



ENSP

ÉCOLE NATIONALE DE
LA SANTÉ PUBLIQUE

RENNES

PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTE PUBLIQUE

Jury - Avril 2002

**RETRAITS DE MÉDICAMENTS ET
MESURES DE POLICE SANITAIRE DES
AUTORITÉS DE SANTÉ**

Leila COULOUX

Sommaire

Liste des sigles utilisés

Introduction.....	1
I Le cadre juridique des retraits de médicaments.....	2
I-1 Textes législatifs.....	2
I-1-1 relatifs à la fabrication et distribution en gros des médicaments à usage humain.....	2
I-1-2 relatifs aux pouvoirs de police sanitaire de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.....	3
I-2 Textes réglementaires.....	6
I-2-1 relatifs aux établissements pharmaceutiques.....	6
I-2-2 relatifs aux pharmacies à usage intérieur.....	10
I-3 Autres textes opposables.....	10
I-3-1 Bonnes pratiques de fabrication.....	10
I-3-2 Bonnes pratiques de distribution en gros.....	12
I-3-3 Bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical.....	14
I-3-4 Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière.....	15
I-3-5 Code de déontologie des pharmaciens.....	15
II Organisation des retraits de médicaments.....	17
II-1 Du signalement à la prise de décision de retrait.....	17
II-1-1 Enregistrement du signalement.....	17
II-1-2 Evaluation du signalement.....	17
II-1-3 Enquête sur site.....	18
II-1-4 Décision.....	18
II-2 Mise en œuvre de la décision de retrait.....	19
II-2-1 Rôle du département Accidents.....	19
II-2-2 Diffusion de l'alerte par le pharmacien responsable de l'entreprise.....	21
II-2-3 Mise en œuvre du retrait par les destinataires de l'alerte.....	25
II-2-4 Information des patients.....	27
II-3 Etude des rappels de médicaments effectués entre 1992 et 2001.....	28

II-3-1 Statistiques 1992-2001.....	28
II-3-2 Cas du Prodilantin.....	29
II-3-3 Cas de la cérvastatine.....	30
II-4 Voies d'amélioration.....	31
II-4-1 des procédures d'alerte existantes.....	31
II-4-2 de la mise en œuvre des retraits par les destinataires.....	32
II-5 Rôle de l'inspection.....	33
II-5-1 Inspection chez le fabricant de médicaments dans le cadre du signalement d'un accident.....	33
II-5-2 Inspection chez la structure dispensatrice du produit rappelé.....	34
II-5-3 Autres inspections.....	35
Conclusion.....	35
Bibliographie.....	37
Annexes (non fournies par l'auteur).....	40
Note de synthèse	
Répertoire de textes juridiques	

Liste des sigles utilisés

Afssaps	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Agence	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Art.	Article
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BPDDOM	Bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage
médical	
BPDG	Bonnes pratiques de distribution en gros
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPPH	Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CSP	Code de la santé publique
CSRP	Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique
DEDIM	Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
DEMEB	Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
DEMEIS	Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information
Scientifique	
DIE	Direction de l'Inspection et des Etablissements
DLC	Direction des Laboratoires et des Contrôles
FCR	France Câbles et Radio (société)
IRP	Inspection Régionale de la Pharmacie
MCA	Medicines Control Agency
PUI	Pharmacie à usage intérieur
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNIP	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

INTRODUCTION

« La sécurité sanitaire a pour objet de prévenir ou de réduire les risques iatrogènes, les accidents et les incidents liés aux traitements, aux actes de prévention, de diagnostic et de soin, à l'usage des biens et produits de santé comme des interventions et décisions des autorités sanitaires. »¹

Les retraits de médicaments sont des décisions qui répondent à un objectif de sécurité sanitaire en ce qu'ils préviennent les incidents liés à l'usage de produits de santé défectueux. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) procède ainsi dans le cadre du contrôle du marché, mais également dans son rôle permanent de réévaluation du rapport bénéfice/risque ou par application d'un principe de précaution, au retrait de médicaments défectueux ou suspectés de l'être. Que ce retrait porte sur quelques lots ou sur leur totalité, sa mise en œuvre implique l'intervention des autorités mais aussi des professionnels qui fabriquent, distribuent et délivrent les médicaments au public. Son cadre juridique et son organisation actuelle n'ont pas permis d'éviter :

- qu'un lot de médicament retiré soit administré à un patient, avec des conséquences graves sur sa santé (coma) : cas du Prodilantin en 2000,
- qu'un médicament soit retiré dans la précipitation par son exploitant, sans en avoir informé au préalable les prescripteurs et les dispensateurs : cas de la céxivastatine (Staltor, Cholstat) en 2001.

A travers ces exemples se pose le problème de l'information sur le retrait : son contenu, son mode de diffusion permettent-ils aux détenteurs de stocks de mettre en œuvre le retrait ? Quelle amélioration peut être apportée à l'organisation actuelle des retraits ? Comment l'information du public est-elle organisée lorsqu'un médicament est retiré ?

Le présent rapport tente d'apporter des éléments de réponse par l'analyse du cadre juridique des retraits de médicaments et la description de leur organisation. Il s'attachera à présenter les obligations des acteurs de la distribution vis-à-vis du signalement aux autorités, de la mise en place d'un système de rappel de médicament, et le rôle des autorités dans la diffusion des messages de retrait.

¹ D.TABUTEAU, La sécurité sanitaire, Paris, Berger-Levrault, 1994, p.11

I- Le cadre juridique des retraits de médicaments.

I-1 Textes législatifs

I-1-1 relatifs à la fabrication et distribution en gros des médicaments à usage humain.

L'article L.5124-6 du Code de la santé publique (CSP) énonce le devoir de l'établissement pharmaceutique exploitant un médicament d'informer immédiatement l'Afssaps sur :

- toute action engagée pour :
 - . suspendre la commercialisation,
 - . retirer du marché,
 - . retirer un lot déterminé de médicament ;
- la raison de cette action si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou la protection de la santé publique.

Cet article correspond à l'ancien article L.604-1, introduit dans le CSP par la loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament. Avant cette loi, aucune disposition n'imposait formellement aux établissements pharmaceutiques de déclarer les incidents ou les accidents rencontrés lors de la fabrication des médicaments.

Suivant les dispositions de l'article L.5421-5, le responsable d'un établissement pharmaceutique exploitant un médicament peut être puni d'une amende de 3750€ :

- s'il ne satisfait pas à son obligation d'information immédiate de toute action engagée pour suspendre la commercialisation, retirer du marché un médicament ou en retirer un lot déterminé,
- ou s'il n'a pas indiqué la raison de cette action, alors que celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou la protection de la santé publique.

Cette sanction peut être complétée par d'autres mesures prévues par l'article L.5421-7 :

- fermeture provisoire de l'établissement par le représentant de l'Etat dans le département lorsque l'autorité judiciaire est saisie d'une poursuite par application de l'article L.5421-5,
- fermeture temporaire ou définitive de l'établissement lorsque les personnes physiques sont coupables de l'infraction prévue à l'article L.5421-5,
- en cas de récidive de cette infraction, peine de trois mois d'emprisonnement et de 7500€ d'amende.

I-1-2 relatifs aux pouvoirs de police sanitaire de l'Afssaps.

Suivant les dispositions de l'article L.5312-3 du CSP, l'Agence peut enjoindre « la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation » du produit de procéder :

- à son retrait en tout lieu où il se trouve,
- à sa destruction,
- à la diffusion de mise en garde ou de précaution d'emploi.

Cette injonction est possible dans plusieurs cas, référencés aux articles L.5312-1 et L.5312-2

a) L'article L.5312-1 concerne les produits mentionnés à l'article L.5311-1 (c'est-à-dire entrant dans le champ de compétence de l'Agence) et qui ne sont pas soumis à autorisation ou enregistrement préalable. Quatre mesures sont possibles :

- Ces produits présentent ou sont soupçonnés de présenter un danger pour la santé humaine : l'Agence peut *suspendre* les activités sur ces produits pour une durée maximale de un an. Les activités sont : les essais, la fabrication, la préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation, la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la publicité, la mise en service, l'utilisation, la prescription, la délivrance ou l'administration.
- Les produits présentent ou sont suspectés de présenter un danger *grave* : l'Agence peut *interdire* les activités.
- Les produits ne présentent pas de danger pour la santé humaine mais ont été « mis sur le marché, mis en service ou utilisés en infraction aux dispositions législatives ou réglementaires qui leur sont applicables » : l'Agence peut *suspendre* les activités jusqu'à la mise en conformité des produits.
- Afin de garantir la sécurité sanitaire des produits, l'Agence peut *fixer des conditions particulières ou des restrictions d'utilisation*.

b) L'article L.5312-2 concerne les produits mentionnés à l'article L.5311-1 et qui ont été mis sur le marché illégalement, c'est-à-dire sans avoir obtenu « l'autorisation, l'enregistrement ou la certification préalable exigé par les dispositions législatives ou réglementaires applicables » à ces produits. L'Agence peut dans ce cas *suspendre* les activités liées à ces produits jusqu'à la mise en conformité à la réglementation applicable.

c) D'autres situations d'injonction sont mentionnées dans l'article L.5312-3 : la suspension ou le retrait d'autorisation ou d'enregistrement d'un produit mentionné à l'article L.5311-1.

Les mesures prononcées par l'Agence : suspension d'activité, interdiction d'activité, retrait ou destruction d'un produit, peuvent être *limitées à certains lots de fabrication*. Cette disposition de l'article L.5312-3 ne devrait donc pas concerner les médicaments avec autorisation de mise sur le marché (AMM) puisque l'article ne prévoit que les cas de suspension ou de retrait d'AMM et dans ces cas, *tous* les lots doivent être retirés. Il existe cependant une possibilité de retrait partiel du marché dans le cadre de l'article R.5139, décrite plus loin.

Enfin, « chaque fabricant, importateur, transporteur, distributeur en gros ou au détail ayant acquis ou cédé des lots concernés et ayant connaissance de la décision est tenu d'en informer ceux qui lui ont fourni la marchandise et ceux à qui il l'a cédée. » (L.5312-3). Cette obligation d'information repose donc sur la connaissance préalable de la décision de l'Agence d'où difficulté d'application de cette disposition. Par ailleurs, elle concerne une liste limitée d'obligataires qui semble pour la distribution au détail viser notamment les pharmaciens d'officine en ce que l'établissement affecté à cette activité est défini comme une officine (L.5125-1).

Les mesures d'injonction sont à la charge de la personne à qui elles ont été adressées (L.5312-3). Par ailleurs, l'Afssaps peut informer si nécessaire l'opinion publique par des moyens tels la diffusion de messages sanitaires ou d'avis de rappel de produit (L.5312-4).

Les articles L.5312-1 à L.5312-4 correspondent à l'ancien article L.793-5 introduit dans le CSP par la loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle sanitaire des produits destinés à l'homme.

Des sanctions pénales spécifiques au non-respect des mesures de police sanitaire décidées par l'Afssaps sont prévues par les articles L.5451-1 à L.5451-3 (ancien article L.793-6 introduit dans le CSP par la loi n°98-535). Ces sanctions s'appliquent aux personnes physiques ou morales responsables de la mise sur le marché, de la mise en service ou de l'utilisation d'un produit entrant dans le champ de compétence de l'Afssaps au sens de l'article L.5311-1.

- Article L.5451-1 : les personnes *physiques* encourent une peine de deux ans d'emprisonnement et de 30 000€ d'amende pour les infractions suivantes :
 - . poursuite à l'égard des produits concernés, des activités ayant fait l'objet d'une des mesures de suspension ou d'interdiction prévues aux articles L.5312-1 et L.5312-2,
 - . non-respect des conditions particulières ou des restrictions pour l'utilisation des produits fixées en application de l'article L.5312-1,

- . non-exécution des mesures de retrait, de destruction du produit ou de diffusion de mises en garde ou de précautions d'emploi décidées ou ordonnées en application de l'article L.5312-3 ;

- Article L.5451-2 : les personnes *physiques* coupables des infractions précédentes encourrent des peines complémentaires :

- . diffusion de la décision de condamnation,

- . affichage de la décision prononcée,

- . confiscation de la chose qui a servi ou était destinée à commettre l'infraction, ou du produit de la vente de cette chose,

- . fermeture définitive ou pour une durée de cinq ans au plus des établissements de l'entreprise ayant servi à commettre les faits incriminés ;

- Article L.5451-3 : les personnes *morales* peuvent être déclarées responsables pénalement des mêmes infractions, dans les conditions prévues à l'article 121-2 du code pénal, et les peines encourues sont les suivantes :

- . amende,

- . confiscation de la chose qui a servi ou était destinée à commettre l'infraction ou du produit de la chose,

- . affichage de la décision ou diffusion par tout moyen de communication audiovisuelle,

- . fermeture définitive ou pour une durée de cinq ans au plus des établissements de l'entreprise ayant servi à commettre les faits incriminés.

Les peines complémentaires encourues par les personnes physiques et les peines encourues par les personnes morales renvoient la précision de leurs conditions au code pénal.

Le non-respect de la décision de retrait des médicaments suite à une suspension ou un retrait d'AMM est ainsi une infraction, dont peut se rendre coupable la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché.

Les distributeurs (en gros ou au détail) ne peuvent être rendus coupables de cette infraction sur la base de l'article L.5451-1 puisqu'ils ne sont pas responsables de la mise sur le marché. En revanche, ils peuvent être poursuivis sur la base des articles L.5421-2, L.5421-3, L.5421-7 :

- l'article L.5421-2 prévoit que la commercialisation ou la distribution à titre gratuit ou onéreux, *en gros ou au détail*, d'une spécialité ou de tout médicament fabriqué industriellement sans AMM ou lorsque cette AMM est suspendue ou supprimée, sont punies d'une amende de 3750€ ; on peut noter que dans ce cas, l'activité de commercialisation par l'exploitant industriel est également punie ;

- l'article L.5421-3 prévoit la même sanction pour les mêmes activités, lorsqu'elles concernent un médicament homéopathique mentionné à l'article L.5121-13 non enregistré auprès de l'Afssaps, ou dont l'enregistrement est refusé, suspendu ou supprimé ;
- l'article L.5421-7 énonce les sanctions complémentaires relatives à la fermeture d'établissement et au cas de récidive d'infraction (cf. chapitre I-1-1).

I-2 Textes réglementaires

I-2-1 relatifs aux établissements pharmaceutiques.

a) Responsabilité du retrait

Issu du décret « établissements » (décret n°98-79 du 11 février 1998), l'article R-5106 donne dans son 3°) une définition de l'exploitation : elle « comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, *de suivi des lots et s'il y a lieu, de leur retrait* ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. » L'exploitant est donc responsable du retrait de lot.

L'exploitation des médicaments est assurée par :

- . le titulaire de l'AMM pour les spécialités ou tout autre médicament fabriqué industriellement (L.5121-8),
- . ou le titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) d'un médicament pour lequel une demande d'AMM a été ou sera déposée (L.5121-12 a),
- . ou le titulaire de l'enregistrement pour les médicaments homéopathiques ne relevant pas de l'AMM (L.5121-13),
- . ou, et *pour le compte* des titulaires mentionnés supra, par « une autre entreprise ou un autre organisme » ou « par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ».

L'activité d'exploitation ne concerne pas les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme. Pour ceux-ci, les opérations de suivi des médicaments et de leur éventuel retrait sont effectués par le fabricant , sous la responsabilité du promoteur de l'essai clinique (R.5106, 1°), sauf en cas d'importation . Dans ce cas, l'importateur assure le retrait sous la responsabilité du promoteur (R.5106, 2°). On parle d'importation si les produits proviennent d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen, ou s'ils ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 16 de la directive 75/319/CEE indépendamment du pays de provenance (R.5106, 2°).

On peut noter que s'impose à l'exploitant, au fabricant et à l'importateur, une obligation de traçabilité des lots (le « suivi des lots »).

b) Missions du pharmacien responsable.

L' article R.5113-2 est relatif aux missions du pharmacien responsable de toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique, tel que mentionné à l'article L.5124-2. Selon l'article R.5113-2, le pharmacien responsable « organise et surveille le suivi et le retrait des lots ». D'autre part, les missions du pharmacien responsable sont assumées par celui-ci « dans la mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou organisme dans lequel il exerce ». Ainsi, même dans une entreprise ne comportant pas d'activité de fabrication, le pharmacien responsable assume l'organisation et la surveillance du retrait des lots.

L'établissement pharmaceutique est défini par la nature de ses activités (art.L.5124-1) :

- . fabrication, importation, exportation, distribution en gros des médicaments, produits et objets relevant du monopole des pharmaciens,
- . fabrication, importation et distribution des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme,
- . exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments, de générateurs, trousses ou précurseurs.

Dès lors qu'une de ces activités est exercée, la traçabilité des lots est donc obligatoire.

c) Information des autorités.

L'article R.5115-10, également issu du décret «établissements », est relatif à l'obligation d'information de l'Afssaps de tout incident ou accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution d'un lot de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, lorsque cet incident ou accident est susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique. Cette obligation incombe au pharmacien responsable du fabricant, de l'importateur ou de l'exploitant, pour un lot commercialisé. Cette obligation de déclaration à l'Afssaps n'existe pas pour les distributeurs, même si l'incident ou accident intervient au cours de la distribution.

L'introduction de cet article dans le CSP date du décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance. Ce décret avait pour objet de préciser les règles applicables à la surveillance des médicaments postérieurement à la délivrance de leur AMM, de leur ATU, ou de leur enregistrement pour certains médicaments homéopathiques, en fixant notamment les obligations de signalement incombant aux professions de santé et aux exploitants de

médicaments. Ainsi, les professions de santé doivent déclarer aux centres régionaux de pharmacovigilance les effets indésirables graves ou inattendus des médicaments (R.5144-19), les exploitants de médicaments doivent déclarer les effets indésirables graves au directeur général de l'Afssaps (R.5144-20) ainsi que les incidents ou accidents survenus lors de la fabrication ou de la distribution (R.5115-10), les fabricants et les importateurs de médicaments ont seulement l'obligation de déclarer les problèmes liés à la fabrication ou à la distribution (R.5115-10).

Le lien juridique entre pharmacovigilance et problème de qualité du médicament vient de l'exercice de la pharmacovigilance qui, selon l'article R.5144-2, « peut impliquer la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit, ainsi que des informations relatives à la *fabrication*, à la *conservation*, à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients de ce médicament ou produit. »

d) Mise en œuvre du retrait de lot.

L'article R.5115-14 issu du décret « établissement » prévoit l'obligation pour tout établissement pharmaceutique se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros de médicaments, de se doter d'un plan d'urgence qui garantisse la mise en œuvre effective de tout retrait de lot, lorsque ce retrait est organisé respectivement :

- . par l'exploitant, pour les médicaments autres que ceux destinés à l'expérimentation sur l'homme,
- . par le fabricant ou l'importateur, pour les médicaments destinés à l'expérimentation sur l'homme.

Cet article a été modifié par le décret 99-144 du 4 mars 1999 avec l'ajout d'une obligation de conservation pendant deux ans d'une copie des décisions de retraits de lots, par lesdits établissements.

e) Décisions de retrait prises par l'Afssaps

L'article R.5139 concerne le retrait ou la suspension de l'AMM par l'Afssaps ainsi que les retraits du marché indépendants du retrait ou de la suspension d'AMM.

Rappelons que les médicaments concernés par l'AMM sont suivant l'article L.5121-8 « toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement », avec deux exceptions : les médicaments pouvant faire l'objet d'une ATU (L.5121-12), certains médicaments homéopathiques (L.5121-13).

Selon l'article R.5139, lorsque l'AMM est suspendue ou retirée, le titulaire doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de

la spécialité. Comment s'articule cette disposition par rapport à celle de l'article R.5106 qui prévoit que l'exploitant et le titulaire de l'AMM peuvent être distincts, et qui dans ce cas, de l'exploitant ou du titulaire de l'AMM, doit assurer le retrait de médicament ? Lorsque l'exploitant n'est pas le titulaire de l'AMM, il agit néanmoins pour le compte de celui-ci (R.5106, 3°). Le titulaire de l'AMM est donc le donneur d'ordre du retrait.

« Si les dispositions prises par le titulaire de l'AMM n'interviennent pas dans des délais compatibles avec l'intérêt de la santé publique, le directeur général de l'Agence prend toutes mesures appropriées ». Cet article qui ne détaille pas les mesures en question est néanmoins à rapprocher des prérogatives de l'Afssaps énoncées dans l'article L.5312-3 (comportant notamment des mesures d'injonction) et des poursuites pénales vues au chapitres I-1-1 et I-1-2.

Pour les motifs qui justifient des décisions de suspension ou de retrait d'AMM et indépendamment de ces décisions, le directeur général de l'Afssaps peut interdire « la délivrance d'une spécialité pharmaceutique en limitant, le cas échéant, cette interdiction aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation ». On en déduit que ces motifs ne peuvent être invoqués pour l'interdiction de délivrance d'un lot de médicament fabriqué industriellement mais qui ne serait pas une spécialité pharmaceutique. La seule possibilité de retrait du marché est alors le retrait ou la suspension d'AMM.

Les motifs d'interdiction de délivrance d'une spécialité pharmaceutique sont les suivants :

- . elle est nocive dans les conditions normales d'emploi,
 - . ou l'effet thérapeutique fait défaut,
 - . ou elle n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,
 - . ou les renseignements fournis lors de la demande d'AMM sont erronés, les conditions prévues « à la présente section » [section II : médicaments et produits soumis à autorisation] ne sont pas ou ne sont plus remplies ou les contrôles n'ont pas été effectués,
 - . ou l'étiquetage ou la notice ne sont pas conformes aux prescriptions du livre V [pharmacie].
- Les dispositions de l'article R.5139 viennent donc compléter les dispositions de l'article L.5312-3 en prévoyant la possibilité d'interdiction de délivrance de *certaines* lots d'une spécialité.

I-2-2 relatifs aux pharmacies à usage intérieur (PUI)

L'article R.5104-18 issu du décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 est applicable à toutes les catégories de pharmacies à usage intérieur². Il prévoit l'obligation d'installation et d'équipement des locaux de façon à assurer « la bonne conservation, le suivi et, s'il y a lieu, le retrait des médicaments [...] ». L'obligation de traçabilité des médicaments est posée ici par rapport aux locaux et à leur équipement.

Le deuxième alinéa de l'article R.5104-20 précise le devoir de fonctionnement des PUI conformément aux bonnes pratiques dont les principes sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé. Cet arrêté daté du 22 juin 2001 donne des précisions sur le stockage des produits rappelés (cf. partie I-3-4).

Dans les structures d'hospitalisation à domicile disposant de PUI, le pharmacien chargé de la gérance « assure le retrait des produits pharmaceutiques en tant que de besoin » (R.5104-59). La demande d'autorisation de création ou de transfert de la PUI doit comporter « les modalités envisagées pour la dispensation ou le retrait éventuel des médicaments[...] » (R.5104-60, g).

I-3 Autres textes opposables

Il s'agit principalement des « Bonnes pratiques » applicables à diverses activités de la pharmacie, et du Code de déontologie des pharmaciens.

I-3-1 Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

D'origine européenne³, les BPF résultent de l'arrêté du 10 mai 1995 modifié par l'arrêté du 18 décembre 1997, arrêtés pris en application de la loi 92-1279 du 8 décembre 1992 relative à la pharmacie et au médicament. Elles s'appliquent exclusivement aux médicaments à usage humain et sont opposables aux établissements pharmaceutiques. Le chapitre 8 des BPF traite des réclamations et rappels de médicaments.

² Plus précisément, l'article R.5104-18 concerne les PUI des établissements de santé, des établissements médico-sociaux, des syndicats interhospitaliers et des établissements pénitentiaires. Référence est faite à cet article dans les articles R.5104-58 (PUI des structures d'hospitalisation à domicile), R.5104-73 (PUI des services départementaux d'incendie et de secours), R.5104-84 (PUI des services de dialyse à domicile), R.5104-98 (PUI de la pharmacie centrale des armées).

³ Directive 91/356/CEE de la Commission Européenne, du 13 juin 1991, établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain.

Principe : tout fabricant doit :

- . mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments distribués,
- . organiser le système de rappel pour pouvoir retirer efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être,
- . informer l'autorité compétente de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution, et si possible indiquer les pays destinataires des médicaments.

La rédaction de ce dernier paragraphe laisse à penser que le fabricant doit consulter l'autorité compétente avant de prendre une décision de rappel.

Réclamations (chapitres 8.1 à 8.7) :

Les actions à entreprendre suite à une réclamation doivent être décrites dans des procédures écrites, y compris la nécessité d'envisager un rappel en cas de réclamation concernant un médicament supposé défectueux (chapitre 8.2). Par ailleurs, toute réclamation doit être enregistrée et étudiée par un responsable désigné ainsi que les mesures prises, et le pharmacien responsable en être informé (chapitres 8.1, 8.3, 8.5). Ces dossiers de réclamations doivent être réexaminés régulièrement afin de déceler un problème nécessitant le rappel de médicaments commercialisés (chapitre 8.6). Le chapitre 8.7 répète l'obligation pour le fabricant d'informer les autorités compétentes lorsqu'il envisage une action après avoir détecté un problème sérieux de qualité.

Rappels (chapitres 8.8 à 8.15, 7.13) :

Outre les spécifications de rapidité, permanence et efficacité, le système de rappel doit être procéduré et les procédures tenues à jour (chapitre 8.9). En cas de sous-traitance de la fabrication, les procédures de rappel du donneur d'ordre doivent contenir la référence de toute pièce nécessaire à l'évaluation de la qualité du produit (chapitre 7.13).

Le pharmacien responsable traite le rappel et doit disposer de personnel suffisant, tous étant indépendants des services commerciaux (chapitre 8.8).

Lors d'un rappel, les dossiers de distribution doivent contenir des informations sur les grossistes et acheteurs notamment les quantités et les lots délivrés, y compris pour les produits exportés et les échantillons médicaux (chapitre 8.12). La traçabilité porte également sur le rappel lui-même avec un rapport comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées (chapitre 8.14). Les dispositions doivent être évaluées régulièrement (chapitre 8.16).

Stockage : une zone séparée et sûre doit être réservée au stockage des produits rappelés (chapitre 8.13).

Enfin, les autorités de tous les pays destinataires des médicaments concernés par une possibilité de rappel doivent être informées (chapitre 8.11).

Le non-respect des BPF est une infraction punie de 3750€ d'amende, selon l'article L.5421-1, cette sanction pouvant être complétée par celles de l'article L.5421-7 (cf. chapitre I-1-1).

I-3-2 Bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG).

D'origine européenne⁴, ces bonnes pratiques résultent de l'arrêté du 30 juin 2000 pris en application de la loi 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire. Applicables depuis le 19 janvier 2001 aux médicaments à usage humain et produits insecticides et acaricides appliqués sur l'homme (art.L.5136-1), elles sont opposables aux établissements pharmaceutiques cités aux articles L.5124-2, L.5124-7, L.5124-8, soit toutes les catégories de distributeurs en gros et les distributeurs de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme.

Principe :

Le système d'assurance de la qualité de la distribution en gros « doit garantir qu'une procédure de rappel ou de retrait efficace est établie dans le cadre du plan d'urgence » (chapitre 1.2.k), le plan étant défini comme la procédure qui décrit la mise en œuvre de tout rappel ou retrait de lot . Le glossaire des BPDG ne distingue pas le rappel du retrait : il s'agit de la « décision prise pour retirer du marché un ou plusieurs lots de produits pharmaceutiques et procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision. »

Les BPDG posent l'exigence d'un système d'assurance de la qualité comportant notamment . un plan d'urgence pour assurer le rappel ou le retrait des lots (chapitres 1.2 et 1.4 e) . un système de documentation permettant le suivi de la distribution (1.4 d) . l'enregistrement et le traitement des retours de produits et des réclamations sur leur qualité (chapitre 1.4 f) ; le traitement des retours doit faire l'objet d'une procédure écrite (chapitre 7.7.k).

Stockage : les BPDG prévoient l'isolement des produits impropres à la vente (rappelés ou retirés des stocks car faisant l'objet d'un rappel) dans une zone identifiée pour ne pas les confondre avec les produits commercialisables (chapitre 3.12, 3.29, 6.19, 6.20).

⁴ Directive 92/25/CEE du Conseil Européen, du 31 mars 1992, concernant la distribution en gros des médicaments à usage humain.

Réclamations sur la qualité (chapitres 6.8 à 6.11) :

Toute réclamation de ce type doit être enregistrée et, si ne relève pas de la responsabilité du distributeur, transmise à l'exploitant (médicament commercialisé) ou au promoteur de l'essai (médicament expérimenté sur l'homme), suivant une procédure écrite. Comme pour le fabricant, la personne désignée pour traiter les réclamations doit disposer des moyens appropriés et informer des mesures prises le pharmacien responsable ou délégué de l'établissement de distribution.

Rappels (chapitres 6.12 à 6.20) :

Des dispositions similaires à celles prévues pour les fabricants et exploitants sont prévues :

- . organisation du système de rappel sous la responsabilité de l'exploitant (cf art.R.5106), permettant un retrait du marché rapide, efficace et permanent (chapitres 6.12, 6.16),
- . désignation d'un responsable pour la coordination des rappels (chapitre 6.15),
- . enregistrement du rappel (chapitre 6.18), établissement d'une procédure écrite de rappel (chapitre 6.17),
- . stockage des produits retournés par un client lors d'un rappel, dans une zone sûre et identifiée.

Des dispositions spécifiques aux distributeurs sont prévues :

- . devoir de contribuer au bon déroulement des opérations, tant pour l'information des clients que pour le retour des produits (chapitre 6.13),
- . enregistrement des livraisons permettant de rechercher et contacter immédiatement les destinataires des produits (chapitre 6.14),
- . information par les distributeurs de leurs clients, en France et à l'étranger (chapitre 6.14),
- . si les produits sont détruits, désignation de ces produits et enregistrement des opérations de destruction (chapitre 6.26).

Le suivi des lots de médicaments jusqu'au destinataire n'est exigée que pour les médicaments dérivés du sang (chapitre 4.16 sur les transactions d'entrée, 5.10 sur les transactions de sortie) et les médicaments expérimentés sur l'homme (chapitre 4.15 sur les transactions d'entrée, 5.9 sur les transactions de sortie). Hormis ces deux exceptions, le suivi des lots est optionnel pour les transactions entre fabricants, importateurs et distributeurs en gros (chapitres 4.14 et 5.8) même si est posée l'obligation de traçabilité des produits. Réglementairement, le suivi des lots est cependant une des missions du pharmacien responsable (R.5113-2).

Le non-respect des BPDG est une infraction punie de 3750€ d'amende selon l'article L.5421-1, pouvant être complétée par les sanctions prévues à l'article L.5421-7 (cf. chapitre I-1-1).

I-3-3 Bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical (BPDDOM).

Elles font l'objet d'un arrêté du 17 novembre 2000 pris en application de la loi n°96-452 du 28 mai 1996 et s'appliquent à l'oxygène à usage médical fabriqué industriellement et bénéficiant d'une AMM, et aux concentrateurs produisant de l'oxygène à usage médical, lorsque ces produits sont dispensés à domicile. Selon ces bonnes pratiques, les pharmacies d'officine, mutualistes et de secours minier y sont assujetties lorsque celles-ci exercent une activité de dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical. Cette obligation n'est cependant pas mentionnée dans l'article L.4211-5 qui prévoit seulement que, par dérogation au monopole des pharmaciens, des personnes morales respectant les bonnes pratiques puissent être autorisées à dispenser à domicile de l'oxygène à usage médical, sous la responsabilité d'un pharmacien inscrit en section A, D ou E.

Principe :

Le système d'assurance de qualité relatif à la distribution et à la dispensation à domicile de l'oxygène doit comporter :

- . un système de gestion des lots de l'oxygène, des contenants et dispositifs utilisés permettant la traçabilité et le rappel dans de bonnes conditions (chapitres 1.1.7 et 5.1),
- . l'assurance d'une réponse correcte aux situations d'urgence, selon une procédure préétablie (chapitre 1.1.9),
- . une documentation permettant de suivre les réclamations et les rappels, et l'historique de chaque lot dispensé à conserver cinq ans après la fin de la dispensation (chapitres 1.2.1 et 1.2.4). Le dossier de dispensation de lot doit porter le numéro de lot dispensé, le nom et l'adresse du patient (chapitre 1.2.7). La documentation de chaque réservoir cryogénique comporte l'indication de sa localisation, du numéro de lot de l'oxygène et des patients, suivant un ordre chronologique (chapitre 1.2.8).

Réclamations (chapitre 5.2) :

Elles doivent être enregistrées et traitées suivant des procédures écrites prévoyant la possibilité d'un rappel, et les mesures prises enregistrées. Le pharmacien responsable de la structure dispensatrice doit en être informé ainsi que les fabricants de l'oxygène et du dispositif médical associé si la réclamation concerne leur qualité.

Rappels (chapitre 5.3) :

Le système de rappel doit permettre un retrait rapide et efficace du marché, de l'oxygène et du dispositif médical s'ils sont défectueux ou suspectés de l'être. Des dispositions similaires

à celles des BPF sont prévues : procédure de rappel écrite et réévaluée régulièrement, enregistrement du rappel et établissement d'un rapport avec bilan des quantités distribuées et récupérées, organisation du rappel sous la responsabilité du pharmacien responsable de la structure dispensatrice, disposition d'un personnel suffisant et information des autorités sur les actions envisagées suite à la détection d'un problème sérieux de qualité.

Stockage : une zone distincte est affectée au stockage d'oxygène refusé, rappelé ou retourné (chapitre 3.5.4). Les réservoirs cryogéniques défectueux ou rappelés sont identifiés et isolés dans une zone distincte des produits disponibles à la dispensation (chapitres 3.5.5 et 5.3.3).

La spécificité de certains réservoirs : fixes et de grande capacité, nécessite en cas de rappel l'organisation immédiate d'une quarantaine afin qu'aucune opération de fractionnement ne puisse intervenir. Lorsque le rappel concerne des lots stockés chez les patients, la société dispensatrice doit pouvoir remplacer immédiatement ces lots.

I-3-4 Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH)

L'arrêté du 22 juin 2001 relatif aux BPPH est pris en application du décret 2000-1316 du 26 décembre 2000. Les BPPH s'appliquent à toutes les catégories de PUI selon l'article R.5104-20 et les références à cet article figurant dans les articles R.5104-58, R.5104-73, R.5104-84, R.5104-98.

Selon les BPPH, dans l'organisation générale des locaux, « une zone de stockage différenciée et sécurisée est prévue pour les produits refusés par la PUI, les produits rappelés par le ministre chargé de la santé, le directeur général de l'Afssaps, ou le responsable de la mise sur le marché ainsi que les produits périmés. »

I-3-5 Code de déontologie des pharmaciens

Certains articles peuvent être invoqués :

- R.5015-8 : « les pharmaciens sont tenus de prêter leur concours aux actions entreprises par les autorités compétentes en vue de la protection de la santé ». Un courrier du 13 février 2001 cosigné par le directeur général de l'Afssaps et le président du Conseil Central de la Section D de l'Ordre des Pharmaciens, adressé aux pharmaciens des établissements de santé, leur rappelait qu'ils étaient responsables de la transmission et la prise en compte des messages d'alertes « conformément aux dispositions de l'article R.5015-8 du CSP ».

On peut penser que cette responsabilité s'exerce dans les mêmes conditions pour tous les pharmaciens impliqués dans la distribution du médicament.

- R.5015-12 : « tout acte professionnel doit être accompli avec soin et attention, selon les règles de bonnes pratiques correspondant à l'activité considérée ». Cet article trouve directement son application aux pharmaciens responsables d'établissements pharmaceutiques, dans la mesure où les activités de fabrication et de distribution sont encadrées par les BPF et les BPDG et que ces « bonnes pratiques » traitent des retraits de médicaments. Les BPPH ne les évoquent que très succinctement . Les pharmaciens exerçant dans les structures dispensatrices à domicile d'oxygène médical sont largement concernés.

Le deuxième alinéa du même article ajoute : « les officines, les pharmacies à usage intérieur, les établissements pharmaceutiques et les laboratoires d'analyses de biologie médicale doivent être installés dans des locaux spécifiques, adaptés aux activités qui s'y exercent et convenablement équipés et tenus ». Le président du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens considère que cet équipement doit comporter un outil de réception d'informations, « un fax et une adresse e.mail » lui semblant les outils les plus adaptés⁵.

- R.5015-47 : « il est interdit au pharmacien de délivrer un médicament non autorisé ». Cette disposition est spécifique à l'exercice officinal et en PUI, et peut s'appliquer à la délivrance d'un médicament dont l'AMM a été suspendue ou retirée, ou à un produit répondant à la définition du médicament.
- R.5015-68 : « le pharmacien responsable [...] doit veiller au respect de l'éthique professionnelle ainsi que de toutes les prescriptions édictées dans l'intérêt de la santé publique ». Les prescriptions peuvent s'entendre comme les lois et règlements mais aussi comme les mesures de sécurité sanitaire prises par les autorités.

Les manquements à ces dispositions peuvent conduire à des poursuites devant la juridiction ordinaire compétente.

⁵ Les Nouvelles pharmaceutiques, bimensuel n°225, vendredi 2 novembre 2001, p 1-2.

II Organisation des retraits de médicaments.

II-1 Du signalement à la prise de décision de retrait.

Le département Accidents⁶ a été créé en 1993 lors de la mise en place de l'Agence du médicament. Il est aujourd'hui rattaché à la Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE) au sein de l'Afssaps (organigramme en annexe 1) et a pour rôle :

- le suivi de l'ensemble des signalements de problèmes pouvant mettre en cause la qualité des produits entrant dans le champ de compétence de l'Agence suivant l'article L.5311-1; ces signalements définissent les « accidents » ;
- la mise en œuvre des décisions de rappel des produits, prises suivant les articles L.5312-1 à L.5312-3 et R.5139.

Outre la DIE, sont associés au traitement des signalements la Direction de l'Evaluation du Médicament et des Produits Biologiques (DEMEB), la Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux (DEDIM), la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) et l'Etablissement Français du Sang. La description de l'activité du département Accidents infra ne concerne que la partie Médicaments.

II-1-1 Enregistrement du signalement.

Le signalement parvient au département Accidents sur tout support (appel téléphonique, télécopie,...) et est enregistré. Un dossier est ouvert avec un numéro de signalement (code produit [M pour médicament] +année en cours +numéro chronologique), le nom du ou des produits et des exploitants concernés, la date du signalement, et comportera toutes les pièces relatives au signalement.

Le signalant peut être toute personne en France ou une autorité de santé à l'étranger.

II-1-2 Evaluation du signalement.

Si le médicament n'est pas commercialisé en France, il peut néanmoins être bénéficiaire d'une ATU, être en cours d'essai clinique, être fabriqué en France pour l'exportation, ou faire l'objet d'une demande d'importation. Le signalement est classé après demande d'information auprès des services concernés de la DEMEB, sauf dans le cas de l'exportation, où le signalement peut être accompagné d'une demande d'inspection sur site.

Si le médicament est commercialisé en France, l'évaluation du signalement consiste à déterminer :

- le statut du produit,
- s'il s'agit d'un défaut de qualité,

⁶ Entretien avec Isabelle Salvetat, chef du département Accidents et ses collaboratrices.

- si le défaut et le médicament ont déjà fait l'objet d'une réclamation,
- si le défaut met en cause la fabrication, les conditions de stockage ou l'utilisation,
- les lots et /ou sous-lots susceptibles d'être concernés,
- la distribution des lots en France et à l'étranger y compris les échantillons médicaux,
- le danger ou la suspicion de danger public,
- les risques de rupture de stocks,
- l'existence d'équivalents thérapeutiques.

Cette évaluation se fait par enquête téléphonique auprès du signalant, du pharmacien responsable de l'entreprise concernée (qui doit confirmer par écrit ses informations et engagements et compléter une fiche produit, cf.annexe2), de la DEMEB.

Parallèlement à cette évaluation, si un échantillon du médicament incriminé est disponible, il sera analysé par la DLC (sauf si le signalant est la DLC : analyse donnant lieu à signalement)

A ce stade, soit les éléments recueillis sont suffisants, le département Accidents prépare alors une proposition de décision sous forme de note de synthèse ; soit une enquête sur site est décidée.

II-1-3 Enquête sur site.

Si le médicament est fabriqué dans un Etat membre de l'Union Européenne, dans un pays adhérent au schéma de coopération PIC (Pharmaceutical Inspection Convention), dans un pays tiers avec lequel il existe un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) ou un accord PECA (European Agreement on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products : accords européens portant sur l'évaluation de la conformité et sur l'accès des produits), la DIE ne peut conduire elle-même l'inspection, elle adresse alors une demande à son homologue dans le pays concerné.

Dans les autres cas et notamment si le médicament est fabriqué en France, une inspection sur site est conduite par les inspecteurs de l'Afssaps identifiés comme astreints à la veille « Accidents » (un planning d'astreinte trimestriel est établi avec roulement hebdomadaire), sur ordre de mission du département Accidents. Lors de cette inspection, des prélèvements de médicaments et matières premières peuvent être réalisés pour une analyse par la DLC.

Le rapport d'inspection, de type contradictoire, et les résultats des analyses effectuées sont communiqués au pharmacien responsable de l'entreprise concernée.

II-1-4 Décision.

La proposition de décision intervient après l'inspection sur site éventuelle et peut être de trois types :

- classement sans suite du signalement : pas de risque de santé publique ; ce risque sera réévalué en cas d'élément nouveau ;
- retrait de lot de médicament ;
- mise en quarantaine⁷ de lot de médicament : arrêt de la distribution à partir de son lieu de distribution (dépositaire, grossiste-répartiteur, officine, établissement de santé) .

La proposition de décision peut associer les mêmes intervenants que pour le traitement des signalements. La décision est prise par le directeur général de l'Agence.

Trois types de retrait existent : à la demande de l'industriel, en accord entre l'Agence et l'industriel, ou imposé par l'Agence. Dans le cas d'une suspension d'AMM et dans le cas d'interdiction de délivrance limitée à certains lots de fabrication d'un médicament avec AMM, la décision de retrait de médicament peut être exécutée sans que le pharmacien responsable de l'entreprise concernée soit invité à fournir des explications. Dans les autres cas (mentionnés aux articles L.5312-1 à L.5312-3 et R.5139) et sauf en cas d'urgence, il⁸ est mis en situation de répondre aux griefs avant l'application des mesures (principe de la procédure contradictoire).

Un logigramme relatif au suivi des signalements figure en annexe 3

II-2 Mise en œuvre de la décision de retrait.

II-2-1 Rôle du département Accidents

Lorsqu'une décision de retrait est prise, que ce soit suite à un problème de pharmacovigilance ou de qualité du médicament, le département Accidents de l'Afssaps a pour mission de la mettre en œuvre. Il détermine les modalités pratiques du retrait avec le pharmacien responsable de l'entreprise concernée.

Le pharmacien responsable établit un message d'alerte qui doit être approuvé par le directeur général de l'Agence et sera diffusé aux détenteurs de stocks. Ce message comporte au minimum⁹ : le nom et l'adresse de l'exploitant, le nom du produit concerné, sa forme pharmaceutique ainsi que son dosage et son numéro d'identification administrative, les lots concernés, la raison du retrait, la décision de retrait de lot et les conditions d'application, la signature du pharmacien responsable.

⁷ Cette décision est rarement prise car impose l'immobilisation des produits pendant une durée difficile à apprécier chez les détenteurs de stocks.

⁸ Le pharmacien responsable ou la personne morale ou physique responsable de la mise sur le marché, suivant le statut du produit.

⁹ Procédure de l'Afssaps n°ACC/MED/001/M01.

Un courrier formel de décision de retrait accompagné du message d'alerte approuvé et du mode de diffusion retenu est envoyé au pharmacien responsable. Le message d'alerte comporte une numérotation chronologique et l'identification du produit (MED pour médicament), de l'année en cours (02 pour 2002), des destinataires (A pour pharmacien d'officine, B pour pharmacien des établissements de santé).

Le département Accidents élabore un « formulaire de notification d'un défaut de qualité par le système d'alerte rapide » encore appelé « recall » (« Retrait de lot/Rapid alert notification of a quality defect », cf.annexe 4), suivant le modèle proposé par la Commission Européenne dans la procédure ENTR/6266/00¹⁰. Cette procédure comporte une classification des défauts en fonction de leur gravité :

- défauts de classe I : susceptibles de mettre la vie en danger ou d'entraîner des risques graves pour la santé,
- défauts de classe II : autres que ceux de classe I et susceptibles d'entraîner une maladie ou un traitement inadapté,
- défauts de classe III : ne représentent pas forcément de risque important pour la santé mais le retrait peut avoir été décidé pour d'autres raisons.

Des exemples de défauts avec leur classification sont indiqués dans cette procédure (cf. annexe 5).

Une télécopie de ce formulaire est communiquée aux Etats membres de l'Union européenne et aux Etats ayant un accord de reconnaissance mutuelle (ARM), systématiquement pour les défauts de classe I, en tenant compte des pays vers lesquels le produit a été exporté pour les défauts de classe II.

Une lettre d'information reprenant le contenu de l'alerte et éventuellement du « recall » est également envoyée :

- au Cabinet du Ministère de la Santé,
- à la Direction Générale de la Santé,
- à la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins,
- à l'Etablissement Français du Sang,
- à l'Institut de Veille Sanitaire,
- au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP),

¹⁰ Groupe de travail « Contrôle des médicaments et inspections » . Révision de la compilation des procédures communautaires de collaboration administrative et d'harmonisation des inspections ; titre : procédure de traitement des alertes rapides et des rappels liés à des défauts de qualité ; date d'entrée en vigueur : 1^{er} mai 2000.

- à la DEDIM,
- à la DEMEIS¹¹,
- à la DEMEB,
- à la DLC,
- aux départements d'inspection des produits chimiques et des produits biologiques,
- aux Inspections Régionales de la Pharmacie (IRP),
- aux Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales,
- aux Agences Régionales d'Hospitalisation,
- au Ministère des Armées.

Le département Accidents remet également le message d'alerte à l'unité communication et information scientifique pour diffusion sur Internet¹².

Le directeur général de l'Agence peut décider de modes de diffusion supplémentaires :

- information des pharmaciens et prescripteurs par la presse professionnelle,
- communiqué, conférence de presse « grand public ».

II-2-2 Diffusion de l'alerte par le pharmacien responsable de l'entreprise.

Le mode de diffusion de l'alerte¹³ dépend du circuit de distribution du médicament et de son importance.

a) Médicament délivré par les pharmaciens d'officine.

L'alerte est diffusée par la procédure «information urgente exploitant-grossiste-répartiteur », aux pharmaciens exerçant en métropole et dans les départements d'Outremer¹⁴, ainsi qu'aux autres clients livrés par les grossistes répartiteurs.

Le principe de cette procédure¹⁵ a été mis en place le 1^{er} décembre 1993, par une convention signée entre le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) et la Chambre Syndicale de la Répartition Pharmaceutique (CSRP). Il prévoyait la distribution d'enveloppes d'alerte par les grossistes-répartiteurs dans les caisses de médicaments livrés aux pharmaciens d'officine, dans un délai de 4 à 24 heures à partir de la mise à disposition du message d'alerte. La convention signée le 19 juin 1997 et modifiée le 7 juillet 1999, entre l'Agence (du Médicament) et le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens prévoit la

¹¹ Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information Scientifique.

¹² Le serveur télématique « 3617 AGMED » de l'Agence n'est plus utilisé depuis juillet 2001.

¹³ Les Nouvelles pharmaceutiques, bimensuel n°201, jeudi 21 septembre 2000 , p 6-7

¹⁴ Guadeloupe, Guyane, Martinique, Réunion ; collectivités territoriales de Saint-Pierre et Miquelon, Mayotte.

¹⁵ Les Nouvelles pharmaceutiques, bimensuel n°183, vendredi 12 novembre 1999, p 1-2, p 6-7.

nécessité de diffusion d'une information complète, contrôlée et rapide, et la numérotation chronologique. Cette convention donne lieu à l'établissement d'une convention cadre signée le 4 novembre 1999¹⁶, entre la CSRP, le SNIP et le CNOP, qui correspond à une réactualisation de la convention du 1^{er} décembre 1993. La procédure d'information :

- s'étend aux pharmaciens d'officine des départements d'Outremer, aux pharmacies mutualistes et des sociétés de secours minières,
- instaure la numérotation des alertes,
- met en place un réseau de 75 pharmaciens sentinelles chargés d'évaluer la procédure pour le CNOP.

Selon cette procédure, le pharmacien responsable de l'entreprise adresse par télécopie le message d'alerte numéroté (par l'Agence) au pharmacien responsable du siège social de chaque grossiste répartiteur. Celui-ci en accuse réception et le transmet à ses agences locales (environ 220 au total), auxquelles il revient de reporter l'information sur un « bordereau d'information urgente », remis dans les caisses de livraison aux officinaux. Environ 50 000 bordereaux sont ainsi distribués, c'est-à-dire en moyenne 2 bordereaux par destinataire.

Plusieurs contraintes sont associées à cette procédure :

- le bordereau (annexe 6) impose des contraintes de texte, notamment pour le libellé du produit (38 caractères autorisés), les lots (30 caractères sur 5 lignes), le motif du retrait (738 caractères) ;
- la liste des grossistes destinataires, tenue à jour par la CSRP, ne comporte que ses adhérents. En revanche, la procédure grossiste répartiteur a pour objectif d'être utilisée par tout laboratoire pharmaceutique, même non adhérent au SNIP ;
- l'information transmise ne peut concerner que les retraits de lots de médicaments ;
- elle doit parvenir aux agences de répartition avant le vendredi 18 heures.

b) Médicament délivré par les pharmaciens des établissements de santé.

L'alerte est diffusée par la procédure « système d'alerte Viafax », également utilisée pour informer les pharmaciens d'officine des territoires d'Outremer¹⁷, les centres antipoison, les propharmaciens et les distributeurs non couverts par la CSRP¹⁸ (environ 8000 destinataires).

¹⁶ Convention conclue pour une durée de trois ans et renouvelable par tacite reconduction.

¹⁷ Nouvelle-Calédonie, Polynésie Française, Wallis et Futuna.

¹⁸ Exportateur, grossiste-répartiteur non adhérent à la CSRP, organisme non gouvernemental à but humanitaire.

Cette procédure a été mise en place le 4 novembre 1999 également, par un protocole d'accord¹⁹ entre le CNOP, le SNIP et la société France Câbles et Radio (FCR), filiale de France Télécom. Elle se substitue à un système d'alerte par voie postale et permet la diffusion du message d'alerte 24 heures sur 24 par télécopie, au moyen du système de commutation automatique de FCR. Le message d'alerte n'est pas restreint au retrait de médicament.

Selon cette procédure, le laboratoire pharmaceutique envoie à FCR le message d'alerte numéroté par l'Agence et la liste des groupes de destinataires (tels que mentionnés dans le premier paragraphe). FCR assure la diffusion aux destinataires, en utilisant le fichier communiqué par le CNOP deux fois par mois. Le message est ainsi diffusé dans un délai de 2 à 4 heures, avec cinq relances et l'émission d'un « journal des non-aboutis », transmis en moins de 24 heures au laboratoire par courrier électronique ou par télécopie.

Il appartient alors au laboratoire, d'informer les destinataires non joints par FCR, par courrier postal.

Le nombre moyen de télécopies non abouties est de 320 après relance. Les problèmes sont liés pour partie à la nature du fichier : une centaine de destinataires n'ont pas déclaré de numéro de télécopie au CNOP²⁰. Les problèmes peuvent également provenir du télécopieur : non branché, occupé, obsolète (non reconnaissance technique du port), absence ou bourrage de papier. Un autre problème pourrait survenir : les destinataires doivent être abonnés au réseau public de téléphonie, or France Télécom n'est plus en situation de monopole.

c) Médicament délivré dans une structure sans PUI

Plusieurs cas peuvent se présenter :

- structure approvisionnée par un grossiste-répartiteur selon l'article R.5115-1 II²¹ : c'est la procédure d'information « grossiste-répartiteur » qui s'applique ;
- structure approvisionnée par un établissement de santé selon l'article R.5104-10 , R.5104-57²²: pas de disposition spécifique s'il n'y a pas de pharmacien dans la structure ;

¹⁹ Protocole conclu pour une durée de un an, renouvelable par tacite reconduction.

²⁰ Une circulaire DH/DL/KF/112 datée du 7 janvier 1997 et émanant de la Direction des Hôpitaux invitait les directeurs d'établissements de santé publics et privés, à doter de télécopieurs les pharmacies hospitalières en prévision de la mise en place du nouveau système d'alerte, et à en communiquer le numéro au CNOP.

²¹ Centres de vaccination collective, dispensaires antivénériens, centres de planification familiale, dispensaires antituberculeux, établissements de transfusion sanguine, établissements sans PUI, centres de soins aux toxicomanes, personnes morales assurant la dispensation d'oxygène médical à domicile.

en effet, s'il y a un pharmacien identifié par le Conseil de l'Ordre, c'est-à-dire inscrit en section D pour son activité dans la structure considérée, il bénéficiera de la procédure d'information « Viafax » ;

- structure approvisionnée par une pharmacie d'officine selon l'article R.5104-106²³ : cas similaire au précédent ;
- Structure approvisionnée par un établissement pharmaceutique autre que grossiste-répartiteur selon l'article R.5104-106²⁴ : cas similaire au précédent

d) Autres cas.

- Echantillons médicaux remis aux prescripteurs et aux pharmaciens des PUI :

Ces échantillons sont remis par les visiteurs médicaux ou envoyés par les dépositaires. L'Afssaps demande aux laboratoires pharmaceutiques de prévenir directement les destinataires des échantillons. L'exigence de traçabilité posée par l'article R.5048 et la faible diffusion des échantillons, en comparaison avec les médicaments commercialisés, permet d'envisager une information ciblée, par courrier postal par exemple.

- Médecin passant commande d'un médicament pour usage professionnel :

L'alerte peut être diffusée par courrier aux prescripteurs figurant dans le fichier de l'entreprise, dans la mesure où la commande passée par écrit est enregistrée, et le suivi des lots organisé selon les dispositions de l'article R.5115-1 I. S'agissant des pharmacies d'officine, il est en revanche peu probable que le retrait de lot soit assuré par celles-ci auprès de leurs clients médecins.

- Nombre réduit de destinataires des médicaments :

Ceux-ci sont prévenus directement par l'entreprise à la demande de l'Afssaps, par courrier ou télécopie.

- Médicaments exportés :

Il n'existe pas de disposition spécifique.

²² Respectivement R.5104-10 : structures parmi établissement médico-social, centre spécialisé de soin aux toxicomanes, centre de planification familiale, gérées par un établissement de santé avec PUI ; R.5104-57 : structure d'hospitalisation à domicile dépendant d'un établissement de santé avec PUI.

²³ Etablissements de santé, structures d'hospitalisation à domicile, services de dialyse à domicile, établissements médico-sociaux.

²⁴ Etablissements de santé, structures d'hospitalisation à domicile, services de dialyse à domicile, approvisionnés en médicaments par : fabricant, importateur, exploitant, dépositaire, établissement de transfusion sanguine autorisé à distribuer en gros des médicaments dérivés du sang, distributeur en gros de gaz à usage médical.

II-2-3 Mise en œuvre du retrait par les destinataires de l'alerte.

La directive nationale d'orientation de 2001 demande aux Inspections Régionales de la Pharmacie de s'assurer, au cours d'inspections de routine, des conditions de mise en œuvre des retraits de lots de médicaments du circuit pharmaceutique. L'enquête porte sur les 10 derniers retraits de lots, et concerne les grossistes-répartiteurs, les officines et les pharmacies hospitalières. Elle doit permettre d'évaluer :

- l'efficacité des deux procédures de transmission des alertes sanitaires à certains détenteurs de stocks,
- le traitement de l'information reçue par les destinataires.

La synthèse nationale des résultats sera connue après la fin de l'enquête prévue en décembre 2003. Certaines constatations ont été effectuées lors des inspections menées en 2000 et 2001²⁵ :

- sauf exception, les officines ne conservent pas les bordereaux d'alerte communiqués par les grossistes-répartiteurs. Ces bordereaux sont renvoyés aux grossistes ou aux laboratoires pharmaceutiques avec les produits rappelés, ou éliminés si leur stock est nul ; certaines officines consignent les retours de produits sur un cahier, mais dans un but de suivi des remboursements ou avoirs ; aucune ne dispose de procédure écrite de traitement de l'information ; elles ne consultent pas le « mémo des alertes sanitaires » diffusé par le CNOP dans son bulletin bimensuel « les Nouvelles pharmaceutiques » ;
- les pharmacies hospitalières conservent les messages d'alerte provenant de divers émetteurs : Afssaps (Viafax), laboratoires pharmaceutiques (Viafax ou courrier postal), grossistes-répartiteurs (bordereau dans les caisses de livraison) ; certaines ont une procédure écrite de traitement des alertes pouvant comprendre la vérification des stocks des services de soin par le personnel de la PUI ou les infirmières, ou l'information des services par courrier ou télécopie avec ou sans l'envoi d'un accusé de réception, voire d'un accusé de vérification des stocks ;
- l'explication de la chronologie des alertes n'est pas connue et les destinataires ne s'inquiètent pas de savoir s'ils ont reçu tous les messages ;
- le bordereau d'alerte du grossiste-répartiteur ne comporte pas systématiquement le numéro d'alerte ;
- l'information portée sur le bordereau n'est pas toujours compréhensible, notamment en cas d'alerte multiproduits .

²⁵ Source : IRP.

. exemple1 : pour l'alerte Sebrane+Duacidan du 3 juillet 2001, un bordereau mentionnait Sebrane lots 10 et 11 dans le cadre « libellé du produit », et l'information complète sur les deux produits dans le cadre « motif ».

. exemple 2 : pour l'alerte permanganate 250mg+permanganate 500mg+parégorique Lafran du 2 juillet 2001, le libellé du produit mentionnait le dosage 25cg, le motif mentionnait le dosage 250mg. Le message du bordereau (« des anomalies dans la chaîne de fabrication pouvant entraîner des non-conformités ») différait de celui de l'Afssaps (« des anomalies (au regard des Bonnes Pratiques de Fabrication) pouvant entraîner des non-conformités aux dossiers d'AMM »). En revanche et à l'initiative du répartiteur, un bordereau avait été émis pour chacune des spécialités.

- des demandes de retours de produits figurent parfois sur les bons de livraison, qui ne sont pas des alertes Afssaps : vignette de prix non conforme, aliment diététique (Fortimel : présence de microfissures sur les emballages entraînant un gonflement des briquettes), dispositif médical (Omnican de Braun : aiguilles bouchées), médicament vétérinaire (Cloxaman injectable : serviettes jointes présentant une contamination fongique) ;
- le bilan de l'enquête menée en 2000 et 2001 par l'IRP Pays de Loire établit que respectivement 8% et 6.5% des officines avaient disponibles à la vente des médicaments ayant fait l'objet d'un retrait. Les PUI n'avaient pas de produits rappelés en stock, mais il a été retrouvé dans une armoire d'urgence un médicament officiellement retiré car son défaut rendait son administration impossible . Une note a été diffusée aux pharmaciens sur ces résultats ainsi que des recommandations sur le traitement des messages d'alerte ;
- une analyse a été effectuée sur les bordereaux reçus et conservés par une officine du 10 août 2001 au 1^{er} février 2002 (alerte MED01/A20 à MED02/A07, soit 20 alertes) :

. il manque le bordereau A30 relatif à la suspension de la mise sur le marché, de la délivrance et de l'utilisation de la badiane de Chine ; en revanche, l'alerte A28 relative au retrait de cinq produits contenant de la badiane de Chine est présente;

. douze alertes comportent deux bordereaux provenant de deux grossistes différents (réseaux CERP et OCP);

. cinq alertes sont datées du lendemain de l'alerte Afssaps figurant sur Internet, neuf portent la même date, cinq sont antérieures de un à trois jours ; la date est identique pour les deux grossistes ;

. conformité du message grossiste par rapport au message Afssaps figurant sur Internet : deux messages ne sont pas conformes : pour une alerte (MED 01/A26/B25), ceci provient de la coexistence sur le message Afssaps de deux produits dont l'un n'est distribué qu'à l'hôpital ; il est donc absent du message grossiste. Pour l'autre alerte (MED 01/A31)

relative à un vaccin, le message Afssaps est plus complet en informant sur l'éventualité de procéder à un contrôle de la protection vaccinale.

II-2-4 Information des patients

Il n'existe pas d'obligation spécifique à ce sujet dans le CSP. D'autres dispositions s'intéressent au droit d'information des patients, telle la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (adoptée le 19 février 2002) qui donne une base législative au droit des malades à être informés sur leur état de santé. Selon l'article 11, l'information porte sur les différents traitements, investigations ou actes de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent, ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Sauf impossibilité de la retrouver, la personne concernée doit être informée des risques nouveaux, identifiés postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, cette information incombant à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seule l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser. L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) est chargée d'établir des recommandations de bonnes pratiques sur la délivrance de l'information, qui seront homologuées par arrêté du Ministre chargé de la Santé. Par ailleurs (article 98), la loi prévoit une obligation d'assurance pour tous les professionnels de santé (excepté l'Etat), destinée à les garantir pour leur responsabilité civile ou administrative pouvant être engagée pour des dommages survenus dans le cadre de leur activité de prévention, diagnostic ou soins.

On peut noter que dans un certain nombre de cas, les retraits de lots de médicaments correspondent à « l'identification de risques nouveaux », et s'interroger sur l'obligation légale d'informer les patients ayant reçu un produit retiré par la suite, voire sur la possibilité des patients à se retourner contre les professionnels de santé pour défaut d'information. Il sera intéressant d'observer la jurisprudence en la matière.

Pour l'heure, l'information des patients sur les retraits de médicaments est notamment gérée sur le site télématique de l'Afssaps puisque ce site est accessible au public, et ponctuellement avec l'implication des associations de patients (exemple du retrait des insulines à 40 UI). Au cas par cas, l'Afssaps peut juger de la nécessité d'une information plus largement et rapidement diffusée au public, par l'utilisation de moyens de communication audiovisuelle ou radiophonique, et après information des professionnels. Indépendamment des dispositions de la loi sur les droits des malades, il n'est pas prévu d'informer systématiquement et personnellement chaque patient, du retrait de lot d'un produit qui lui aurait été administré. Si cela était décidé, il serait difficile d'identifier le patient dans la

mesure où la traçabilité des lots jusqu'au patient n'est pas exigée pour les produits autres que les médicaments dérivés du sang²⁶, l'oxygène médical et les médicaments en expérimentation sur l'homme. Il n'est pas certain que le coût d'instauration d'un système de traçabilité jusqu'au patient soit acceptable par les acteurs de la chaîne de distribution si l'information des patients n'est pas systématique, mais il le pourrait si les procès se multipliaient au motif d'un défaut d'information.

II-3 Etude des rappels de médicaments effectués entre 1992 et 2001

II-3-1 Statistiques 1992-2001²⁷

Le nombre de signalements et de rappels de lots relatifs à des médicaments est exposé dans le tableau suivant :

Année	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Signalements	62	73	121	130	140	162	149	182	254	Nd
Rappels	21	23	55	43	54	60	37	36	47	42

Nd : non déterminé.

En 1999 et 2000, l'Afssaps a déterminé la répartition des signalements des produits entrant dans son champ de compétence :

Répartition	Signalements		Retraits	
	1999	2000	1999	2000
Médicaments	182	254	36	47
Dispositifs in vitro (réactifs)	26	63	25	42
Poches de nutrition entérale	23	4	3	0
Cosmétiques	1	1	1	0
Total	232	322	75	89

²⁶ La circulaire DGS/SB n°96-504 du 31 juillet 1996 mentionne qu'il n'est pas justifié d'informer les personnes ayant reçu des médicaments préparés à partir du sang de donneurs reconnus par la suite atteints d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob.

²⁷ Sources : rapports d'activité de l'Agence du Médicament et de l'Afssaps établis entre 1993 et 2000 ; site Internet de l'Afssaps.

II-3-2 Cas du Prodilantin²⁸

Le Prodilantin (750mg de fosphénytoïne dans 10ml de solution, injectable) est un antiépileptique disposant d'une AMM européenne et commercialisé en France depuis mai 1999. Il s'agit d'un médicament d'urgence, disponible en pharmacies hospitalières uniquement. Suite à plusieurs signalements de pharmacovigilance sur des cas de surdosage accidentel d'une part, de toxicité cardiovasculaire d'autre part, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est modifié en février 2000. Les conditions d'administration (dose, vitesse) et la surveillance cardiovasculaire sont strictement encadrées et le laboratoire Parke-Davis-Pfizer diffuse l'information par courrier postal aux prescripteurs et aux pharmaciens en demandant à ceux-ci de relayer l'information auprès des prescripteurs et des soignants. De nouvelles notices sont communiquées aux pharmaciens avec mission de les remettre aux services de soins, dans l'attente de modifier le conditionnement. En mai 2000, la nouvelle présentation de Prodilantin est disponible et le laboratoire annonce un rappel des lots de l'ancienne présentation par courrier puis procède au rappel par la procédure Viafax (alertes MED00/B14 et MED00/B14bis). Le motif figurant sur l'alerte Viafax est la mise en conformité des étuis, étiquettes et notices avec le RCP.

En décembre 2000, pour une prescription de 225mg en perfusion, un enfant hospitalisé reçoit 3 flacons de 750mg soit 10 fois la dose prescrite, et tombe dans le coma. L'incident est déclaré au centre régional de pharmacovigilance qui le notifie à l'Afssaps. Les constatations de l'enquête menée conjointement par l'Inspection Régionale de la Pharmacie et l'Inspection Régionale de Santé sont les suivantes :

- le lot administré à l'enfant fait partie des lots qui auraient dû être retirés en mai 2000 ;
- l'infirmière ayant commis l'erreur d'administration aurait lu ou compris 75mg par flacon au lieu de 75mg/ml ;
- le pharmacien gérant la PUI déclare n'avoir reçu aucun des 3 courriers du laboratoire ;
- le laboratoire déclare avoir envoyé les courriers ;
- le pharmacien a reçu les alertes sanitaires par le système Viafax ;
- à l'époque de cette réception, la gestion des alertes par la PUI se fait de la manière suivante : le pharmacien valide l'information ; un préparateur vérifie le stock de la PUI ; un préparateur ou le secrétaire appelle les services de soins concernés par le retrait, puis la surveillante du service ou une infirmière rappelle la PUI et renvoie éventuellement les produits ; excepté la télécopie annotée du stock de la PUI, aucun document n'atteste l'absence de produits rappelés ; un contrôle de retrait effectif dans les services de soins

²⁸ Source : IRP.

n'est réalisé par la PUI qu'en cas de « risque grave d'erreur » comme pour les insulines 40 UI ;

- Ce système de gestion des alertes a évolué en août 2000 par le recrutement d'une personne chargée de la gestion des vigilances qui se rend dans les services, communique un double de la fiche d'alerte et s'assure du retrait effectif des produits concernés ; après l'incident du Prodilantin, un système de traçabilité des retours a été mis en place (fiche de retrait de lot à compléter par le service concerné, et contrôlé par la PUI) ;

II-3-3 Cas de la cérvastatine²⁹

La cérvastatine est commercialisée depuis septembre 1998 en France (Staltor et Cholstat, 500 000 patients traités), lorsqu'elle fait l'objet d'un retrait mondial par le laboratoire Bayer le 8 août 2001, excepté au Japon. Cette information est diffusée auprès du public avant l'information des professionnels de santé, provoquant l'inquiétude des patients. L'Afssaps est informée de la décision par le laboratoire la veille, il est donc impossible d'organiser l'information des professionnels. La raison du retrait avancée par Bayer est le nombre élevé (31) de décès par rhabdomyolyse, surtout aux Etats-Unis et en association avec le gemfibrosil. Le Japon n'est pas concerné par le retrait selon Bayer, car le gemfibrosil n'y est pas commercialisé. La cérvastatine en sera retiré le 23 août cependant car le gemfibrosil est sur le point d'arriver sur le marché.

Les données de pharmacovigilance dont dispose l'Afssaps à la date du retrait font état de 34 observations françaises de rhabdomyolyse, dont 1 décès et 6 cas de co-prescription avec le gemfibrosil. Par ailleurs, elle est destinataire des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR : Periodic Safety Update Report) établis par Bayer, et des rapports d'évaluation rédigés par la Medicines Control Agency (MCA), responsable du suivi de la pharmacovigilance de la cérvastatine dans l'Union Européenne. Bayer remet à l'Afssaps une synthèse des effets fatals le 10 août (53 décès sur 1103 cas de rhabdomyolyse) puis le 14 septembre 2001 (59 décès).

Le rapport établi par l'Afssaps sur les conditions de retrait et sur le respect des obligations en matière de pharmacovigilance constate :

- un problème de « qualité » des PSUR : les décès sont presque tous notifiés, cependant la cause principale, à savoir la rhabdomyolyse, ne figure pas toujours sous la rubrique « atteinte musculo-squelettique » mais dans les systèmes-organes des autres effets associés ;

²⁹ Rapport sur les conditions de retrait du marché des spécialités contenant de la cérvastatine (Staltor et Cholstat) le 8 août 2001 et obligations de pharmacovigilance ; Afssaps, décembre 2001.

- que l'Afssaps a été destinataire de 40 notifications de décès sur les 59 ;
- que l'évaluation de pharmacovigilance conduite par la MCA a abouti à une modification d'AMM européenne en juillet 2001 portant sur la contre-indication d'association cérvastatine-gemfibrosil. Cette contre-indication a été diffusée aux professionnels de santé ;
- que le niveau de suivi de la cérvastatine semblait adapté au niveau d'information dont disposaient les autorités de santé ;
- que Bayer a notifié la plupart des décès, parfois pas immédiatement, et a informé l'Afssaps de sa décision de retrait conformément à l'article L.5124-6 mais pas clairement son motif réel.

Les autorités françaises ont annoncé en décembre 2001³⁰ que la réglementation en matière de pharmacovigilance sera actualisée par la transposition de la directive 2000/38/CEE sur la pharmacovigilance. Un projet de décret permettra de préciser les obligations en matière de déclaration d'effets indésirables et en matière d'information des autorités de santé en cas d'évolution du rapport bénéfice-risque ainsi qu'avant tout retrait. Les bonnes pratiques de pharmacovigilance seront actualisées et rendues opposables en 2002.

II-4 Voies d'amélioration

II-4-1 des procédures d'alerte existantes

L'objectif est d'améliorer la rapidité, l'exhaustivité, la traçabilité et la permanence de la diffusion d'alerte.

La procédure Viafax comprend l'édition d'un journal des télécopies non abouties permettant de relancer l'information d'alerte auprès des destinataires concernés. Le CNOP s'efforce de mettre à jour le fichier des destinataires afin d'améliorer l'exhaustivité de la diffusion. Cette procédure est théoriquement utilisable 24 heures sur 24 et permet d'atteindre les destinataires en moins de 24 heures.

En revanche, la procédure grossiste-répartiteur bénéficie d'un fichier exhaustif tenu par la CSRP, mais souffre de l'absence d'accusé de réception de l'alerte. En outre, elle est dépendante des heures d'ouverture des agences de répartition, celles-ci étant fermées la nuit et du samedi midi au lundi matin. Le délai de diffusion peut donc atteindre plusieurs jours.

L'objectif de traçabilité du message destiné aux officinaux ne peut être atteint que si une procédure similaire à celle des hospitaliers est utilisée, ou si les grossistes-répartiteurs mettent en place une procédure d'accusé de réception lorsqu'ils transmettent le bordereau

³⁰ Dossier presse de la conférence « Sécurité sanitaire et santé publique », donnée le 5 décembre 2001 par Bernard Kouchner .

d'alerte (signature à la livraison par exemple). Cette dernière possibilité se heurte à plusieurs difficultés : livraison fréquemment en dehors des heures d'ouverture, signature d'une convention « a minima » par la CSRP. Une procédure « allégée » mais assurant la traçabilité des messages serait de fournir un récapitulatif hebdomadaire des retraits ne mentionnant que le nom des produits et en regard les numéros de lots concernés, soit remis contre signature par le livreur soit faxé par l'agence de répartition.

Actuellement, les bordereaux d'alerte ne sont pas toujours conservés par les destinataires. L'ajout de la mention « attention, document à conserver » sur les bordereaux pourrait modifier les habitudes.

La possibilité d'étendre la procédure Viafax aux officinaux, à l'étude par le CNOP³¹, implique que tous les professionnels s'équipent en matériel de réception télématique, et communiquent leurs coordonnées au CNOP (au moment du renouvellement de cotisation pour l'inscription en section A par exemple). L'objectif de diffusion de l'alerte en moins de 24 heures serait alors atteint. Si la procédure Viafax était généralisée, il ne faudrait cependant pas sous-estimer l'intérêt de la procédure grossiste-répartiteur comme procédure complémentaire pendant une durée déterminée car elle est exhaustive vis-à-vis des officinaux.

II-4-2 de la mise en œuvre des retraits par les destinataires

Les destinataires ne conservent pas les bordereaux d'alerte ou lorsqu'ils les archivent, ne gardent pas toujours d'enregistrement des mesures prises. Les pharmaciens des établissements de santé n'ont pas d'organisation formelle de vérification des stocks des services. Cette situation diminue l'efficacité de la mise en œuvre des retraits.

L'amélioration des pratiques pourrait venir de la mise en place d'un système d'assurance qualité. A l'officine, un guide d'auto-évaluation de la qualité des pratiques³² sera diffusé en mars 2002. Il comporte notamment un questionnaire sur le circuit de l'information entre les membres de l'équipe officinale, le stockage sécurisé des médicaments à retourner ou rappelés, l'existence d'instructions écrites sur le retrait des médicaments demandé par les fiches d'alerte, la validation par un pharmacien et l'archivage de ces fiches d'alerte, leur mise à disposition de l'ensemble du personnel.

La pharmacie hospitalière possède un référentiel établi dans le cadre de la démarche d'accréditation des établissements de santé annoncée dans l'ordonnance n°96-346 du 24

³¹ Les Nouvelles pharmaceutiques, éditorial de Jean Parrot, bimensuel n°225, vendredi 2 novembre 2001, p 1-2.

³² Guide d'Assurance Qualité Officinale, Commission Assurance Qualité d'Aquitaine, septembre 2001.

avril 1996. Ce référentiel³³ cite comme objectif la prise de mesures conservatoires par le responsable de vigilance, telles la suspension d'un produit, le retrait de produits, l'émission de recommandations d'utilisation. En cas de retrait de lot, il doit s'assurer de la mise en quarantaine des produits, choisir « un moyen pour la bonne exécution des mesures » (coupon-réponse), assurer la continuité des soins (substituer en cas de retrait définitif). Le manuel d'accréditation de la pharmacie hospitalière³⁴ paru en 2001 pose la question de l'existence d'une procédure définissant le retrait, le rappel et la mise en quarantaine des produits pharmaceutiques faisant l'objet d'une mesure de vigilance.

II-5 Rôle de l'inspection

Dans le cadre de leur missions d'inspection, les pharmaciens inspecteurs des services déconcentrés et de l'Afssaps contrôlent l'application des lois et règlements. Les sanctions pénales ont été détaillées dans la partie juridique de ce rapport.

II-5-1 Inspection chez le fabricant de médicaments dans le cadre du signalement d'un accident.

Les inspecteurs de l'Afssaps sont missionnés pour une inspection sur site et participent ainsi à l'évaluation du risque, en terme de sécurité sanitaire, du maintien sur le marché d'un produit ayant fait l'objet d'un signalement relatif à la qualité.

Leurs référentiels sont les BPF, le CSP, le dossier d'AMM, la Pharmacopée Européenne, l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique de fabrication.

Leur mission porte sur les points suivants :

- identification de l'anomalie :
 - . étude de l'échantillothèque afin de rechercher la présence du défaut signalé et d'identifier les autres lots éventuels qui présenteraient la même anomalie ;
 - . étude des réclamations afin de déterminer le nombre de signalements correspondant au défaut détecté, identifier les autres lots qui auraient fait l'objet du même signalement, et évaluer la manière dont les procédures de traitement des réclamations et des rappels sont appliquées ;
- essai d'identification des causes de l'anomalie :
 - . étude du dossier de lot et des bulletins d'analyse des matières premières, au vu du dossier d'AMM et des BPF ;

³³ Référentiel de pharmacie hospitalière 1997, Société Française de Pharmacie Clinique, p 194-195.

³⁴ Manuel réalisé sous l'égide de la Société Française de Pharmacie Clinique.

. inspection des locaux de fabrication du produit pour apprécier le degré de conformité aux BPF en ce qui concerne les opérations pharmaceutiques réalisées sur place pour le médicament concerné ;

. prélèvements d'échantillons du lot incriminé et des autres lots éventuellement défectueux, ainsi que des lots immédiatement produits avant et après les lots concernés³⁵, pour analyse par la DLC ;

. analyse si possible des causes de l'accident et de l'importance de l'anomalie en vue du retrait ou non du lot du marché ;

- éventuellement, points spécifiques demandés, dans le cadre d'une enquête effectuée à la demande d'une autorité étrangère (liée par un accord de reconnaissance mutuelle).

La conclusion du rapport d'inspection reprend les éléments ci-dessus. Le rapport est rapidement communiqué au pharmacien responsable de l'entreprise suivant une procédure contradictoire. La conclusion définitive est établie par l'inspecteur au regard des réponses aux écarts et remarques, et des mesures correctrices apportées par le pharmacien responsable. Cette conclusion permet parfois d'expliciter les causes de l'anomalie. Elle peut éventuellement conduire à une mise en garde vis-à-vis de pratiques qui favoriseraient le renouvellement de l'incident.

II-5-2 Inspection chez la structure dispensatrice du produit rappelé

Les IRP peuvent être missionnées par l'Agence :

- pour enquêter sur les conditions de dispensation d'un médicament normalement retiré du marché, et dont l'administration a provoqué des effets indésirables sérieux chez le patient : recueil d'informations sur les circonstances de survenue de l'incident et sur le système de gestion des alertes par la structure dispensatrice (notamment hôpital, officine) ;
- pour vérifier la mise en œuvre effective du retrait d'un produit répondant à la définition du médicament ;

Les IRP procèdent, lors des inspections des pharmacies d'officine, pharmacies des établissements de santé et grossistes-répartiteurs, à l'évaluation des systèmes de gestion des alertes et de l'effectivité des retraits de lots.

³⁵ Ces prélèvements sont effectués selon les dispositions des articles R.5061 et suivants, et transmis à la DLC dans les conditions de conservation requises, après inscription au registre des prélèvements, accompagnés du rapport (procès-verbal) de prélèvement.

II-5-3 Autres inspections

L'Afssaps peut missionner les IRP pour enquêter sur le statut d'un produit susceptible de répondre à la définition du médicament, avant retrait du marché s'il présente un danger.

Dans le cadre de l'instruction des demandes d'autorisation de dispensation à domicile d'oxygène à usage médical, les IRP évaluent le degré de conformité des structures dispensatrices aux BPDDOM, notamment l'organisation des retraits de lots.

CONCLUSION

L'Afssaps dispose de pouvoirs de police sanitaire importants lui permettant d'intervenir lorsque des produits de santé présents sur le marché présentent un risque de santé publique ou contreviennent à la législation en vigueur. Elle peut exiger l'arrêt de la distribution, faire diffuser des informations par le responsable de la mise sur le marché du produit, et a la possibilité de communiquer auprès du grand public. L'information préalable des professionnels de santé avant le retrait d'un produit n'est pas toujours possible lorsque le laboratoire exploitant décide unilatéralement de retirer son produit.

L'organisation de l'information des distributeurs afin de faire cesser la distribution, fait appel à deux systèmes de diffusion rapide d'information. L'un passe par l'information des distributeurs en gros qui informent à leur tour les pharmacies d'officine ; son principal inconvénient est le manque de traçabilité du message au niveau de l'officinal (absence d'accusé de réception). L'autre système (télécopie), utilisé pour informer les pharmaciens des établissements de santé ne présente pas cet inconvénient, mais peut présenter ponctuellement des défauts d'aboutissement, liés au matériel télématique ou à des coordonnées inexactes.

Aux exceptions près liées à ces deux systèmes, les destinataires disposent dans la majorité des cas de l'information leur permettant de retirer un produit. Cette information est disponible par ailleurs sur le site télématique de l'Afssaps, rapportée dans le bulletin du CNOP diffusé à tous les pharmaciens inscrits à l'Ordre, et fait souvent l'objet d'un courrier postal complémentaire du laboratoire, particulièrement lorsque l'origine du retrait est un problème de pharmacovigilance.

Des problèmes apparaissent cependant à la mise en œuvre : non-retrait du produit, absence d'enregistrement des actions et d'archivage, absence de formalisme du retrait, absence de vérification de stocks dans les services de soins ou dans les structures livrées. On peut penser que ces problèmes pourraient être réduits par la mise en place d'un système d'assurance qualité des pratiques, même si les professionnels n'en perçoivent pas l'intérêt immédiat, ou si la démarche d'installation leur paraît trop lourde, coûteuse, et les obligeant à se remettre en cause. La législation actuelle ne prévoit pas d'obligation de mise en place

d'un tel système à l'officine ou en pharmacie à usage intérieur. D'autre part, il est probable que la connaissance de la responsabilité³⁶ encourue en cas de délivrance d'un produit retiré permettrait de faire évoluer les pratiques.

L'information du public n'est pas organisée formellement, mais au cas par cas. Une réflexion sur la nécessité, l'obligation et l'organisation de l'information, compte tenu des dernières avancées législatives en matière de droit des malades, paraît souhaitable.

³⁶ Seule la responsabilité relevant des dispositions du CSP a été évoquée dans ce rapport ; mais il existe des dispositions dans d'autres codes.

Bibliographie

OUVRAGES ET REVUES

B.LOULIERE, La veille et les vigilances en sécurité sanitaire, Mémoire de l'Université Montesquieu Bordeaux IV, Faculté de Droit, 1998.

D.TABUTEAU, La sécurité sanitaire, Paris, Berger-Levrault, 1994.

Guide d'Assurance Qualité Officinale, Commission Assurance Qualité d'Aquitaine, septembre 2001 (diffusion aux pharmaciens d'officine en mars 2002).

Manuel Accréditation et Pharmacie Hospitalière 2001, Société Française de Pharmacie Clinique.

Référentiel de pharmacie hospitalière 1997, Société Française de Pharmacie Clinique.

Le Moniteur des Pharmacies, « Ces médicaments qui font peur », n° 2429, 26 janvier 2002, p 30-40.

Les Nouvelles pharmaceutiques, «Cérivastatine, 2609 officines mises en cause par les caisses », bimensuel n°228, jeudi 20 décembre 2001, p 2.

Les Nouvelles pharmaceutiques, éditorial de Jean Parrot, bimensuel n°225, vendredi 2 novembre 2001, p 1-2.

Les Nouvelles pharmaceutiques, « Retrait de médicaments :rappel des nouvelles procédures mises en place », bimensuel n°201, jeudi 21 septembre 2000 ; p 6-7.

Les Nouvelles pharmaceutiques, « Alerte d'urgence : de nouveaux progrès ; l'Ordre signe deux nouvelles conventions pour améliorer le système d'alerte » , bimensuel n°183, vendredi 12 novembre 1999, p 1-2, p 6-7.

Les Nouvelles pharmaceutiques, « Système d'alerte de retrait des médicaments, objectifs : exhaustivité et rapidité », bimensuel n°136, jeudi 3 juillet 1997, p 7-8.

Pharmaceutiques, « La traçabilité du médicament : de multiples étapes », octobre 2000, p 73-77.

Sciences et Techniques Pharmaceutiques Pharma pratiques, « Rappels de lots et système d'alerte : le point de vue de l'Ordre des Pharmaciens », 5 (5), 1995, p 414-418.

Plaquette à l'intention des pharmaciens d'officine, Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales d'Ile-De-France et Direction Générale de la Santé, février 2000.

Rapports d'activité de l'Agence du Médicament et de l'Afssaps, années 1993-1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000.

Rapport « L'informatisation du circuit du médicament dans les établissements de santé », Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, mai 2001.

SITES INTERNET

Afssaps : [http://www](http://www.Afssaps.sante.gouv.fr) Afssaps.sante.gouv.fr

Egora : [http://www](http://www.egora.fr) egora.fr

Food & Drugs Administration : [http://www](http://www.fda.gov) fda.gov

Journal Officiel : [http://www](http://www.journal-officiel.gouv.fr) journal-officiel.gouv.fr

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

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité : [http://www](http://www.sante.gouv.fr) sante.gouv.fr

PROFESSIONNELS RENCONTRES (par ordre alphabétique) :

Valérie AZAÏS-CITTANOVA, département Accidents, DIE, Afssaps

Fernand CARRERAS, IRP, région Midi-Pyrénées

Luc CHARLES, IRP, région Bretagne

Alexandre COLS, IRP, région Aquitaine

Sophie COTTIN, IRP, région Midi-Pyrénées

Guilherm DE LEMOS, Ecole Nationale de la Santé Publique

Stéphane DROULERS, IRP, région Pays de Loire

Denis GIBASSIER, pharmacien, Clinique de la Sagesse, Rennes

David JACQ, IRP, région Bretagne

Bertrice LOULIERE, IRP, région Aquitaine

Jacques MORENAS, adjoint au directeur, DIE, Afssaps

Isabelle SALVETAT, département Accidents, DIE, Afssaps

Françoise SUISSE-GUILLAUD, pharmacien, Centre Hospitalier de Chambéry
Patricia VALENÇON, IRP, région Rhône-Alpes

Liste des annexes

Annexes non fournies par l'auteur

ANNEXE 1 : organigramme de l'Afssaps et de la DIE.

ANNEXE 2 : fiche produit complétée par l'industriel lors d'un signalement.

ANNEXE 3 : logigramme du suivi des signalements par le département Accidents.

ANNEXE 4 : formulaire de notification d'un défaut de qualité de médicament par le système d'alerte rapide, selon la procédure européenne ENTR/6266/00.

ANNEXE 5 : classification de défauts de qualité de médicament en fonction de leur gravité, selon la procédure européenne ENTR/6266/00.

ANNEXE 6 : bordereau d'information urgente utilisé dans la procédure « grossiste-répartiteur » et notice d'utilisation .

NOTE DE SYNTHÈSE

Retraits de médicaments et mesures de police sanitaire des autorités de santé.

I- Pouvoirs de police sanitaire.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) dispose de pouvoirs de police sanitaire importants depuis la loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 :

- médicaments à usage humain dont l'autorisation de mise sur le marché a été suspendue ou supprimée : l'Afssaps peut (article L.5312-3) enjoindre la personne physique ou morale responsable de la mise sur le marché, de procéder au retrait du produit en tout lieu où il se trouve, de le détruire lorsque cela constitue le seul moyen de faire cesser le danger, de diffuser des mises en garde ou des précautions d'emploi.

- médicaments mis illégalement sur le marché : en corollaire à l'injonction, l'Afssaps peut suspendre les activités liées à ces produits jusqu'à la mise en conformité à la réglementation applicable (L.5312-2).

Le non respect de l'injonction ou la poursuite des activités frappées de suspension sont sanctionnées pénalement (L.5451-1 à L.5451-3) : deux ans d'emprisonnement et 30 000€ d'amende, assortis de peines complémentaires : diffusion et affichage de la décision de condamnation, confiscation, fermeture définitive ou pour une durée de cinq ans au plus des établissements.

Indépendamment des décisions de suspension ou retrait d'AMM et pour les motifs qui justifient ces décisions, l'Afssaps peut interdire la délivrance d'une spécialité en limitant le cas échéant cette interdiction aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation (R.5139). Lorsque l'AMM est suspendue ou retirée, le titulaire de l'AMM doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de la spécialité.

II- Obligations des établissements

II-1 Etablissements pharmaceutiques

Obligation d'information des autorités : l'exploitant d'un médicament a le devoir d'informer immédiatement l'Afssaps sur (L.5124-6) :

- toute action engagée pour suspendre la commercialisation, retirer du marché, retirer un lot déterminé de médicament,
- la raison de cette action si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou la protection de la santé publique.

Le manquement à cette obligation (L.5421-5) est puni de 3750€ d'amende, assortie de sanctions complémentaires (L.5421-7) : fermeture provisoire, temporaire ou définitive de l'établissement, et en cas de récidive : trois mois d'emprisonnement et 7500€ d'amende.

Le pharmacien responsable organise et surveille le suivi et le retrait des lots (R.5113-2), et informe l'Afssaps de tout incident ou accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution lorsqu'il est susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique (R.5115-10).

Obligations d'organisation selon des règles de bonnes pratiques : les établissements pharmaceutiques sont soumis, en fonction de leur activité, aux Bonnes Pratiques de Fabrication, Bonnes Pratiques de Distribution en Gros qui détaillent les devoirs en matière d'organisation des retraits de médicaments. Un plan d'urgence qui garantisse la mise en œuvre effective de tout retrait de lot est obligatoire (R.5115-14). Le non respect des Bonnes Pratiques est sanctionné pénalement : amende de 3750€ (L.5421-1), assortie de la peine complémentaire prévue à l'article L.5421-7.

Obligations déontologiques : les pharmaciens responsables des établissements sont soumis au Code de déontologie des pharmaciens : articles R.5015-8, R.5015-12 applicable à tout pharmacien (cf.II-3), et spécifiquement R.5015-68 relatif au respect de l'éthique professionnelle ainsi que de toutes les prescriptions édictées dans l'intérêt de la santé publique.

II-2 Personnes morales dispensant à domicile de l'oxygène à usage médical

Elles sont soumises aux Bonnes Pratiques de Dispensation à Domicile de l'Oxygène Médical (L.4211-5), qui prévoient l'obligation d'un système de rappel permettant un retrait rapide et efficace du marché, de l'oxygène et du dispositif médical associé. Le pharmacien responsable de la dispensation est soumis au Code de déontologie des pharmaciens (articles R.5015-8, R.5015-12).

II-3 Pharmacies d'officine et pharmacies à usage intérieur (PUI)

Peu d'obligations existent :

Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière : imposent seulement une zone de stockage différenciée pour les médicaments rappelés.

Code de déontologie des pharmaciens : impose pour tout pharmacien, l'obligation de prêter son concours aux actions entreprises par les autorités en vue de la protection de la santé (R.5015-8), d'accomplir tout acte professionnel selon les règles de bonnes pratiques applicables à l'activité (R.5015-12) ; pour le pharmacien officinal et exerçant en PUI, l'interdiction de délivrer un médicament non autorisé (R.5015-47).

Sanctions pénales : amende de 3750€ pour la distribution en gros ou au détail d'un médicament industriel sans AMM ou lorsque l'AMM est suspendue ou supprimée (L.5421-2), assortie de la peine complémentaire selon L.5421-7.

REPERTOIRE DES TEXTES JURIDIQUES

LOIS

Loi n°92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament (art.23).

Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament (art.6).

Loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale (art.12-II).

Loi n°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire (art.6-I, 6-II et 18-II).

Loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle sanitaire des produits destinés à l'homme (art.6).

DECRETS

Décret n°93-982 du 5 août 1993 portant application de la loi n°93-5 (art.4).

Décret n°94-19 du 5 janvier 1994 sur la transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament (art.16).

Décret n°95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance.

Décret n°95-284 du 14 mars 1995 relatif au Code de déontologie des pharmaciens.

Décret n°95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain (art.2).

Décret n°98-79 du 11 février 1998 relatif aux établissements pharmaceutiques.

Décret n°99-144 du 4 mars 1999 relatif au transfert de compétences au profit de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (art.5-XVII).

Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur.

ARRETES

Arrêté du 10 mai 1995 modifié par l'arrêté du 18 décembre 1997 relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

Arrêté du 30 juin 2000 relatif aux Bonnes Pratiques de Distribution en Gros.

Arrêté du 17 novembre 2000 relatif aux Bonnes Pratiques de Dispensation à Domicile de l'Oxygène à Usage Médical.

Arrêté du 22 juin 2001 relatif aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière.