets secondaires défavorables</i>	5	
Effet secondaire indésirable	2	
Effets secondaires indésirables	27	
Effet secondaire dangereux	0	
Effets secondaires dangereux	3	

Effet néfaste	124	
Effets néfastes	594	
Effet toxique	32	
Effets toxiques	123	
Effet indésirable	82	
Effets indésirables	261	
Effet indésirable grave	26	
Effets indésirables graves	43	
Effet indésirable présumé	8	
Effets indésirables présumés	25	
Effet indésirable inattendu	13	
Effets indésirables inattendus	15	
Effet indésirable potentiel	2	
Effets indésirables potentiels	6	
Effet non souhaité et gênant	0	0
Effets non souhaités et gênants	0	0
Evènement indésirable	6	4
Evénements indésirables	14	14
Incident	4654	
Incidents	893	
Infection nosocomiale	0	0
Infections nosocomiales	23	20
Mésusage	22	9
Mésusages	0	0
Non effet	1	1

Risque inconnu	4	3
Risques inconnus	3	3
Risque d'effet indésirable	5	
Risques d'effets indésirables	4	
Risque indésirable	0	0
Risques indésirables	0	0
Risque d'incident	1	0
Risques d'incidents	5	0
Risque médical :	1	1
Risques médicaux	4	4
Surdosage	32	28
Surdosages:	2	2

sources	faits	termes	Produits- pratiques- autres	Définition française	Contenu mobilisation
CE 6 février 2006	décision motivée par fiabilité variable du test + « par la volonté de mettre fin à un mésusage qui en est fait dans le dépistage de l'allergie consistant à le prescrire de façon non ciblée »	« mésusage »	acte de biologie médicale et utilisation d'un produit (test / allergie)	ici, mésusage constitué par prescription de façon non ciblée	nomenclature acte biologie médicale

Rec.	<p>associations anti-IVG demandent l'abrogation de l'arrêté exonérant le Lévonorgestrel de la réglementation des substances vénéneuses = rejet = dans moyen : « décret peut conduire à exonérer des produits qui, ..., présentent pour la santé des risques directs ou indirects en cas de mésusage ou dont les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale »</p>	risques directs ou indirects effets indésirables			substances vénéneuses l'expression n'apparaît que dans le mémoire en demande (en défense, v. même arrêt, effets indésirables)	Évènements indésirables liés aux produits de santé
CE 31 mars 1995	<p>arrêté / prescription médicaments à base Modafinil par carnets à souche = contestation labo = arrêté se fonde sur danger mésusage pour santé publique mais Labo : aucun effet secondaire notable, aucune accoutumance, affecte pas système nerveux + ministre indique pas en quoi mauvais usage présenterait un danger pour santé =</p>	mésusage effet secondaire notable mauvais usage	traitement (prescription) et produit (Modafinil)		appréciation danger santé publique pour prescription médicaments	Tableau jurisprudence

sources	faits	termes	pathologie	produit	définition	Contenu
<u>Chambre com., 11 février 2003</u> , n° pourvoi : 00-13242	Mésusage d'un véhicule de location permettant d'engager la responsabilité du locataire.	Mésusage				

Note

Le terme mésusage lors de la recherche fait ressortir 6 arrêts, cependant aucun n'est pertinent pour la recherche au sens où dans chacun de ces arrêts il est question de mésusage d'un objet : véhicule, mousquetons, appareil...

Base de recherche : Légifrance

Terme recherché : mésusage

Total des résultats : 3

Résultats pertinents : 3

Date de la recherche 21/03/06

Mésusage

<p>du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <i>Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0034 - 0057</i></p>		d'abus de médicaments	abuse of medicinal products	médicaments			contenu de la banque de données européenne de pharmacovigilanc
<p>Position commune (CE) n° 61/2003 du 29 septembre 2003 arrêtée par le Conseil, statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité instituant la Communauté européenne, en vue de l'adoption d'une directive du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <i>Journal officiel n° C 297 E du 09/12/2003 p. 0041 - 0071</i></p>		mésusage et d'abus de médicaments	Misuse and abuse of medicinal products	médicaments	non	non	Description du contenu de la banque de données européenne de pharmacovigilanc
<p>Conclusions de l'avocat général Jacobs présentées le 23 janvier 2003 CJCE C-223/01AFF</p>	Autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique -	mésusage	Misuse	médicament	Non	non	Référence dans les conclusions aux définitions données dans la directive 248

modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <i>Journal officiel n° C 075 E du 26/03/2002 p. 0216 - 0233</i>			products				européenne de pharmacovigilance
Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain <i>Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128</i>		mésusage et d'abus de médicaments	misuse and abuse of medicinal products	médicaments	non	non	Description du contenu de la banque de donnée européenne de pharmacovigilance
Conclusions de l'avocat général La Pergola présentées le 19 mai 1999 CJCE C-94/98Recueil de jurisprudence 1999 page I-08789 The Queen, ex parte Rhône-Poulenc Rorer Ltd et May & Baker Ltd	Médicaments - Autorisation de mise sur le marché - Importation parallèle	mésusage et d'abus grave de médicaments	misuse and serious abuse of medicinal products'	médicament	Non	non	Référence dans les conclusion aux définitions donnée dans la directive
Résolution sur le mandat du groupe de conseillers pour l'éthique de la biotechnologie de la Commission européenne <i>Journal officiel n° C</i>		mésusage	Misuse	BIOTECHNOLOGIE	Non	non	Protection des données biotechniques contre le mauvais usage qui pourrait en être fait 251

Directive 93/40/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives 81/851/CEE et 81/852/CEE concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux médicaments vétérinaires <i>Journal officiel n° L 214 du 24/08/1993 p. 0031 – 0039</i>		mésusage et d'abus grave de médicaments vétérinaires	misuse and serious abuse of veterinary medicinal products	Médicaments vétérinaires	non	non	Description du contenu de la banque de donnée européenne de pharmacovigilanc
Directive 93/39/CEE du Conseil du 14 juin 1993 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant les médicaments		mésusage et d'abus de médicaments	misuse and abuse of medicinal products	médicaments	non	non	Description du contenu de la banque de donnée européenne de pharmacovigilanc

30 RESULTATS

Sur EUR lex 9 résultats pertinents

ANNEXE 3 LISTE DE TERMES – ENQUETES PRATIQUES

TERMES	UTILISEZ- VOUS CE TERME:		
	Jamais/ exceptionnellement/ parfois/ très souvent	5	souvent/ 10
Accident médical			
Affection iatrogène			
Effet négatif			
Effet nocif			
Effet secondaire			
Effet secondaire défavorable			
Effet secondaire indésirable			
Effet secondaire dangereux			
Effet néfaste			
Effet toxique			
Effet(s) indésirable(s)			
Effet(s) indésirable(s) grave			
Effet(s) indésirable(s) présumé			
Effet(s) indésirable(s) inattendu			
Effet(s) indésirable(s) potentiel			
Effet non souhaité et gênant			

Évènement (s) indésirable (s)	
Évènement(s) porteur de risques médicaux	
Incident	
Mésusage	
Risque inconnu	
Risque d'effet indésirable	
Risque d'incident	
Surdosage	

ANNEXE : FREQUENCE DES TERMES UTILISES

TERMES ET EXPRESSIONS UTILISES EN PRATIQUE

Enquêtes sur l'emploi des expressions effectuées à partir du tableau des termes.

Ces tableaux ont été présentés aux professionnels et acteurs de santé en vue de relever les fréquences d'emploi des termes et éventuellement de recueillir les définitions retenues pour chacun des termes.

Les enquêtes ont été diligentées auprès de l'Afssaps, de tous les CRPV, de la HAS, de l'Agence Régionale d'Hospitalisation Rhône Alpes, du Conseil de l'Ordre des Médecins de la Loire, des établissements de santé publics et privés et entreprises de santé mentionnés dans la recherche.

Afssaps : (9 enquêtes)

- Service des affaires juridiques et européennes
- Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
- Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques et des produits biologiques
- Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides
- Service de coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique (CIVRASPO)
- Département de la surveillance des risques, du bon usage et de l'information sur les médicaments
 - Unité pharmacovigilance
 - Unité des stupéfiants et psychotropes
- Département de l'évaluation des produits biologiques
 - Unité hémovigilance
 - Cellule biovigilance et vigilance portant sur les PTA

CRPV (31 enquêtes)

HAS (3 enquêtes)

- service juridique
- direction de l'accréditation
- direction de l'évaluation des pratiques professionnelles

ARHRA (2 enquêtes)

- direction de l'ARHRA
- -service en charge de la relation avec les établissements de santé

Etablissements de santé (10 enquêtes complètes)

Chu de Saint Etienne (2 enquêtes)

ICL Saint Etienne

HCL Lyon

Chpl (centre hospitalier de la loire) Saint Etienne

Clinique du Parc Saint Etienne

Clinique Mutualiste Saint Etienne

Clinique Pasteur Lyon

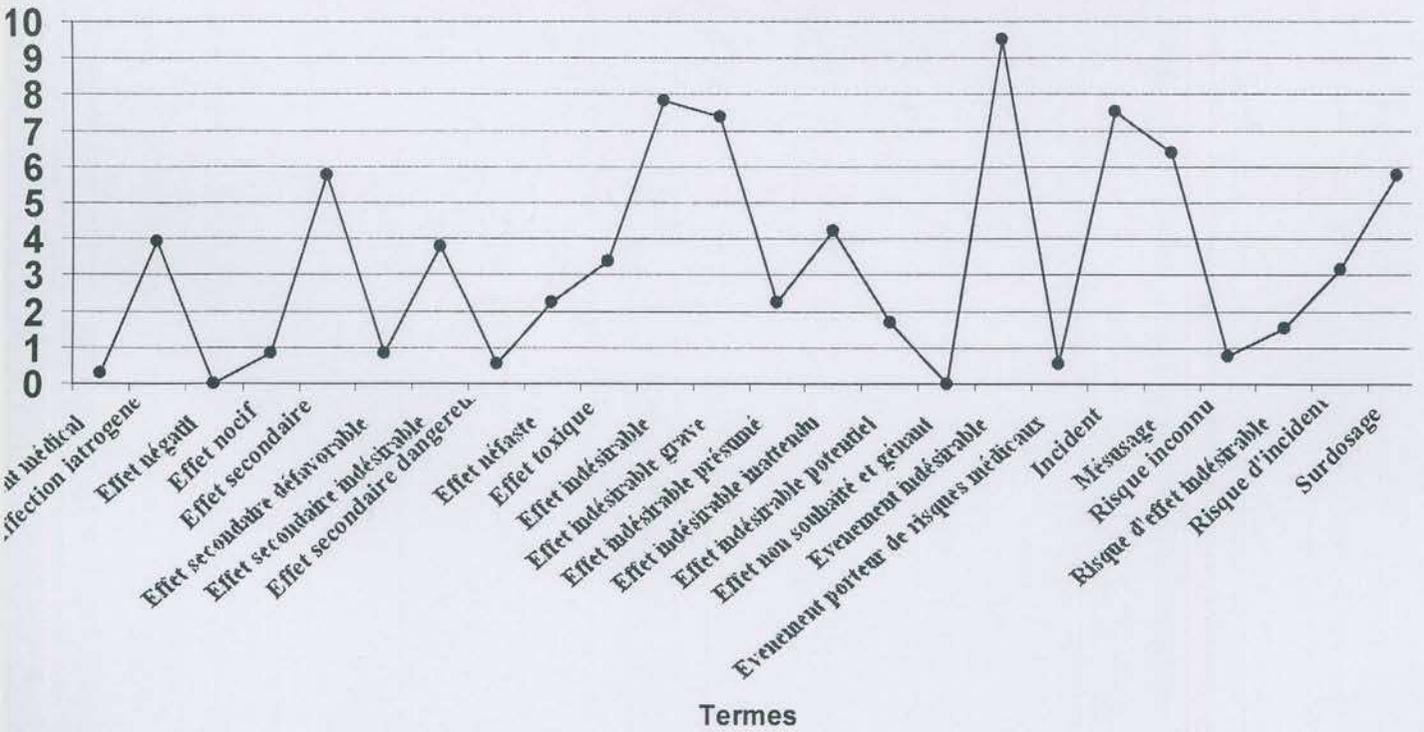
Clinique Montplaisir Lyon

Clinique Champ Fleuri Lyon

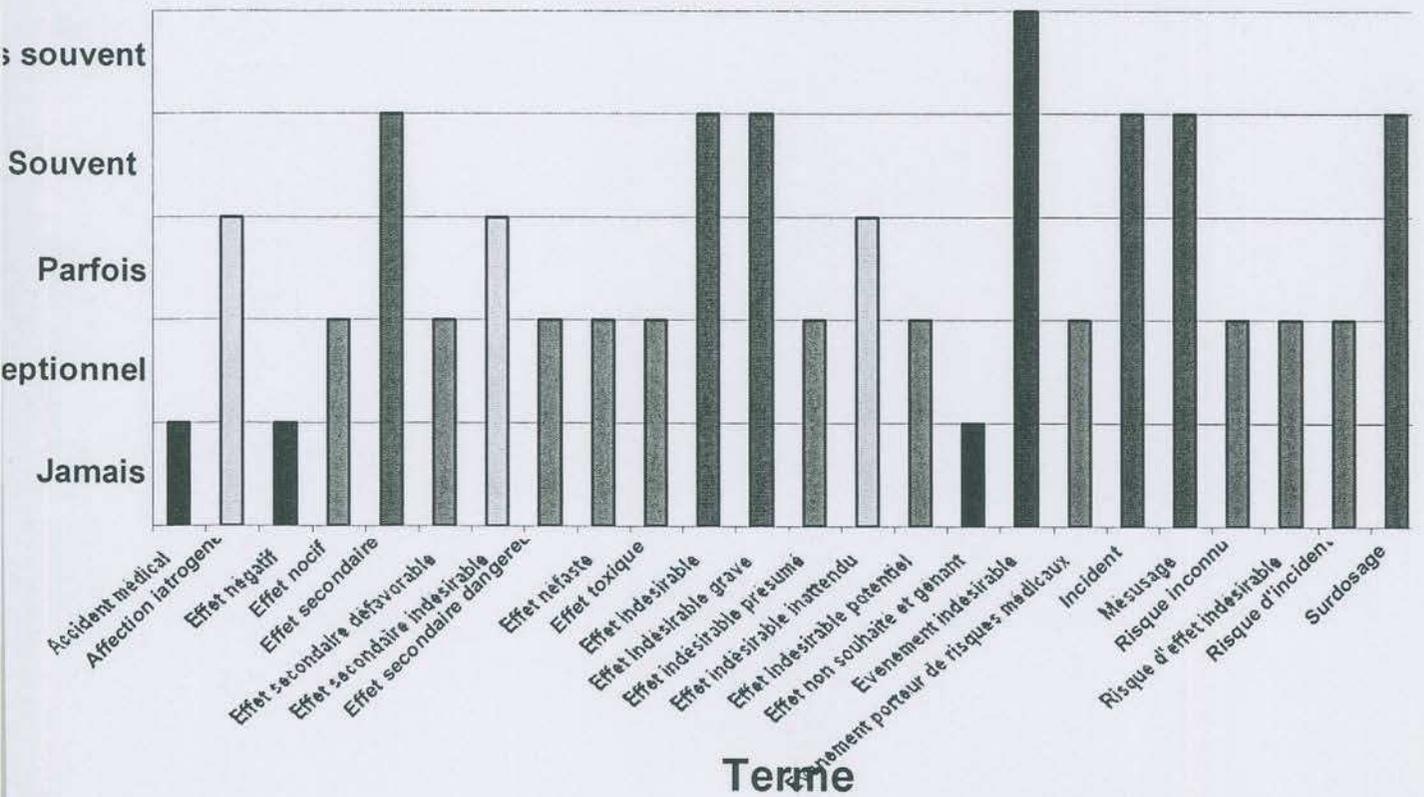
Clinique de la sauvegarde Lyon,

Une réunion avec un groupe de responsables qualités représentant l'ensemble des établissements privés de la région Rhône Alpes a été mise en place (sur 96 établissements convoqués 40 personnes ont participé à la réunion et répondu au questionnaire sur les termes) ,

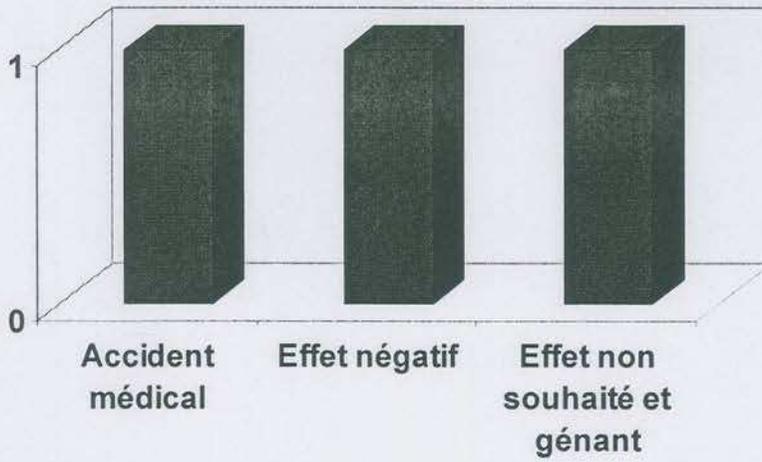
Fréquences des termes utilisés



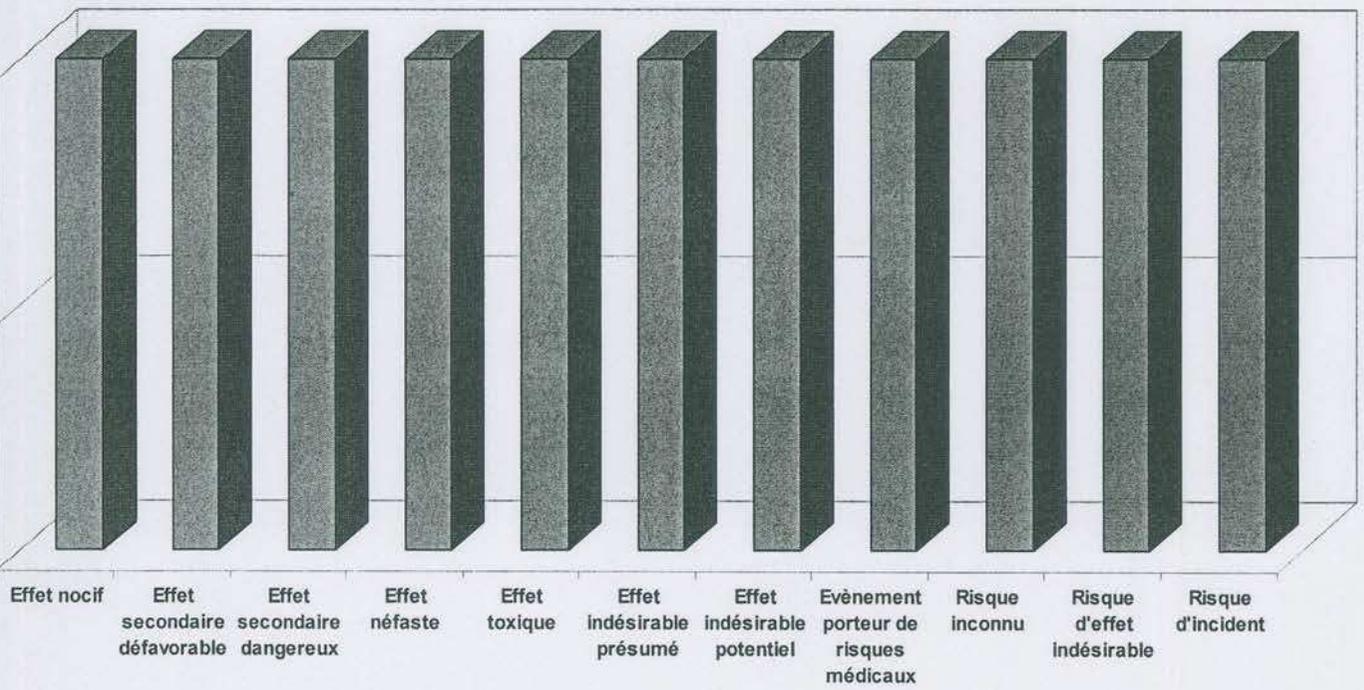
Fréquences des termes utilisés



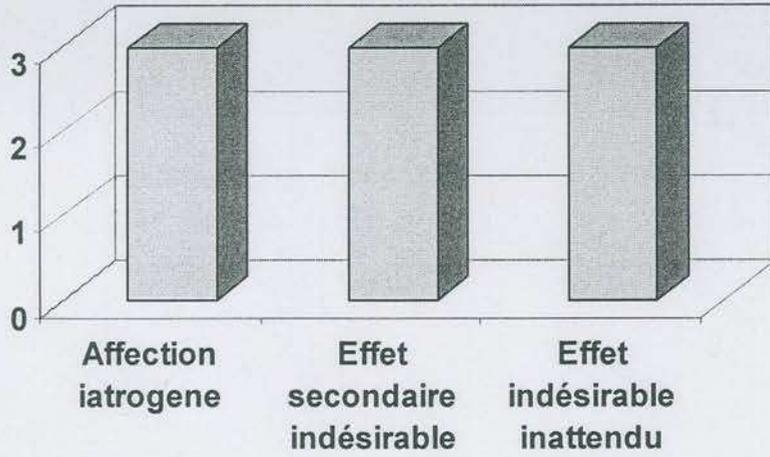
Jamais



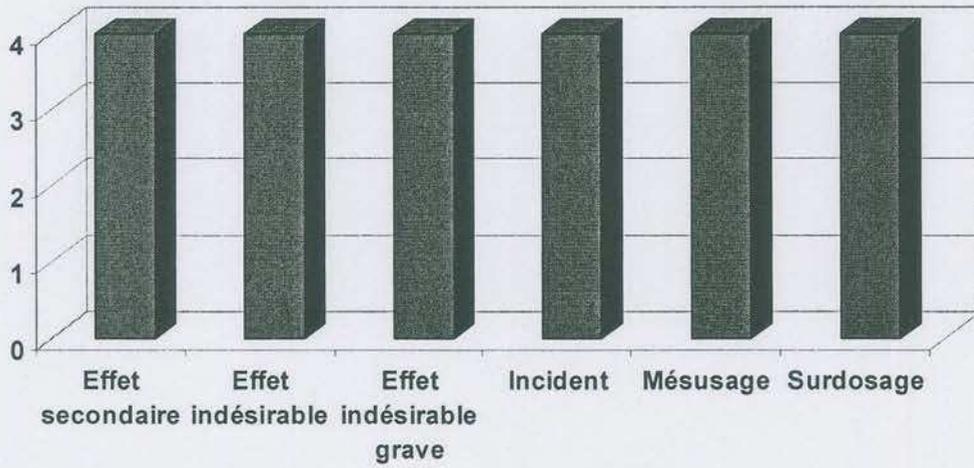
Exceptionnel



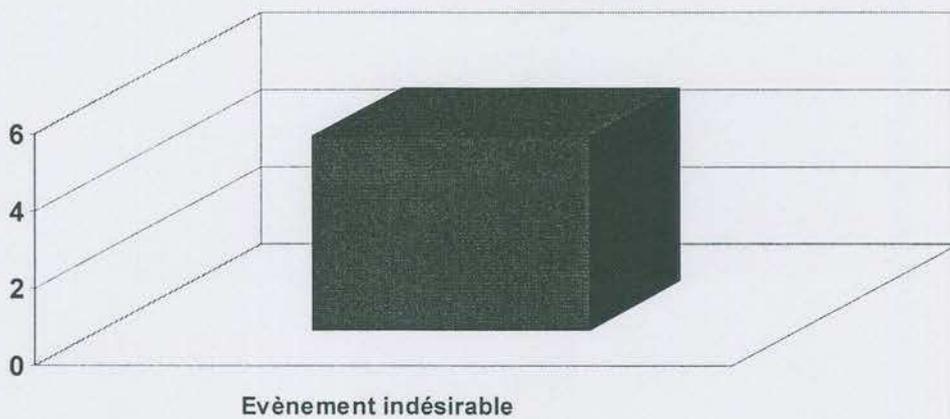
Parfois



Souvent



Très souvent



**QUESTIONNAIRE PRESENTE AU
CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

SIGNALEMENT DES EFFETS INDESIRABLES

**ENQUETEUR
LIEU
DATE**

Questions	Réponses				
1 Comptage des signalements 1-1 Nombre total de déclarations d'effets indésirables qualifiés comme tels par le déclarant (déclarations spontanées) 1-2 Nombre total de demandes de renseignements 1-3 Nombre total de notifications saisies dans la base de pharmacovigilance ?	2003	2004	2005	2006	
	2003	2004	2005	2006	
	2003	2004	2005	2006	
2 Déclarant : 2-1 Qui déclare les EI ? (pouvez-vous indiquer le pourcentage de signalements par catégorie) <ul style="list-style-type: none"> • Médecin • Chirurgien dentiste • Sage femme • Professionnel de santé • Pharmacien 		2003	2004	2005	2006
	%				
	%				
	%				
	%				
	%				

- Association de patients
- Etablissement de santé (quel organe)
- Fabricant
- Autre

2-2 Qui demande les renseignements ?

- Médecin
- Chirurgien dentiste
- Sage femme
- Professionnel de santé
- Pharmacien
- Patient
- Association de patients
- Etablissement de santé (quel organe)
- Fabricant
- Autre

2-3 A votre connaissance existe-t-il une sanction en cas de non déclaration?

**2-4 A votre connaissance la déclaration est-elle obligatoire ou facultative?
(indiquer sur la liste ci-dessous les signalements obligatoires et facultatifs)**

- Médecin
- Chirurgien dentiste
- Sage femme
- Professionnel de santé
- Pharmacien
- Patient
- Association de patients
- Etablissement de santé (quel organe)
- Fabricant

%				
%				
%				
%				

	2003	2004	2005	2006
%				
%				
%				
%				
%				
%				
%				
%				
%				
%				

oui

non

obligatoire	facultatif

3	Contenu du signalement 3-1 Quels effets indésirables doivent être déclarés ? Liste en ANNEXE 3 3-2 Vous arrive-t-il de requalifier le produit « responsable » de l'effet indésirable ? (ex médicament requalifié en cosmétique)	oui	non

<p>4 Réception du signalement : Plusieurs réponses sont possibles</p>		
<p>4-1 Comment se fait la réception des déclarations spontanées d'EI au CRPV ?</p>		
<p>Par</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Oral 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Déclaration écrite libre du déclarant 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Formulaire de déclaration préétabli par le CRPV 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Formulaire de déclaration préétabli par l'Afssaps 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Formulaire CERFA 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Autre 	oui	non
<p>4- 2 Qui recueille les déclarations d'EI au CRPV ?</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Secrétariat 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Accueil téléphonique spécialement formé 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Médecin ou/ et pharmacien du CRPV 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Interne 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Autre 	oui	non
<p>4- 3 Les déclarations sont-elles retranscrites ?</p>		
<p>Si oui, sur quel document sont-elles retranscrites et par qui ?</p>	oui	non
<p>4-4 Comment vous parviennent les demandes de renseignements ?</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Oral 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • écrit 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • autre 	oui	non
<p>4-5 Qui recueille les demandes de renseignements ?</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Secrétariat 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Accueil téléphonique spécialement formé 	oui	non
<ul style="list-style-type: none"> • Médecin ou/ et pharmacien du CRPV 	oui	non

	<ul style="list-style-type: none"> • Autre 	oui	non
	<p>4- 6 Les demandes de renseignements sont-elles retranscrites ? Si oui, sur quel document sont-elles retranscrites et par qui ?</p>	oui	non
5	<p>Traitement des signalements d'effets indésirables au CRPV</p> <p>5-1</p> <p>5-1-1 Qui analyse et traite les dossiers en cours ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médecin • Pharmacien • Autre <p>5-1-2 Y a-t-il une personne qui assure le suivi du dossier ?</p> <p>5-1-3 Y a-t-il un traitement collégial des dossiers ?</p> <p>5-1-4 Dans le cadre de la déclaration spontanée d'EI vous arrive-t-il de disqualifier l'EI déclaré ? (ex l'EI déclaré n'est pas un EI)</p> <p>5-1-5 Dans le cadre de la déclaration spontanée d'EI vous arrive-t-il de requalifier l'EI déclaré ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • en évènement indésirable • en effet indésirable lié a un autre produit • en effet indésirable lié a un produit non médicamenteux (ex médicament requalifié en cosmétique) 	<p>oui</p>	<p>non</p>

5-2-1 A votre avis, quelles sont les expressions que vous utilisez pour qualifier l'effet indésirable ?
(voir le tableau)ANNEXE 2

5-2-2 A votre avis, quelles sont les expressions utilisées par le déclarant pour qualifier l'effet indésirable ?
(voir le tableau)ANNEXE 2

5-2-3 La personne qui traite le dossier peut-elle modifier le terme utilisé par le déclarant ?

oui

non

5-3 Critères de qualification des effets indésirables

5-3-1 Quels sont les critères vous permettant de qualifier un « événement indésirable » en un « effet indésirable » ?

5-3-2 Quels sont les critères vous permettant de qualifier un « effet indésirable » en un « effet indésirable grave » ?

5-3-3 La fréquence est-elle prise en compte dans la décision de qualification d'un EI grave?

oui

non

5-3-4 Consultez-vous la banque de données nationale ou communautaire pour la qualification d'un EI non grave à grave?

oui

non

5-3-4 Quels sont les critères vous permettant de qualifier un « effet indésirable » en un

- « effet indésirable inattendu » ?
- « effet indésirable attendu » ?

5-4

5-4-1 Quel délai s'écoule entre la réception de la déclaration spontanée d'effet indésirable et sa saisine dans la base ?

	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'EI non grave <p>5-5 A partir de quand les signalements d'effets indésirables donnent ils lieu au déclenchement d'une action (ex retrait suspension modification du RCP) ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • gravité • fréquence <p>5-6 Quelles sont les modalités de transmission des déclarations par le CRPV à l'AFSSAPS?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiche établie par le CRPV • Fiche de codage AFSSAPS • Formulaire CERFA • Fiche établie par un groupement régional de professionnels • Autre <p>5-5</p> <p>5-5-1 Disposez-vous d'un code de références (ou guide) pour procéder à la qualification des effets indésirables ?</p> <p>5-5-2 Ce code est-il écrit ?</p> <p>5-5-3 Qui a établi ce code ?</p>	<p>oui</p> <p>oui</p> <p>non</p> <p>non</p> <p>oui</p> <p>oui</p> <p>oui</p> <p>oui</p> <p>oui</p> <p>non</p> <p>non</p> <p>non</p> <p>non</p> <p>non</p> <p>oui</p> <p>non</p>
6	<p>Contrôle par l'AFSSAPS</p> <p>6-1 A votre avis, quels sont les facteurs de déclenchement d'une procédure de contrôle par l'AFSSAPS?</p>	

contrôle ?

6-2-1 Comment est fixé le seuil de déclenchement ?

6-2-2 Par qui est évalué ce seuil de déclenchement ?

6-2-3 Existe-t-il un seuil communautaire de déclenchement ?

6-3 A votre avis Quels sont les critères de qualification des EI utilisés par le Comité Technique ?

6-4 A votre avis quels sont les critères adoptés par la Commission Nationale?

Signalement des EFFETS INDESIRABLES

VIGILANCE												
1	Comptage des signalements											
	<p>1-1 Nombre total de déclarations d'effets indésirables qualifiés comme tels par le déclarant (déclarations spontanées)</p> <p>1-3 Nombre total de notifications saisies dans la base de pharmacovigilance par les CRPV?</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>2003</th> <th>2004</th> <th>2005</th> <th>2006</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	2003	2004	2005	2006						
2003	2004	2005	2006									
1	Déclarant :											
	<p>1-1 Dans les déclarations que vous recevez des CRPV pouvez indiquer qui a procédé à la déclaration initiale des EI ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médecin • Chirurgien dentiste • Sage femme • Professionnel de santé • Pharmacien • Patient • Association de patients • Etablissement de santé (quel organe) <p>1-2 Qui vous transmet des déclarations spontanées ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médecin 											

- Sage femme
- Professionnel de santé
- Pharmacien
- Patient
- Association de patients
- Etablissement de santé (quel organe)
- Fabricant
- Importateur
- Distributeur
- Autre

1-3 Pour qui la déclaration est-elle obligatoire ou facultative ?

- Médecin
- Chirurgien dentiste
- Sage femme
- Professionnel de santé
- Pharmacien
- Patient
- Association de patients
- Etablissement de santé (quel organe)
- Fabricant
- Importateur
- Distributeur

1-4 Existe-t-il une sanction en cas de non-déclaration ?

1-5 A votre avis serait-il utile de réviser les obligations de déclaration ?

2 Contenu de la déclaration

2-1 Quels Effets indésirables doivent être déclarés ?
Liste (annexe 1)

	<p>2-2 Vous arrive-t-il de requalifier le produit « responsable » de l'effet indésirable ? (ex médicament requalifié en cosmétique)</p> <p>2-3 les EI des excipients à effet notoire (EEN) doivent ils être signalés</p> <p>2-4 Comment distinguez-vous les EI liés aux produits ou aux EEN ?</p> <p>2-5 Comment distinguez-vous les EI liés aux dispositifs médicaux (ex seringue préremplie)?</p> <p>2-6 Comment distinguez-vous les EI liés aux pratiques médicales (geste) ?</p>	
3	<p>Réception de la déclaration :</p> <p>3-1 Comment se fait la réception des déclarations spontanées d'EI à l'AFSSAPS? Par</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral • Déclaration écrite libre du déclarant • Formulaire de déclaration préétabli par l'Afssaps • Formulaire CERFA • Autre <p>3-2 Comment se fait la réception des notifications des CRPV à l'AFSSAPS? Par</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral • Formulaire de déclaration préétabli du CRPV • Formulaire de déclaration préétabli par l'Afssaps • Formulaire CERFA 	

3- 3 Qui recueille les « déclarations » d'effets indésirables à l'AFSSAPS?

- **Secrétariat**
- **Accueil téléphonique spécialement formé**
- **Médecin ou/ et pharmacien**
- **Autre**

3- 4 Les déclarations sont-elles retranscrites ?

Si oui, sur quel document sont-elles retranscrites et par qui ?

5 Traitement des déclarations d'effets indésirables a l'Afssaps

5-1

5-1-1 Qui analyse et traite les dossiers en cours ?

- **Médecin**
- **Pharmacien**
- **Autre**

5-1-2 Y a-t-il une personne qui assure le suivi du dossier ?

5-1-3 Y a-t-il un traitement collégial des dossiers ?

**5-1-4 Dans le cadre de la déclaration spontanée d'EI vous arrive-t-il de disqualifier l'EI déclaré ?
(ex l'EI déclaré n'est pas un EI)**

5-1-5 Dans le cadre de la déclaration spontanée d'EI vous arrive-t-il de requalifier l'EI déclaré ?

- **en évènement indésirable**

- en effet indésirable lié à un produit non médicamenteux (ex médicament requalifié en cosmétique)

5-2

5-2-1 A votre avis, quelles sont les expressions que vous utilisez pour qualifier l'effet indésirable ?

(voir le tableau) annexe 2

5-2-1 A votre avis, quelles sont les expressions utilisées par les CRPV pour qualifier l'effet indésirable ?

(voir le tableau) annexe 2

5-2-2 A votre avis, quelles sont les expressions utilisées par le déclarant pour qualifier l'effet indésirable ?

(voir le tableau) annexe 2

5-2-3 La personne qui traite le dossier peut-elle modifier le terme utilisé par le déclarant ?

5-3 Quels sont les critères de classification ?

5-3-1 Quels sont les critères vous permettant de qualifier un « évènement indésirable » en un « effet indésirable » ?

5-3-2 Quels sont les critères vous permettant de qualifier un « effet indésirable » en un « effet indésirable grave » ?

5-3-3 Quels sont les critères vous permettant de qualifier un « effet indésirable » en un

- « effet indésirable inattendu »
- « effet indésirable attendu »

5-4 A partir de quand les déclarations d'effets indésirables donnent elles lieu au déclenchement d'une action ?

	<ul style="list-style-type: none"> • fréquence <p>5-5</p> <p>5-5-1 Disposez-vous d'un code de références (ou guide) pour procéder à la qualification des effets indésirables ?</p> <p>5-5-2 Ce code est-il écrit ?</p> <p>5-5-3 Qui a établi ce code ?</p> <p>5-6</p> <p>5-6-1 Quel délai s'écoule entre la réception de la déclaration spontanée d'effet indésirable et sa saisine dans la base ?</p> <p>5-6-2 Quel délai s'écoule entre la réception de la déclaration au CRPV et la transmission à l'AFSSAPS?</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'EI grave • En cas d'EI non grave <p>5-6-3 Quel délai s'écoule entre la déclaration à l'Afssapset la transmission de EI par l'Afssaps à l'EMEA?</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'EI grave • En cas d'EI non grave 	
7	<p>Signalement des EI à EMEA</p> <p>7-1 Quels sont vos critères de transfert du signalement à l'EMEA ?</p> <p>7-2 A quel organe de l'EMEA les signalements sont-ils adressés ?</p>	
8	<p>Contrôle</p>	

	<p>contrôle par l'Afssaps?</p> <p>8-2 Existe-t-il des seuils de déclenchement des procédures de contrôle ?</p> <p>8-2-1 comment est fixé le seuil de déclenchement ?</p> <p>8-2-2 par qui est évalué ce seuil de déclenchement ?</p> <p>8-2-3 existe-t-il un seuil communautaire de déclenchement ?</p> <p>8-2-4 existe-t-il un seuil de déclenchement dans les autres agences nationales ?</p> <p>8-3 Quels sont les critères de qualification des EI utilisés par le comité technique ?</p> <p>8-4 Quels sont les critères adoptés par la commission nationale?</p>	
9	<p>Comptage des contrôles a l'Afssaps</p> <p>9-1 Combien de procédures de contrôle sont déclenchées par an ?</p> <p>9-2 Combien y a-t-il de demandes d'expertise par le comité technique ?</p> <p>9-3 Combien d'avis sont émis par commission nationale?</p> <p>9-4 Combien de décisions ont été prises par le directeur de l'Afssaps? (pouvez-vous donner le comptage par catégorie de décisions)</p>	
10	<p>Effet du contrôle</p> <p>10- 1 Quel type de décision est adopté ? (Modification du RCP Suspension Retrait)</p>	

	<p>l’Afssaps?</p> <p>10-3 Les avis du comité national sont-ils toujours suivis par le directeur de l’Afssaps?</p> <p>10-4 A qui sont transmises les informations sur les contrôles ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • entreprises de santé laboratoires • établissements de santé (cliniques et hôpitaux) • associations d’usagers et aux patients • aux médecins et professionnels de santé et ordres • aux autorités de santé : HAS InVs DGS <p>10-4 les informations sont-elles identiques entre les autorités de santé? (critères de qualification de l’EI et appréciation de la gravité de l’EI)</p> <p>10-5 existe-t-il une procédure de concertation préalable sur les EI entre les autorités de santé?</p> <p>10-6 existe-t-il une procédure de concertation postérieure entre les autorités de santé?</p>	
11	<p>Information sur les signalements</p> <p>11-1 Existe-il une banque de données nationales sur les EI survenus ?</p> <p>11-2 Existe-il une banque de données communautaires sur les EI survenus ?</p> <p>11-3 Quel organe alimente les banques de données ?</p>	

11-4 l'inscription est elle facultative ou obligatoire ?

11-5 existe-t-il une sanction en cas de défaut de déclaration ?

11-6 Qui peut consulter les banques de données ?

11-8 les banques sont-elles facilement accessibles ?

**QUESTIONNAIRE PRESENTE AU
ETABLISSEMENT DE SANTE**

**ENQUETEUR
LIEU**

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDESIRABLES
(Enquête auprès du pharmacien responsable)**

I	<p>Le signalement des EFFETS INDESIRABLES Quelle différence faites-vous entre signalement, déclaration et notification ? Quel terme utilisez-vous ?</p>												
1	<p>Comptage des signalements d'effets indésirables</p> <p>1-1 Nombre total de signalements reçus par le pharmacien responsable de l'établissement ?</p> <p>1-2 Nombre total de déclarations effectuées par le pharmacien responsable au CRPV ?</p> <p>1-3 Nombre total de demandes de renseignements effectuées par le pharmacien responsable au CRPV ?</p>	<table border="1"> <tr><td>2003</td><td>2004</td><td>2005</td><td>2006</td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	2003	2004	2005	2006							
2003	2004	2005	2006										
		<table border="1"> <tr><td>2003</td><td>2004</td><td>2005</td><td>2006</td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	2003	2004	2005	2006							
2003	2004	2005	2006										
		<table border="1"> <tr><td>2003</td><td>2004</td><td>2005</td><td>2006</td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>	2003	2004	2005	2006							
2003	2004	2005	2006										

**2-1 Qui signale les effets indésirables à l'établissement?
(pouvez-vous indiquer le pourcentage de déclarations par catégorie)**

- Médecin..... %
- Sage femme..... %
- Infirmier..... %
- Pharmacien..... %
- Équipe médicale..... %
- Personnel médical %
- Patient..... %
- Association de patients..... %
- Responsable qualité..... %
- Expert extérieur..... %
- Autre..... %

**2-2 Le signalement à l'établissement est-il obligatoire ou facultatif?
(indiquer pour quelle catégorie de personnes les signalements sont obligatoires ou facultatifs)**

- Médecin
- Sage femme
- Infirmier
- Pharmacien
- Équipe médicale
- Personnel médical
- Patient
- Association de patients
- Responsable qualité
- Expert extérieur

OUI

NON

	<p>2-3 Existe-t-il une sanction en cas de non-signalement? Si oui laquelle ou lesquelles ? (indiquer quelle catégorie de personnes encourt une sanction)</p>		
3	<p>Contenu du signalement</p> <p>3-1 A votre avis quels effets indésirables doivent être signalés ? (voir la liste en annexe)</p> <p>3-2 Vous arrive-t-il de requalifier le produit « responsable » de l'effet indésirable ? (ex médicament requalifié en cosmétique)</p>	OUI	NON

4-1 Comment les signalements sont-ils effectués à l'établissement par les professionnels de santé?

Par

- | | | |
|--|-----|-----|
| • Oral | OUI | NON |
| • Déclaration écrite libre du déclarant..... | OUI | NON |
| • Formulaire de déclaration préétabli par l'établissement..... | OUI | NON |
| • Formulaire de déclaration préétabli par la HAS | OUI | NON |
| • Formulaire de déclaration préétabli par l'ARH..... | OUI | NON |
| • Formulaire de déclaration préétabli par le CRPV..... | OUI | NON |
| • Formulaire de déclaration préétabli par l'Afssaps..... | OUI | NON |
| • Formulaire CERFA..... | OUI | NON |
| • Autre..... | OUI | NON |

4- 2 Qui recueille les signalements d'effets indésirables dans l'établissement ?

- | | | |
|-------------------------------|-----|-----|
| • Pharmacien responsable..... | OUI | NON |
| • Responsable qualité..... | OUI | NON |
| • Directeur | OUI | NON |
| • Autre | OUI | NON |

4- 3 Les signalements sont-ils retranscrits ?

OUI NON

Si oui,
sur quel document sont-ils retranscrits ?

par qui sont ils retranscrits ?

<p>5 Traitement des signalements d'effets indésirables dans l'établissement</p>	
<p>5-1</p> <p>5-1-1 Qui analyse et traite les signalements ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmacien responsable • Responsable qualité • Directeur 	
<p>Autre</p>	
<p>5-1-2 y a-t-il une personne qui assure le suivi du dossier ?.....</p>	<p>OUI NON</p>
<p>5-2-3 Y a-t-il un traitement collégial des dossiers ?.....</p>	<p>OUI NON</p>
<p>5-2-2 A votre avis quelles sont les expressions utilisées par le déclarant pour qualifier un effet indésirable ?</p>	
<p>5-2-1 A votre avis quelles sont les expressions que <u>vous</u> utilisez pour qualifier un effet indésirable ? (voir le tableau n°1 en annexe)</p>	
<p>5-3 Critères de qualification des effets indésirables</p>	
<p>5-3-1 Quels sont les critères vous permettant de requalifier un « évènement indésirable » en un « effet indésirable » ?</p>	
<p>5-3-2 Quels sont les critères vous permettant de requalifier un « effet indésirable » en un « effet indésirable grave » ?</p>	
<p>5-3-3 Quels sont les critères vous permettant de requalifier un « effet indésirable » en un</p> <ul style="list-style-type: none"> • « effet indésirable inattendu » • « effet indésirable attendu » 	<p>OUI NON</p>

5-3-3 La fréquence est-elle prise en compte dans la décision de qualification ?

5-4 Transfert du signalement aux autorités

A partir de quand les signalements d'effets indésirables donnent-ils lieu au déclenchement d'un signalement aux autorités de santé?

- Transfert de tous les signalements
- gravité
- fréquence

5-5

5-5-1 Disposez-vous d'un code de références (ou guide) pour procéder à la qualification des effets indésirables ?

5-5-2 Ce code est-il écrit ?

OUI

NON

5-5-3 Qui a établi ce code ?

OUI

NON

5-6 A qui adressez-vous le signalement ?

- CRPV
- HAS
- ARH
- Drass
- Autre

5-4-2 Quel délai s'écoule entre la réception du signalement d'effet indésirable et la déclaration aux autorités de santé ?

5-6 Sur quels formulaires les déclarations sont elles effectuées aux

	<ul style="list-style-type: none"> • Fiche établie par l'établissement • Fiche établie par le CRPV • Fiche de codage AFSSAPS • Fiche établie par la HAS • Fiche établie par l'ARH • Formulaire CERFA • Fiche établie par un groupement régional de professionnels • Autre 	
6	Information sur les signalements	
	6-1 Existe-il une banque de données nationales sur les effets indésirables survenus ?	OUI NON
	6-2 Qui peut consulter les banques de données ?	
	6-3 Les banques sont-elles facilement accessibles ?	OUI NON

Questionnaire présenté à :
HAS

ENQUETEUR
DATE

Signalement des EVENEMENTS PORTEURS DE RISQUES MEDICAUX (EPR)

PROCEDURE D'ACCREDITATION DES MEDECINS

	SIGNALEMENT DES EPR	
1	<p>Définition identification de « EPR »</p> <p>1-1 Quelle est la définition de « EPR » ?</p> <p>1-2 Quels EPR doivent être déclarés ? Liste (voir la liste des termes en annexe)</p> <p>2-3 Existe –t-il une liste de signalements ou un glossaire ?</p> <p>2-4 Si oui, par qui est- ce glossaire est- il établi ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etablissement de santé • Ordre des médecins • HAS • OA • ARH • Autre 	
2	<p>Déclarant :</p> <p>2-1 Qui a connaissance des EPR ?</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Médecin généraliste • Médecin hospitalier (préciser) • Sage femme • Infirmière • Personnel soignant • Equipe médicale • Pharmacien • Direction de l'Établissement de santé • Autre <p>2-2 Qui signale les EPR?</p> <p>2-3 Le signalement est-il obligatoire ou facultatif ?</p> <p>2-4 Existe-t-il une sanction en cas de non signalement ?</p>	
3	<p>Signalement effectué par le médecin :</p> <p>3-1 Les médecins disposent-ils d'une formation sur les EPR ?</p> <p>3-2 Qui dispense la formation ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Établissement de santé • organisme agréé • HAS • ARH • INVS • Autre <p>3-3 Quels sont les critères de qualification des EPR?</p> <ul style="list-style-type: none"> • gravité • fréquence 	

**3- 4 A qui le médecin adresse-t-il le signalement ?
(indiquer les signalements obligatoires et facultatifs)**

- **Direction de l'établissement de santé**
- **Pharmacien responsable**
- **patient**
- **association d'usagers**
- **ARH**
- **HAS**
- **Organisme agréé**
- **AFSSAPS**
- **CRPV**
- **INVS**
- **Autre**

3-5 Comment les signalements sont ils effectués ?

- **Oral**
- **Déclaration écrite libre du déclarant**
- **Formulaire de déclaration préétabli par l'établissement**
- **Formulaire de déclaration préétabli par la HAS**
- **Formulaire de déclaration préétabli par l'organisme agréé**
- **Formulaire de déclaration préétabli par l'afssaps**
- **Formulaire CERFA**
- **Autre**

3-6 A partir de quand les EPR donnent-ils lieu à un signalement ?

- **Quels sont les facteurs de déclenchement du signalement du médecin?**
- **Existe-t-il des seuils de déclenchement du médecin?**
- **Comment est fixé le seuil de déclenchement ?**

	<p>3-7 Existe-il une procédure commune de signalement des EPR, des événements indésirables et effets indésirables ?</p>	
<p>4</p>	<p>Réception du signalement des EPR par l'établissement de santé</p> <p>4-1 L'établissement de santé peut-t-il recueillir les signalements du médecin et les transmettre à l'organisme agréé ?</p> <p>4-2 L'établissement de santé peut il intervenir dans la qualification des EPR ?</p>	
<p>5</p>	<p>Réception et traitement des signalements d'EPR par l'organisme agréé</p> <p>5-1 Quel circuit suit le signalement au sein de l'OA ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • La personne qui recueille les déclarations doit-elle être celle qui traite le dossier ? • Le traitement des dossiers doit-il être collégial? <p>5-2 Comment est identifié l'EPR ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quelles expressions doivent être utilisées par l'OA pour qualifier l'EPR ? (voir le tableau n°1 en annexe) • L'OA peut il, lors du traitement du dossier, modifier le terme utilisé par le déclarant ? <p>5-3 Quels sont les critères de qualification des EPR utilisés par l'organisme agréé?</p>	

- **Gravité**
- **Fréquence**
- **Autre**

5-4 Qu'est ce que le référentiel risques ?

- **Qui élabore ce référentiel ?**
- **Quel est son contenu ?**
- **Quel est son rôle ?**

5-5 A partir de quand les déclarations d'EPR donnent-elles lieu à l'émission d'un avis ou d'une recommandation ?

5-5-1 Quels sont les facteurs de déclenchement d'un avis ou d'une recommandation par l'organisme agréé?

5-5-2 Existe-t-il des seuils de déclenchement des avis et recommandations?

- **Comment est fixé le seuil de déclenchement ?**
- **Par qui est évalué ce seuil de déclenchement ?**

5-6 Quelles actions peuvent suivre le signalement ?

- **recommandation individuelle au médecin déclarant**
- **interdiction de la pratique médicale**
- **élaboration d'un code de bonne pratique**
- **information sur les pratiques**
- **autre**

5-7 Sous quelle forme la décision est elle adoptée?

	<ul style="list-style-type: none"> • recommandation • circulaire • arrêté <p>5-8 Par qui la décision est-elle adoptée ?</p> <p>5-9 Quel est le rôle de la commission risques ?</p>	
6	<p>Transmission des signalements d'EPR par l'organisme agréé</p> <p>6-1 A qui l'organisme agréé transmet-il les signalements ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAS • AFSSAPS • INVS • Etablissement de santé • Ordres professionnels • Associations d'usagers et patients • Autre <p>6-2 La transmission est-elle facultative ou obligatoire ?</p>	
7	<p>Contrôle de la HAS</p> <p>7-1 la HAS procède-t-elle à un contrôle de la qualification des EPR effectuée par l'OA?</p> <p>7-2 la HAS est-elle liée par l'avis de l'OA ?</p>	
8	<p>Information sur les signalements des EPR et des autres EI</p> <p>8-1 Les informations sur les EPR sont elles identiques entre les autorités ? (critères de qualification de l'EPR et appréciation de la</p>	

8-2 Existe-t-il une procédure de concertation préalable au signalement sur les EPR entre les autorités de santé ?

8-3 Existe-t-il une procédure de concertation postérieure au signalement entre les autorités de santé ?

8-4 Existe-il une base de données nationale sur les EPR ?

8-5 Existe-il une base de données communautaire sur les EPR ?

8-5 Qui élabore et administre la base de données ?

8-6 L'inscription sur la base de données des EPR est elle facultative ou obligatoire ?

8-7 Qui procède à l'inscription des EPR sur la base de données ?

8-7 Qui peut consulter les bases de données ?

- Médecin généraliste
- Médecin hospitalier (préciser)
- Sage femme
- Infirmière
- Personnel soignant
- Equipe médicale
- Pharmacien
- Direction de l'Etablissement de santé
- HAS
- OA
- Afssaps
- Usagers et associations d'usagers
- Autre

8-8 La consultation des bases de données est elle obligatoire ou facultative ?

8-9 Les mentions de la base de données sont elles obligatoires ou facultatives ?

8-10 Quelles sont les conséquences du non respect des informations de la base de données ?

ENQUETES LABORATOIRES

Questionnaire présenté à :

ENQUETEUR

LIEU

DATE

LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

Entreprise de santé

Signalement des Évènements et Effets Indésirables liés aux produits de santé

Questions	Réponses
Évènements ou Effets Indésirables	
<p>1 Déclarant :</p> <p>1-1 Qui signale les Évènements ou Effets Indésirables au laboratoire ? (Disposez-vous de pourcentages de déclarations par catégorie)</p> <ul style="list-style-type: none">• Médecin• Chirurgien dentiste• Sage femme• Professionnel de santé• Pharmacien• Pharmacien responsable• Patient• Association de patients• Établissement de santé (quel organe)• Organisme agréé (EPR)• HAS• INVS• AFSSAPS	

1-2 La déclaration au laboratoire est-elle obligatoire ou facultative ?

1-3 A qui d'autre le déclarant peut il adresser le signalement ?

- Médecin
- Chirurgien dentiste
- Sage femme
- Professionnel de santé
- Pharmacien
- Pharmacien responsable
- Association de patients
- Établissement de santé (quel organe)
- Organisme agréé (EPR)
- HAS
- INVS
- AFSSAPS
- CPP
- Autorités de santé européennes (lesquelles)
- Autre

2 Réception du signalement :

2-1 Qui reçoit le signalement dans le laboratoire ?

- Accueil, Secrétariat
- Accueil téléphonique spécialement formé
- Visiteur médical
- Central téléphonique consommateur
- Pharmacien responsable
- Autre

laboratoire ?

- Oral
- **Déclaration écrite libre du déclarant**
- Formulaire de déclaration préétabli par le laboratoire
- **Formulaire de déclaration préétabli par le CRPV**
- **Formulaire de déclaration préétabli par l’Afssaps**
- **Formulaire CERFA**
- Autre

2-3 Les signalements sont-ils retranscrits ?

Si oui, sur quel document sont-ils retranscrits et par qui ?

- Formulaire de déclaration préétabli par le laboratoire
- **Formulaire de déclaration préétabli par le CRPV**
- **Formulaire de déclaration préétabli par l’Afssaps**
- **Formulaire CERFA**

2-4 Quelle catégorie d’établissements reçoit les signalements ?

- Fabricant
- Exploitant
- Distributeur
- Grossiste répartiteur
- Autre

3 Contenu des signalements

3-1 Quels Évènements ou Effets Indésirables sont déclarés ?

Liste

3-2 Vous arrive-t-il de requalifier le produit responsable de l’effet indésirable ?

3-3 les Effets indésirables des excipients à effet notoire (EEN) doivent-ils être signalés ?

3-4 Comment distinguez-vous les EI liés aux produits ou aux EEN ?

5 Traitement des déclarations d'Évènements ou Effets Indésirables par le laboratoire

5-1

5-1-1 Qui analyse et traite les signalements dans le laboratoire?

5-1-2 La personne qui recueille les signalements est-elle toujours celle qui traite le dossier ?

5-1-3 Y a-t-il un traitement collégial des dossiers ?

5-2

5-2-1 Quelles sont les expressions utilisées par le laboratoire pour qualifier les Évènements ou Effets Indésirables? (voir le tableau n°1 en annexe)

5-2-2 Quelles sont les expressions utilisées par le déclarant pour qualifier les Évènements ou Effets Indésirables?

5-2-3 La personne qui traite le dossier peut-elle modifier le terme utilisé par le déclarant ?

5-3 Quels sont les critères de classification ?

- Gravité
- Fréquence
- Autre

5-4

	<p>procéder à la qualification des Évènements ou Effets Indésirables?</p> <p>5-4-2 Ce code est-il écrit ?</p> <p>5-4-3 Qui a établi ce code ?</p> <p>5-5 A partir de quand les signalements d'Évènements ou Effets Indésirables donnent ils lieu au déclenchement d'une procédure de contrôle interne?</p> <p>5-5-1Quels sont les facteurs de déclenchement d'une procédure de contrôle interne dans le laboratoire ?</p> <p>5-5-2Existe-t-il des seuils de déclenchement des procédures de contrôle interne dans le laboratoire?</p> <p>5-5-3-comment est fixé le seuil de déclenchement ?</p> <p>5-5-4 par qui est évalué ce seuil de déclenchement ?</p>	
6	<p>Comptage des signalements dans le laboratoire</p> <p>Combien de signalements d'EI sont reçues par le laboratoire, par an mois, jour ?</p>	
7	<p>Signalement des Évènements ou Effets Indésirables par le laboratoire à l'AFSSAPS</p> <p>7-1 Quel organe du laboratoire procède aux signalements d'EI ?</p> <p>7-2 Sur quels formulaires les signalements sont ils effectués à l'afssaps?</p>	

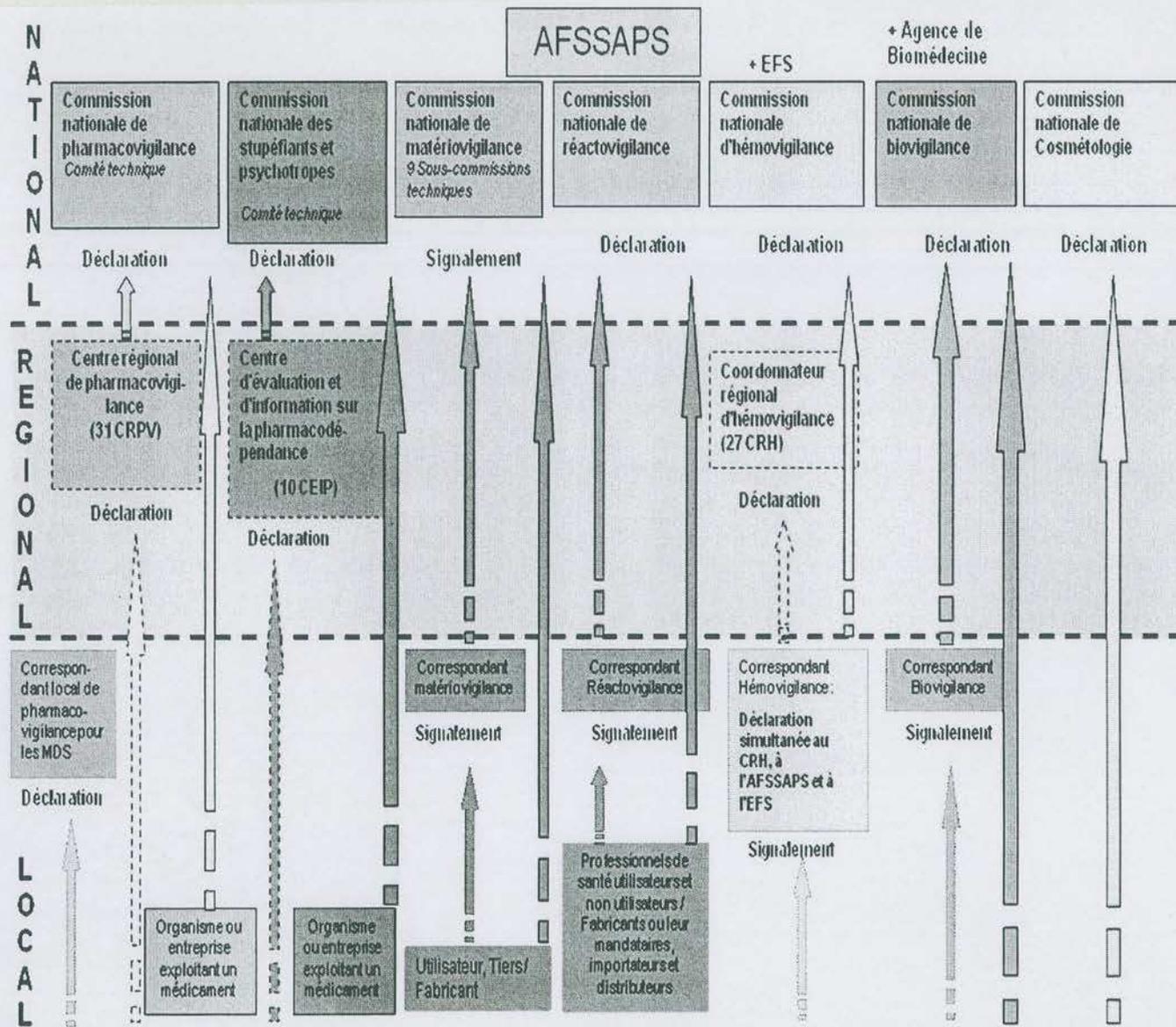
	<ul style="list-style-type: none"> • Fiche établie par le CRPV • Fiche de codage Afssaps • Formulaire CERFA • Fiche établie par un groupement régional de professionnels <p>Autre</p> <p>7-3 Combien de signalement sont effectués par le laboratoire à l'Afssaps par an mois, jour ?</p> <p>7-3 A quel organe de l'Afssaps les signalements sont-ils adressés ?</p>	
8	<p>Contrôle par l'Afssaps</p> <p>8-1 Quels sont, selon vous, les facteurs pris en compte par le comité technique pour qualifier les EI?</p> <p>8-2 Quels sont les critères de qualification des EI utilisés par le comité technique ?</p> <p>8-3 Quels sont les critères adoptés par le comité national ? Existe-t-il, à votre connaissance, des seuils de déclenchement des procédures de contrôle ?</p> <p>8-4 Quels sont les facteurs de déclenchement d'une procédure de contrôle par l'Afssaps?</p> <p>8-5 Existe-t-il des seuils de déclenchement des procédures de contrôle ?</p> <p style="padding-left: 20px;">8-2-1 comment est fixé le seuil de déclenchement ?</p> <p style="padding-left: 20px;">8-2-2 par qui est évalué ce seuil de déclenchement ?</p> <p style="padding-left: 20px;">8-2-3 existe-t-il un seuil communautaire de déclenchement ?</p> <p style="padding-left: 20px;">8-2-4 existe-t-il un seuil de déclenchement dans les autres agences nationales ?</p>	<p>OUI</p> <p>NON</p>
7	Suite du signalement	

<p>Quel type de décision est adopté ? (Modification du RCP Suspension Retrait)</p> <p>Le laboratoire dispose-t-il d'un pouvoir de discussion de la décision ?</p> <p>Le laboratoire a-t-il engagé des actions contre les décisions de l'Afssaps?</p>	<p>OUI</p> <p>OUI</p> <p>NON</p> <p>NON</p>
<p>8 Information sur les signalements</p> <p>les informations sont elles identiques entre les autorités ? (critères de qualification de l'EI et appréciation de la gravité de l'EI)</p> <p>existe- t – il une procédure de concertation préalable sur les EI entre les autorités ?</p> <p>existe-t-il une procédure de concertation postérieure entre les autorités ?</p> <p>Information sur les signalements</p> <p>11-1 Existe-il une banque de données nationales sur les EI survenus ?</p> <p>11-2 Existe-il une banque de données communautaires sur les EI survenus ?</p> <p>11-3 Quel organe alimente les banques de données ?</p> <p>11-4 l'inscription est elle facultative ou obligatoire ?</p> <p>11-5 existe-t-il une sanction en cas de défaut de déclaration ?</p> <p>11-6 Qui peut consulter les banques de données ?</p>	<p>OUI</p> <p>OUI</p> <p>NON</p> <p>NON</p>

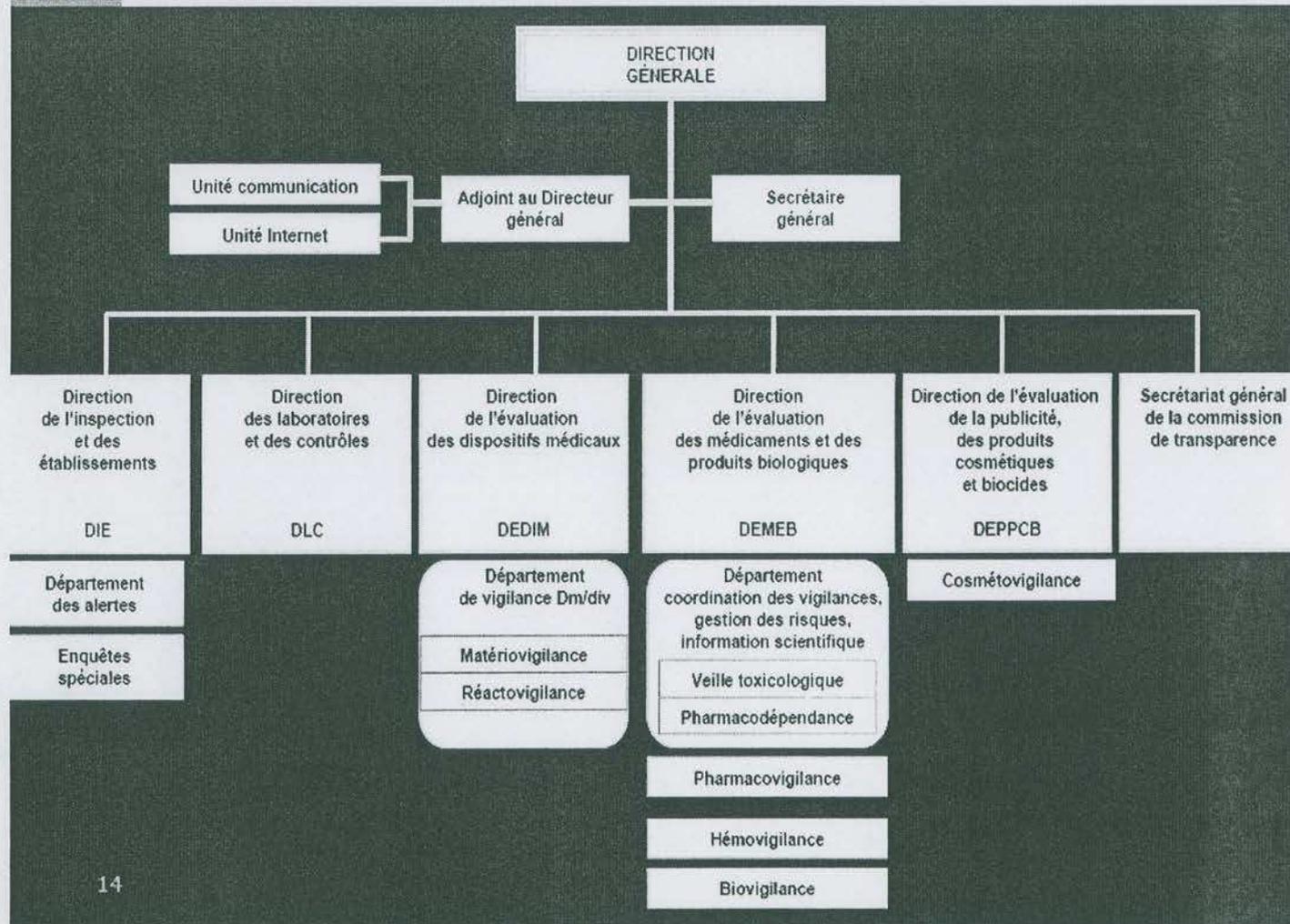
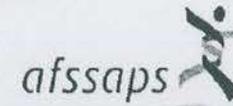
11-8 les banques sont-elles facilement accessibles ?

Les informations contenues dans les banques de données sont elles suffisantes ?

11-9 la consultation des banques de données est elle obligatoire ou facultative ?



COMITÉ DE COORDINATION DES VIGILANCES SANITAIRES... UNE STRUCTURE TRANSVERSALE



ANNEXE 7 : COMPETENCES DE L'AFSSAPS

	Organes, tissus et cellules	Produits sanguins labiles	Produits de thérapies génique et cellulaire	Médicaments	Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>
Veille	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques
Evaluation	<p>Autorisation préalable des procédés de préparation, conservation, transformation des tissus et cellules</p> <p>Autorisation d'établissements et de protocoles pour les essais cliniques sur les cellules</p> <p>Autorisation importation/exportation des tissus et cellules</p>	<p>Liste et caractéristiques des produits sanguins labiles (PSL)</p> <p>Autorisation à recourir à des PSL issus de collectes hors territoire français</p> <p>Autorisation d'importation de PSL et de pâtes plasmatiques</p>	<p>Autorisation des produits de thérapie génique et cellulaire après évaluation des procédés</p> <p>Autorisation préalable des protocoles d'essais cliniques</p>	<p>Déclaration/suspension/ autorisations (dans certains cas) d'essais cliniques</p> <p>Autorisation temporaire d'utilisation</p> <p>Autorisation de mise sur le marché</p> <p>Autorisation d'importation</p>	Enregistrement des réactifs
Vigilance	<p>Biovigilance retrait d'autorisations</p> <p>Retrait de produits</p>	<p>Avis sur le décret hémovigilance</p> <p>Retrait de produits</p> <p>Retrait d'agrément</p>	<p>Suspension/ interdiction d'activité</p> <p>Retrait de produits</p>	<p>Pharmacovigilance</p> <p>Modification, suspension ou retrait d'autorisation</p> <p>Retrait de produits</p> <p>Rappel de lots</p>	<p>Réactovigilance</p> <p>Retrait d'enregistrement</p> <p>Retrait de produits</p> <p>Rappel de lots</p>

				Suspension d'essais cliniques	Suspension des activités de ces établissements
Inspection	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (sans bénéfice individuel direct) Autorisation des établissements exerçant des activités de conservation et de distribution	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (sans bénéfice individuel direct) Agrément des établissements et autorisations de certaines activités annexes	Autorisation des établissements et organismes effectuant des activités de préparation, conservation, distribution, importation et exportation Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (sans bénéfice individuel direct)	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (sans bénéfice individuel direct) Autorisation d'ouverture, de modification ou de fermeture d'établissement	
Contrôle en laboratoire	Contrôle technique	Contrôle technique	Contrôle technique	Certificats d'analyse	Certificats d'analyse
Norme sanitaire	Proposition de texte au ministre de la santé Avis pour les règles de bonnes pratiques des organes Préparation de texte pour les règles de bonnes pratiques des tissus et cellules	Réglementation de l'utilisation et de la distribution des PSL Bonnes pratiques des établissements Avis sur les conditions techniques, médicales et sanitaires d'agrément des établissements	Proposition de texte au ministre de la santé	Proposition de texte au ministre de la santé	Proposition de texte sur les bonnes pratiques de fabrication, d'importation et de distribution des réactifs

	Dispositifs médicaux	Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales	Produits thérapeutiques annexes	Cosmétiques	Matières premières à usage pharmaceutique
Veille	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques	Recueil et analyse de données scientifiques et techniques
Evaluation	Mise en oeuvre d'essais cliniques pour les dispositifs médicaux à risque particulier : délai de deux mois après information Déclaration/suspension d'essais cliniques Certification de conformité Déclaration des dispositifs médicaux à risque particulier	Déclaration avant mise sur le marché	Autorisation de produits	Déclaration/suspension d'essais cliniques Dossier à détenir et dépôt de formule (centre anti-poison)	Spécifications de la pharmacopée
Vigilance	Matéiovigilance Retrait ou restriction d'utilisation Contrôle de qualité des dispositifs médicaux dont la liste est fixée par arrêté du ministre Rappel de lots	Suspension ou retrait du produit Suspension d'activité de l'établissement Rappel de lots Suspension d'essais cliniques Obligation de	Modification, suspension ou retrait d'autorisation Suspension activité de l'établissement Rappel de lots	Cosmétovigilance Suspension/interdiction d'activité Retrait du produit Suspension d'essais cliniques	Suspension/interdiction d'activité Retrait du produit

		signalement des effets indésirables (fabricants, prescripteurs)			
Inspection	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (sans bénéfice individuel direct)	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (sans bénéfice individuel direct)	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie)	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Autorisation de lieux d'essais cliniques (sans bénéfice individuel direct) Déclaration des établissements	Intervention sur place/prélèvement (consignation/saisie) Déclaration de l'activité d'importation, fabrication, distribution
Contrôle en laboratoire	Contrôle technique	Contrôle technique	Contrôle technique	Contrôle technique	Contrôle technique
Norme sanitaire	Proposition de texte au ministre de la santé	Proposition de texte au ministre de la santé	Proposition de texte au ministre de la santé	Proposition de texte au ministre de la santé	Bonnes pratiques de fabrication, d'importation ou de distribution : arrêté du ministre sur proposition de l'Agence

Source : AFSSAPS

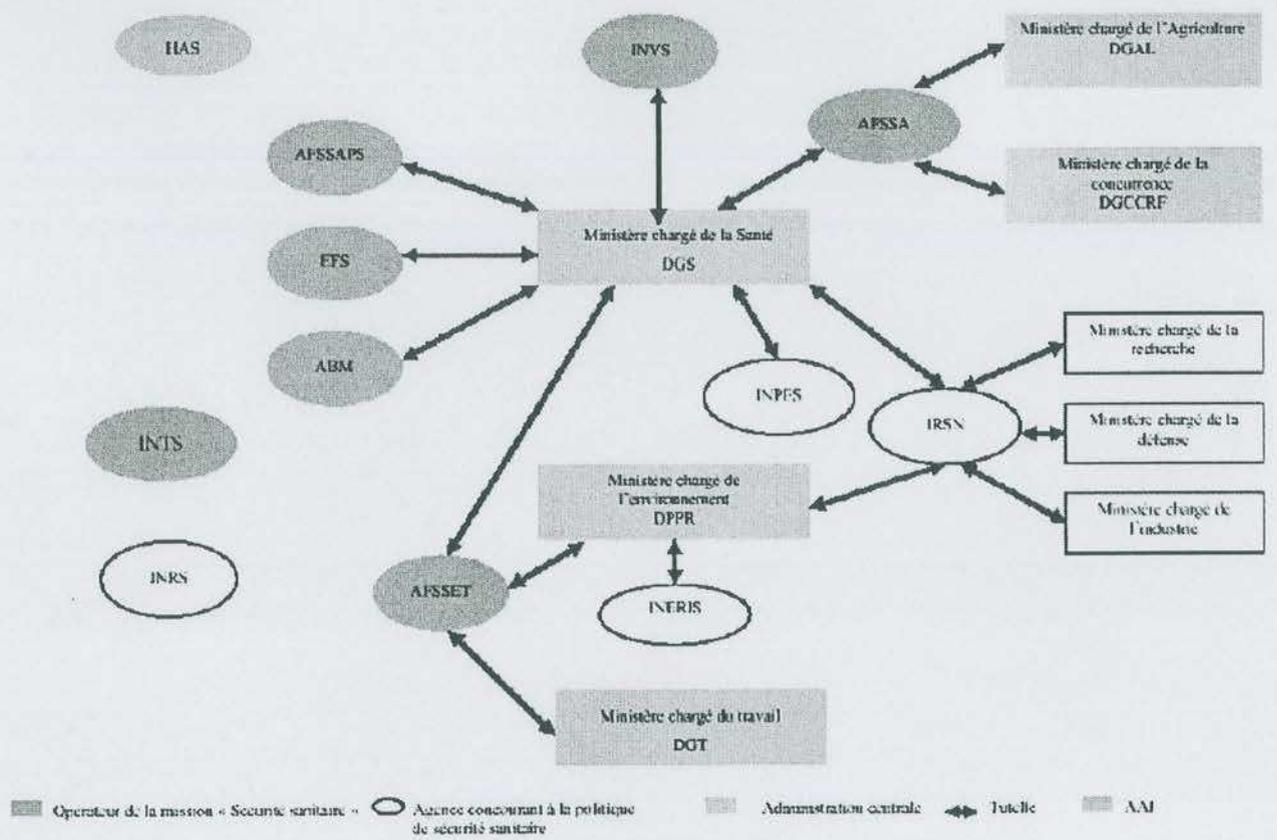
Ministères chargés de la tutelle des agences de la mission « Sécurité sanitaire »

Agence	Ministère de tutelle
INVS	Ministère chargé de la santé
AFSSA	Ministère chargé de la santé
	Ministère chargé de l'agriculture
	Ministère chargé de la consommation
AFSSAPS	Ministère chargé de la santé
AFSSET	Ministère chargé de la santé
	Ministère chargé de l'environnement
	Ministère chargé du travail
ABM	Ministère chargé de la santé
EFS	Ministère chargé de la santé

Source : commission des finances

Agence	Siège	Date de création	Base juridique
AEE Agence européenne pour l'environnement	Copenhague Danemark	7 mai 1990	Règlement (CEE) n° 1210/90
EMEA Agence européenne pour l'évaluation des médicaments	Londres Royaume-Uni	22 juillet 1993	Règlement (CEE) n° 2309/93
EU-OSHA Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail	Bilbao Espagne	18 juillet 1994	Règlement (CE) n° 2062/94
EFSA Autorité européenne de sécurité alimentaire	Parme Italie	28 janvier 2002	Règlement (CE) n° 178/2002
ECDC Centre européen de prévention et de contrôle des maladies	Stockholm Suède	21 avril 2004	Règlement (CE) n° 851/2004
Agence européenne des produits chimiques	Helsinki Finlande	1 ^{er} juin 2007	Règlement (CE) n° 1907/2006

Source : extrait du rapport d'information n° 3069 (XI^{ème} législature) de M. Christian Philip au nom de la délégation de l'Assemblée nationale pour l'Union européenne sur les agences européennes



Source commission des finances

ANNEXE 11 : FICHES DE SIGNALEMENTS

DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES DANS LES ESSAIS CLINIQUES

FORMULAIRE CIOMS MODIFIE - FEIGI280806

RAPPORT D'EFFET INDESIRABLE GRAVE												

I. INFORMATIONS SUR L'EFFET

1. INITIAL ES DU PATIENT	1a. PAYS	2. DATE DE NAISSANCE			2. AGE	3. SEXE	4-6 DEBUT DE L'EFFET			8-12 COCHEZ TOUTES LES CASES APPROPRIEES A L'EFFET INDESIRABLE
		Jou r	Moi s	Anné e			Jour	Moi s	Année	
7 + 13 DECRIRE L'EFFET (y compris les éventuels examens et / ou résultats de laboratoire)										A L'EFFET <input type="checkbox"/> DECES IND ESI <input type="checkbox"/> RA HOSPITALISATIO BLE N OU PROLONGATION D'HOSPITALISAT ION <input type="checkbox"/> INVALIDITE OU INCAPACITE <input type="checkbox"/> SUSCEPTIBLE DE METTRE LA VIE EN DANGER

II. INFORMATIONS SUR LE(S) MEDICAMENT(S) SUSPECTS

14. MEDICAMENT(S) SUSPECT(S)	20. DISPARITION DE L'EFFET APRES ARRET DU TRAITEMENT ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA
15. POSOLOGIE	16. VOIE(S) D'ADMINISTRATION
21. REAPPARITION DE L'EFFET APRES	

17. INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)		L'EFFET APRES REINTRODUCTI ON ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA
18. DATES DU TRAITEMENT (du / au)	19. DUREE DU TRAITEMENT	

III. MEDICAMENT (S) ASSOCIE (S) ET ANTECEDENTS

22. MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S) ET DATES D'ADMINISTRATION (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'effet observé).

23. ANTECEDENTS PERTINENTS (par ex : maladies, allergies, grossesse avec date des dernières règles)

IV. INFORMATIONS SUR LE PROMOTEUR

24a. ADRESSE DU PROMOTEUR		
	24b. NUMERO D'IDENTIFICATION DE L'EFFET PAR LE PROMOTEUR	
24c. DATE DE RECEPTION PAR LE PROMOTEUR	24d. ORIGINE DU RAPPORT <input type="checkbox"/> étude <input type="checkbox"/> littérature <input type="checkbox"/> profession de santé	
DATE DE RAPPORT	25. TYPE DE RAPPORT <input type="checkbox"/> initial <input type="checkbox"/> suivi	

RAPPORT D'EFFET INDESIRABLE GRAVE	

TERMES FR	TERMES GB	DEFINITION Communautaire	DEFINITION Communautaire GB	DEFINITION Française
Accident médical	medical misadventure			
Affection iatrogène	iatrogenic pathologies			
Effet nefaste	adverse effects			
Effet néfaste	adverse effects			
Effet négatif				recherché si le traitement proposé présente des effets positifs plus importants que les effets négatifs résultant des séquelles RAPPORT BENEFICE RISQUE
<i>Effet nocif</i>	harmful effect			
Effet non souhaité et gênant				
Effet secondaire				
Effet secondaire dangereux				
Effet secondaire défavorable				
Effet secondaire indésirable				
Effet toxique	toxic effects			
Effet(s) indésirable(s)	adverse effects undesirable effects, undesirable consequences Adverse reaction	. toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée (Directive 2001/20/CE) . réaction nocive et non voulue à un médicament vétérinaire, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour restaurer, corriger ou modifier une fonction physiologique (Directive 2004/28/CE) . réaction nocive et non voulue à un médicament vétérinaire, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour restaurer, corriger ou modifier une fonction physiologique . réaction nocive et non voulue chez le	. all untoward and unintended responses to an investigational medicinal product related to any dose administered . reaction to a veterinary medicinal product which is harmful and unintended and which occurs at doses normally used in animals for the prophylaxis, diagnosis or treatment of disease or to restore, correct or modify a physiological function" . harmful and unintended response in	. réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit (R. 5144-4 CSP)

		donneur ou le patient, liée à la collecte ou à la transfusion de sang ou de composants sanguins, qui est létale, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraîne une invalidité ou une incapacité, ou provoque ou prolonge l'hospitalisation ou la morbidité	donor or in patient associated with the collection or transfusion of blood or blood components that is fatal, life-threatening, disabling, incapacitating, or which results in or prolongs hospitalisation or morbidity	
Effet(s) indésirable(s) inattendu	unexpected adverse reactions	<ul style="list-style-type: none"> . effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit) . un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concorde pas avec le résumé des caractéristiques du produit (Directive 2001/82/CE) . effet indésirable dont la nature ou la gravité ne concorde pas avec les informations relatives au produit (par exemple, la brochure pour l'investigateur pour un produit expérimental non autorisé ou, dans le cas d'un produit autorisé, la notice jointe au résumé des caractéristiques du produit) 	<ul style="list-style-type: none"> . an adverse reaction, the nature, severity or outcome of which is not consistent with the summary of the product characteristics ; . an adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g. investigator's brochure for an unauthorised investigational product or summary of product characteristics for an authorised product 	<ul style="list-style-type: none"> . effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à (R. 5128 CSP) . effet indésirable qui n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit défini à l'article R. 5146-27-1 ou dont la gravité ne correspond pas aux mentions de ce résumé des caractéristiques du produit (Art. R. 5146-41-5 CSP)
Effet indésirable grave inattendu	serious unexpected adverse reactions			
Effets indésirables inattendus sans gravité	unexpected adverse reactions which are not serious "expected" adverse reaction			
Effet indésirable "attendu"				

Effet(s) indésirable(s) grave	serious adverse reactions	<p>. un effet indésirable qui entraîne la mort, est susceptible de mettre la vie en danger, provoque un handicap ou une incapacité importants, se traduit par une anomalie/malformation congénitale ou provoque des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité</p> <p>. effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales</p> <p>. événement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants</p> <p>. toute réaction fâcheuse et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée</p> <p>. une réaction nocive et non voulue chez le donneur ou le patient, liée à la collecte ou à la transfusion de sang ou de composants sanguins (Directive 89/381/CEE)</p>	<p>. an adverse reaction which results in death, is life-threatening, results in significant disability or incapacity, is a congenital anomaly/birth defect, or which results in permanent or prolonged signs in the animals treated</p> <p>. any untoward medical occurrence or effect that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly or birth defect</p> <p>. any untoward medical occurrence or effect that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly or birth defect</p> <p>. all noxious and unintended responses to an investigational medicinal product related to any dose</p> <p>. a harmful and unintended response in donor or in patient associated with the collection or transfusion of blood or blood components</p>	<p>. tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée (R. 1123-39 CSP)</p>
Effet(s) potentiel	indésirable(s) potential undesirable effect			
Effet(s) présumé	indésirable(s) suspected adverse reaction			

Effet indésirable présumé Survenu	unwanted effects			
Effet indésirable grave et/ou inattendu présumé	adverse reaction suspected of occurring			
Effets indésirables graves et attendus présumés	suspected serious or unexpected adverse reactions and human adverse reactions			
Effet(s) indésirable(s) suspecte	suspected serious expected adverse reactions			tous les événements indésirables pour lesquels l'investigateur ou le promoteur estiment qu'une relation de causalité avec le médicament expérimental peut être raisonnablement envisagée (Arrêté du 24 mai 2006)
Évènement(s) indésirable(s)	adverse reaction suspected of occurring	. toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement (Directive 2001/20/)	. any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treat	. toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche (R. 1123-39 CSP) . toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un ou des médicament(s).code pratiques
Évènement(s) indésirable(s) graves	adverse event	. événement indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitales;		. événement ou effet indésirable grave, tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée. Cette définition ne s'applique pas aux produits mentionnés à l'article R. 1211-29 et aux produits sanguins labiles ; R. 1123-39 CSP
Évènement(s) porteur de				

risques médicaux				
Incident	Adverse event	. tout événement fâcheux lié à la collecte, au contrôle, à la transformation, au stockage, à la distribution et à la transfusion du sang et des composants sanguins, qui est susceptible d'entraîner la mort ou de créer pour les patients des conditions qui mettent leur vie en danger, entraînent une invalidité ou une incapacité, ou qui provoque ou prolonge l'hospitalisation ou la morbidité	. any untoward occurrence associated with the collection, testing, processing, storage, distribution, and transfusion of blood and blood components that might lead to death or life-threatening, disabling or incapacitating conditions for patients or which results in or prolongs hospitalisation or morbidity	
«incident grave»:	Serious adverse event			
Infection nosocomiale	hospital-acquired infections ; nosocomial infections			
Mésusage	Misuse and abuse of medicinal products			. utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (R. 5121-21 CSP) . usage inapproprié par rapport aux données de référence, survenant au cours de la chaîne de soins et exposant un patient donné à un risque avéré ou potentiel, sans bénéfice corrélatif ; usage dans des conditions normales d'utilisation en dehors des indications autorisées (R. 5121-21). . prescription de façon non ciblée (CE 6 février 2006)
Risque d'effet indésirable	risk of undesirable effects			
Risque d'incident				. une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical de diagnostic in vitro, ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes (R.5222-2 CSP)
Risque inconnu	unknown risk			
Risque médical				aléa thérapeutique (Cass civ 18 novembre 2000)
Surdosage	overdose			

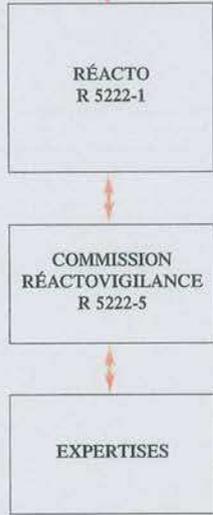
AFSSAPS

SIGNALEMENT DIRECT SI URGENCE R 5222-13

DÉCLARATION D'INCIDENTS OU RISQUES D'INCIDENT R 5222-12 (PROFESSIONNELS EXERÇANT UN ES)

DÉCLARATION D'INCIDENTS OU RISQUES D'INCIDENT R 5222-14 (EFFET NÉFASTE)

DÉCLARATION D'INCIDENTS OU RISQUES D'INCIDENT R 5923-3



DÉSIGNATION ORGANISME AGRÉE L 5222-2



Mise sur le marché

R 5212-17-2e

SIGNALEMENT D'INCIDENTS / RISQUES D'INCIDENT R 5212-7

SIGNALEMENT D'INCIDENTS / RISQUES D'INCIDENT R 5212-7 INFORMATION R 5212-5



R 5212-22



DÉSIGNATION CA L 5212-1

Mise sur le marché

CLR V R 5222-10

R 2222-15

CLMV R 5212-12

ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

R 5222-13

PROFESSIONNELS DE SANTÉ

R 5222-15

PATIENTS

DM
EI

R 5212-17

DM
EI

DM
EI

INDUSTRIELS

CE

DISPOSITIFS MÉDICAUX CE
R 5211-4

