

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 17 décembre 2020 à POITIERS
par Mademoiselle KLINNIK Marie, née le 08 novembre 1993

Comparaison des systèmes de pharmacovigilance et cosmétovigilance en Europe et en France

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur

Membres : Madame PERAULT-POCHAT Marie-Christine, Professeure
Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences
Mademoiselle ANGEVIN Fanny, Docteur en pharmacie
Mademoiselle LAZARD Jeanne, Docteur en pharmacie

Directrices de thèse : Pr. PERAULT-POCHAT Marie-Christine
Dr. PAIN Stéphanie



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2020-2021

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- ELIOT Guillaume, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE-DELAGE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

REMERCIEMENTS

A Monsieur Fauconneau

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie sincèrement de l'intérêt porté à ce travail ainsi que pour votre présence au sein de ce jury.

A Madame Perault-Pochat et Madame Pain

Veillez trouver ici mes sincères remerciements pour avoir accepté d'encadrer mon travail. Je vous présente également mes remerciements pour votre temps, vos conseils et vos recommandations qui m'ont aidée à écrire cette thèse.

A Mademoiselle Lazard

Pour avoir été là depuis le début de ces études (et même un peu avant) jusqu'à maintenant où le cycle se termine (et au-delà !). Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Mademoiselle Angevin

Pour ton amitié sans faille qui a rendu mes études (et ma vie) plus belle. Je te remercie avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Amélie

Sans toi ces études n'auraient pas eu la même saveur.

A Guillaume,

Relecteur et correcteur de la première heure, je te remercie de ta présence et ton soutien.

A ma famille

Pour m'avoir soutenue le long de ces études et motivée de nouveau quand c'était nécessaire. Je ne vous remercierai jamais assez.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	4
Abréviations	8
Introduction.....	9
1 La pharmacovigilance.....	10
1.1 Définitions.....	10
1.2 Contexte	12
1.2.1 Chloroforme	12
1.2.2 Diacétylmorphine.....	13
1.2.3 Stalinon®.....	14
1.2.4 Thalidomide.....	14
1.2.5 Distilbène®.....	16
1.2.6 L’affaire du sang contaminé.....	17
1.2.7 Mediator®.....	18
1.3 La réglementation de la pharmacovigilance en Europe.....	21
1.3.1 Directive 2010/84/EU.....	22
1.3.2 Règlement (EU) No 1235/2010	23
1.3.3 Directive 2012/26/EU.....	24
1.3.4 Règlement (EU) No 1027/2012	25
1.3.5 Good Pharmacovigilance Practices	25
1.4 La réglementation de la pharmacovigilance en France	26
1.4.1 Les textes.....	26
1.4.2 Les acteurs.....	28
1.4.3 Méthode d’imputabilité	31
1.4.4 La déclaration	35
1.5 Effets indésirables.....	37
1.5.1 Fréquence.....	38
1.5.2 Nature.....	38
1.5.3 Mécanismes de survenue.....	38
1.5.4 Prévisibilité	39
1.5.5 Gravité.....	40
2 La cosmétovigilance	41
2.1 Définitions.....	41

2.2	Contexte	42
2.2.1	Talc Baumol	42
2.2.2	Talc Morhange.....	43
2.3	La réglementation des cosmétiques	44
2.3.1	En Europe	44
2.3.2	En France	49
2.4	La règlementation de la cosmétovigilance en Europe	52
2.4.1	Le considérant 55	52
2.4.2	Articles 10 et 11 et Annexe 1	53
2.4.3	Article 21 et Annexe 1	53
2.4.4	Article 23	54
2.5	La règlementation de la cosmétovigilance en France.....	55
2.5.1	Les textes.....	55
2.5.2	Les acteurs.....	57
2.5.3	Méthode d'imputabilité	59
2.5.4	La déclaration	62
2.6	Effets indésirables.....	63
2.6.1	Réactions d'irritation.....	64
2.6.2	Réactions allergiques	64
2.6.3	Réactions photo-induites	66
2.6.4	Autres réactions	66
3	Comparaison des systèmes de pharmacovigilance et cosmétovigilance	67
3.1	La réglementation.....	69
3.2	Les acteurs	70
3.3	La déclaration	70
3.4	L'imputabilité.....	73
3.5	Les effets indésirables	74
3.6	Synthèse des observations	75
4	Discussion	76
4.1	La sous notification.....	76
4.2	La cosmétovigilance : un système sous-apprécié ?.....	79
4.2.1	Le besoin d'un système performant	79
4.2.2	Communication mise en place par les entreprises	81
4.2.3	Quelles pistes pour l'avenir ?	85

4.3 Vers d'autres formes de cosmétiques	87
Conclusion	88
Annexes	89
Références bibliographiques.....	108

ABREVIATIONS

AFSSaPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ANSES Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BNPV Base de données Nationale de Pharmacovigilance

BPF Bonnes Pratiques de Fabrication

CAT Comité des thérapies innovantes

CE Commission Européenne

CHMP Comité des Médicaments à usage Humain

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CNSS Comité National de la Sécurité Sanitaire

CNPV Centre National de Pharmacovigilance

COMCOS Comité permanent pour les produit cosmétiques

COMP Comité des Médicaments Orphelins

CNSS Comité National de la sécurité Sanitaire

CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP Code de la Santé Publique

CSSC Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs

CVMP Comité des Médicaments à usage Vétérinaire

DES Diéthylstilbestrol

DGCCRF Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes

DGCIS Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services

DIP Dossier Information Produit

EMA European Medicine Agency

HPMC Comité des Médicaments à base de Plantes

ICSMS Système d'information et de communication pour la surveillance des marchés

InVS Institut de Veille Sanitaire

JORF Journal Officiel de la République Française

JOUE Journal Officiel de l'Union Européenne

LAV Virus Lympho-Adénopatique

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PRAC Comité pour l'évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance

REACH Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals

ROAT Repeated Open Application Test

SCCS Scientific Committee on Consumer Safety

SIDA Syndrome d'ImmunoDéficience Acquis

UE Union Européenne

INTRODUCTION

Les vigilances sanitaires représentent une veille sanitaire permanente et sont un véritable outil de surveillance pour la santé publique. Ces vigilances ont pour objectifs la collecte, l'enregistrement, l'analyse et l'évaluation des événements indésirables liés à l'utilisation des produits de santé. Elles permettent d'améliorer la sécurité d'emploi et de ces produits, d'assurer une gestion des risques par l'application de mesures préventives ou corrective et ainsi de protéger la santé du patient.

La pharmacovigilance, née dans les années 1970, est la plus ancienne des vigilances. Elle a répondu à un besoin de sécurité d'utilisation des médicaments après de nombreuses affaires sanitaires problématiques. Elle s'est construite progressivement pour aboutir au système actuel. En constante évolution, ce système sert de modèle à d'autres vigilances, notamment celle concernant les produits cosmétiques. La cosmétovigilance, du haut de ces seize ans est la plus récente des vigilances. A la différence des médicaments, les produits cosmétiques ne font pas l'objet d'une analyse bénéfice risque et donc ne disposent pas d'autorisation préalable de mise sur le marché. Les exigences en matière de sécurité et d'innocuité des produits cosmétiques évoluent et le système de cosmétovigilance également. C'est un maillon essentiel pour assurer la surveillance de ce marché.

L'objectif de cette thèse est d'établir un état des lieux de la pharmacovigilance et de la cosmétovigilance en Europe et en France, pour ensuite faire une comparaison entre ces deux systèmes. Cette comparaison aura pour but de mettre en évidence des axes d'améliorations dans le but d'optimiser le système de cosmétovigilance.

Notre état des lieux débutera d'abord par celui de la pharmacovigilance. Nous évoquerons le contexte dans lequel elle a été créée puis nous aborderons la construction de sa législation et celle qui la régit actuellement en Europe puis en France. Enfin nous nous concentrerons sur son organisation et son fonctionnement. Nous procéderons de la même façon pour notre deuxième partie qui aura pour sujet la cosmétovigilance. Nous comparerons ensuite les deux systèmes sur la base de critères réglementaires et méthodologiques. Pour finir nous évoquerons les points faibles de ces deux systèmes et proposerons des pistes de réflexions sur le sujet.

1 LA PHARMACOVIGILANCE

Dans cette première partie, nous commencerons par expliciter les termes de la pharmacovigilance pour ensuite nous pencher sur son histoire et les affaires qui l'ont construite. Puis, nous aborderons la législation qui encadre la pharmacovigilance en Europe et en France où sera décrit son fonctionnement actuel.

1.1 DEFINITIONS

La pharmacovigilance est décrite par l'article L5121-22 du Code de la Santé Publique (CSP) comme étant : « *la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne* ».

Elle repose sur¹ :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance ;
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- La prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

La pharmacovigilance à son propre vocabulaire. Afin de mieux appréhender le sujet, voici quelques définitions relatives à la pharmacovigilance et pour la grande majorité aux effets indésirables liés à l'usage peu commun ou particulier d'un médicament :

Abus de médicament : Usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

Événement indésirable : Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).

Effet indésirable : Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de

surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

Effet indésirable grave : Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Effet indésirable inattendu : Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

Erreur médicamenteuse : Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).

Iatrogénie : Elle désigne l'ensemble des effets indésirables provoqués par la prise d'un ou plusieurs médicaments.

Mésusage : Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU, AIP), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié.

Signal : Toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation.

Surdosage : Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament.

1.2 CONTEXTE

Comparée à l'histoire de la médecine, nous pouvons constater que la pharmacovigilance est un domaine récent. Elle va voir le jour suite aux différentes affaires sanitaires qui ont commencé au XIX^{ème} siècle et qui vont permettre de faire avancer progressivement, la législation concernant la sécurité du médicament et la protection des patients. Dans cette partie, nous tracerons l'historique de ces différents évènements.

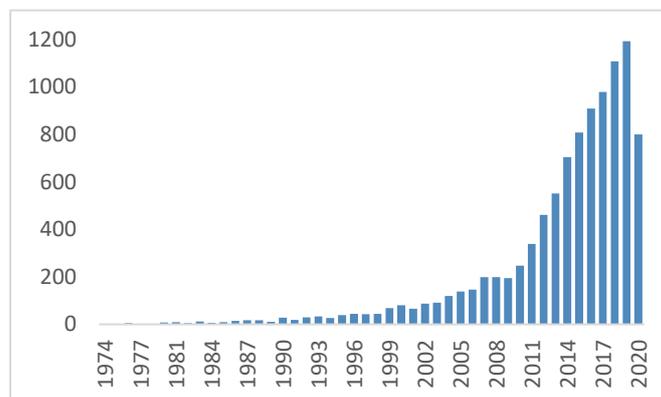


Figure 1 - Nombre d'article comprenant le mot "pharmacovigilance" en fonction du temps sur le site PubMed

1.2.1 Chloroforme

On peut remonter les débuts de la pharmacovigilance à la découverte du chloroforme en 1831 par Eugène Soubeiran. Celui-ci a été utilisé comme anesthésique pour la première fois en 1847 par James Young Simpson. Il s'est rapidement démocratisé lorsque la reine Victoria l'utilise pour accoucher de son huitième enfant. Suite à cela, l'éther, qui était l'anesthésique faisant autorité à cette période, a rapidement été supplanté dans les salles d'accouchement par le chloroforme, en France et en Grande-Bretagne.

Cependant, des accidents fatals (syncopes) ont été observés dans les années suivant son utilisation. Ces morts attirant l'attention des médecins et du public, la revue *The Lancet* a instauré une commission de médecins en Grande-Bretagne et ses colonies afin de signaler le nombre de morts en relation avec une anesthésie générale. Elle a collecté les données (nombre de morts et type d'anesthésie) et publié les résultats en 1893.

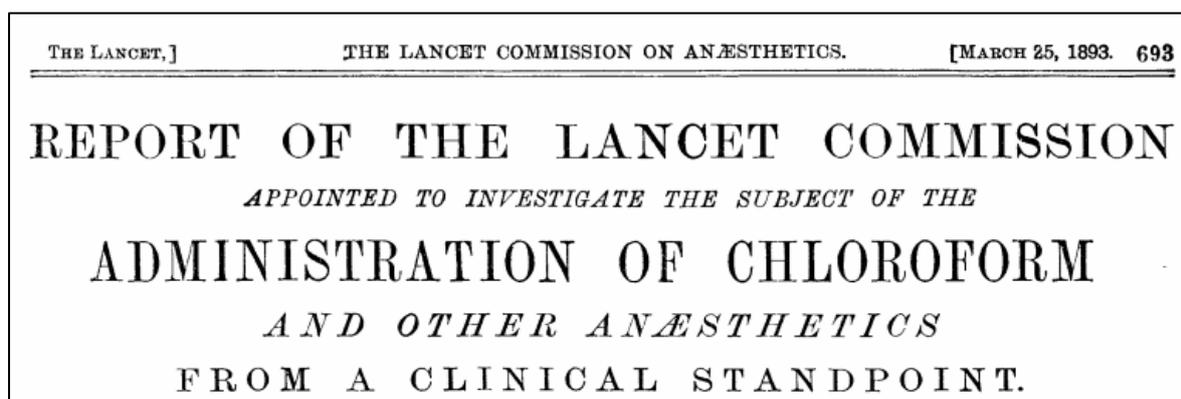


Figure 2 - Rapport du Lancet sur le chloroforme en 1893

Il s'agit du premier exemple de demandes de notifications, associées à des estimations d'incidence. Ces éléments ont permis aux scientifiques de constater que le chloroforme était nettement plus fatal que l'éther et a mené à sa destitution en faveur de l'éther quarante ans plus tard.

This fact, I am aware, has been proved by means of statistics, and we all know that statistics occasionally lead to erroneous conclusions in the abstract; but they are the best means we have of forming an approximately correct idea, coupled with an individual recollection of some hair-breadth escapes and fatal terminations resulting from the use of chloroform; and the following statistics, which were proved by the late Professor Morgan of Dublin to be correct, show the relative danger of each agent.

	Deaths.	Inhalations.
Ether	4 to	92,815 or 1 in 23,204
Chloroform	53 to	152,260 or 1 in 2,873
Mixture of chloroform and ether	2 to	11,176 or 1 in 5,558
Bichloride of methylene.....	2 to	10,000 or 1 in 5,000
Nitrous oxide	Not given.	

From the above table, we learn two facts: 1. That chloroform is the most dangerous anæsthetic (of those in ordinary employment) that we could use; 2. That ether is about eight times safer, and proved by the same table to be the safest of all anæsthetics used in prolonged operations.

Figure 3 - Incidence du nombre de morts en fonction de l'utilisation de chloroforme ou d'éther. British Journal of Medicine 1877

1.2.2 Diacétylmorphine

Le 12 Août 1897, un chimiste allemand, du nom de Felix Hoffman, travaillant chez Bayer synthétise l'acide acétylsalicylique, qui deviendra l'aspirine. Ce même mois, celui-ci synthétise une autre molécule : la diacétylmorphine, plus connue sous le nom d'héroïne. Sa synthèse est passée inaperçue. De façon tout à fait indépendante Charles Adler Wright a synthétisé la diacétylmorphine pour la première fois, vingt-trois ans plus tôt en 1874.

Le laboratoire Bayer a étudié les effets de la diacétylmorphine à un niveau expérimental sur des patients atteints de tuberculose et a constaté qu'elle était remarquablement puissante et efficace, sans potentiel effet addictif. Enthousiasmés par les résultats, les responsables du laboratoire Bayer ont pensé classer la molécule au rang de « remède héroïque », d'où le nom Héroïne® qui a été déposé en 1898, un an avant l'aspirine comme médicament antitussif et analgésique.

Le succès commercial a été rapide, supporté par une large campagne de publicité. Mais son pouvoir addictif a fini par être reconnu. Des centaines de milliers de personnes sont devenues dépendantes du médicament au début des années 1910 (jusqu'à 500 000 patients aux Etats-Unis). Le laboratoire Bayer a arrêté sa production en 1913, bien que son usage récréatif perdure encore aujourd'hui.



Figure 4-Publicité Bayer pour son nouveau médicament : l'Heroin

1.2.3 Stalinon®

En 1953, un laboratoire décide d'amalgamer un dérivé de l'étain (le di-iodo éthyle, utilisé pour ses propriétés anti-staphylococciques) avec de la vitamine F. Au lieu de présenter ce mélange comme un nouveau produit dans le cadre du traitement de la furonculose, le laboratoire racheta les droits d'un ancien médicament à base d'étain, le Stalonex®, présentant ainsi le Stalinon® comme une formule modifiée.

L'instabilité de l'étain était connue à l'époque mais elle a été délibérément cachée par le laboratoire en opacifiant les capsules contenant le produit. Les contrôles qualité des matières premières et du produit fini ne furent pas fait et le procès qui suivit révéla que la quantité de sels d'étain variait considérablement d'un lot à un autre.

Il a également été découvert que les données concernant l'efficacité clinique ont été établies suite à l'erreur de préparation du produit. Une capsule ne contenait seulement qu'un cinquième de la dose originellement prévue de di-iodo éthyle d'étain.

Les dangers de Stalinon® ont rapidement été identifiés après sa mise sur le marché, plus précisément dans la région de Niort où ont été relevé trois morts suspectes qui ont conduit un médecin à dénoncer la neurotoxicité du produit. Le préfet des Deux-Sèvres a aussitôt banni Stalinon® de sa région. Le nombre de cas augmentant, le laboratoire a suspendu ses ventes en France. Le dernier bilan rapporte 102 morts résultant principalement d'encéphalopathies et plus d'une centaine de cas de patients ayant développé des effets secondaires neurologiques sévères et irréversibles.

L'histoire de Stalinon® a permis de montrer, en France, un dysfonctionnement du système et de questionner la responsabilité de l'Etat qui a délivré l'autorisation de mise sur le marché du produit. Elle a conduit à une réforme sur la législation de la mise sur le marché qui a été publiée par ordonnance le 4 février 1959, rendant plus difficiles ses conditions d'obtention.

1.2.4 Thalidomide

En 1953, le laboratoire suisse CIBA synthétise une molécule : la thalidomide. N'observant aucun effet pharmaceutique lors de ses essais thérapeutiques, le laboratoire abandonne la molécule. Elle est rachetée en 1954 par une entreprise allemande : Chemie Grünenthal (aujourd'hui Grünenthal GmbH). Celle-ci va de nouveau procéder à des tests sur la molécule : anti-infectieux, antiépileptiques, antigrippaux... Mais sans succès. Cependant une grande somnolence, et même un sommeil profond furent observés. Sa première indication thérapeutique sera donc l'insomnie. Il est à noter qu'aucun effet indésirable ne fut observé, même à forte dose, que la dose mortelle n'a pas pu être déterminée et qu'il n'y a pas eu de preuve d'effet tératogène. Une deuxième indication sera découverte par la suite : le traitement des nausées matinales de la femme enceinte (mais également : le traitement de l'irritabilité, le déficit d'attention, le trac, l'anxiété, la dépression et l'hypothyroïdie). A cette époque, le placenta était considéré comme une vraie barrière aux xénobiotiques.

La molécule est mise sur le marché en Allemagne, Grande-Bretagne et des dizaines d'autres pays en Europe et dans le monde, à l'exception des Etats-Unis et de la France. Elle rencontrera un franc succès, opposée à l'époque, aux barbituriques et leurs lourds effets secondaires.

A la fin des années 50, les professionnels de santé constatent l'apparition de plusieurs centaines de névrites graves et irréversibles. Elles furent suivies, au début des années 60 par l'observation de rares cas de malformation congénitales (phocomélie et genèse des membres). Le lien avec l'utilisation de la thalidomide fut d'abord attribué au généticien Widukind Lenz, en octobre 1961, lors d'un congrès à Düsseldorf et fut plus tard confirmé par un médecin australien, William McBride dans la revue *The Lancet*, qui a rapporté une augmentation de 20% des cas de malformations chez les femmes utilisant ce produit pendant leur grossesse. Le produit a commencé à être rappelé en novembre 1961 mais le processus prit plusieurs mois pour certains pays.

Des tests de tératogénèse furent menés sur des rongeurs puis sur d'autres animaux (les lapins en particulier) qui ont confirmé les effets tératogènes du produit. Plus de 12000 cas de malformations ont été enregistrés, principalement en Europe, Australie et Canada.

Les Etats-Unis refuseront de mettre le médicament sur le marché pour manque de données d'études sur le métabolisme de la molécule et son utilisation au cours de la grossesse. Quant à la France, la demande de mise sur le marché se fera en 1961 et sera accordée à une entreprise pharmaceutique. Mais la procédure étant très longue, en raison des tests imposés par la législation de 1959, le visa ne sera accordé qu'au moment où quelques échos de tératogénicité arrivent et son autorisation de mise sur le marché sera donc très vite retirée. Ce long processus est très certainement dû à l'affaire de Stalinon® qui a modifié la législation d'obtention de mise sur le marché des médicaments. Cette modification a accentué les formalités administratives et retardé la délivrance de certains médicaments. Ainsi le médicament ne sera jamais livré aux grossistes, de telle sorte qu'il ne se sera jamais mis sur le marché, de même qu'aucun échantillon ne sera distribué.

L'onde de choc provoqué par la thalidomide a entraîné de nombreuses réactions à travers le monde et a permis l'apparition de nouvelles agences du médicament, de développer des services de pharmacovigilance au sein des entreprises. Elle a également amorcé le début d'une coopération internationale concernant les réactions aux médicaments. En 1963, lors de sa 16^{ème} assemblée, l'OMS a implémenté l'échange d'information à ce sujet en créant un centre mondial de la pharmacovigilance, initialement basé à Genève puis transféré en Suède à Uppsala en 1978.

La thalidomide est toujours utilisée aujourd'hui mais pour une indication complètement différente. En association avec le melphalan et la prednisone, elle est indiquée en traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

1.2.5 Distilbène®

Le diéthylstilbestrol (DES) est synthétisé en 1938, il s'agit d'un œstrogène non stéroïdien. A cette époque, les observations scientifiques mettent en évidence une association entre les fausses couches et une chute du taux d'œstrogènes dans les urines. Par conséquent les biologistes déduisent que les fausses-couches sont liées à la diminution du taux d'œstrogènes et qu'il faut donc supplémenter les femmes enceintes en œstrogènes. Il n'en faut pas moins pour que le DES soit prescrit pour prévenir le risque de fausse-couche.

En 1947, des laboratoires pharmaceutiques commercialisent cette molécule miracle qui sera prescrite à plusieurs millions de femmes enceintes dans les pays développés jusqu'au milieu des années 70.

L'*American Journal of Obstetrics and Gynecology* publie en 1958, une rigoureuse étude du Dr W. Dieckmann qui questionne l'utilisation du médicament pour son indication de prévention des fausses couches. Celui-ci a démontré son inefficacité dans une rigoureuse étude clinique control vs. placebo : « *les résultats semblent indiquer que le stilboestrol favorise les accouchements prématurés. Ce peut être dû à un taux hormonal excessif.* »²

En 1967, un embryologiste, le Pr Gabriel-Robez, met en avant une action tératogène du dipropionate de diéthylstilbestrol injecté à la souris à différentes doses. Aux Etats-Unis, un médecin canadien, le Pr D.H. Carr, publie un article démontrant que les fausses couches sont liées à des problèmes génétiques. Les chutes de taux hormonaux précédant les fausses couches spontanées ne sont donc pas la cause mais la conséquence de l'arrêt de ces grossesses, invalidant du même coup les hypothèses qui, vingt ans plus tôt, avaient servi d'argument pour la prescription du DES chez les femmes enceintes.

En 1971, des rares cas d'adénocarcinomes à cellules claires du vagin observés par le Dr A. Herbst, médecin américain, alertent la communauté scientifique. En effet, il établit une relation très significative entre la prise de Distilbène® pendant la grossesse et ces cancers atypiques.

R. H. Kaufman décrit en 1977, dans L'*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, des malformations génitales chez des jeunes filles (utérus en forme de T, hypoplasies utérines) et garçons (kystes de l'épididyme, anomalies testiculaires) exposés au DES *in utero*.

La FDA retire le médicament en 1971 suite aux découvertes des adénocarcinomes à cellules claires du vagin tandis qu'en France, le DES ne sera retiré qu'en 1977. Il sera encore prescrit jusqu'en 1980.

Le scandale éclate, enfin en France, en 1983 suite à l'alerte lancée par la gynécologue Anne Cabeau qui a mené une enquête épidémiologique sur le « *devenir des grossesses des patientes exposées in utero au DES* ». Ce scandale sanitaire est d'autant plus douloureux car le médicament cible un risque et non une maladie. L'exposition de cette affaire fait ressortir un certain décalage entre les partis concernés. D'une part, la communauté scientifique s'insurge contre cette « *dramatisation médiatique* », cette « *rumeur médisante* » quand de l'autre, les patientes sont abasourdis par cette « *loi du silence* ».

Distilbène® existe toujours aujourd'hui et est utilisé dans le traitement du cancer de la prostate.

Les conséquences médicales de Distilbène® ont contribué à renforcer les conditions d'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les précautions d'emploi recommandées chez la femme enceinte.

1.2.6 L'affaire du sang contaminé

Selon la loi du 21 juillet 1952, qui offre un cadre juridique aux transfusions sanguines : « *Le sang et ses dérivés ne sont pas des médicaments, ne constituent pas un bien du commerce, comme issus du corps humain* ». Le sang n'est donc pas considéré comme un médicament (à cette époque), mais l'affaire du sang contaminé a eu un impact considérable sur le système sanitaire français d'où sa mention ici.

En 1954, le facteur VIII est lyophilisé. Il va permettre aux hémophiles de mener une vie normale. Ceux-ci vont demander dans les années 80, des facteurs concentrés pour améliorer leur quotidien. Dans le même temps les autorités médicales font des transfusions au moindre symptôme. Mais la fabrication des facteurs concentrés est problématique : elle nécessite deux fois plus de plasma que les produits classiques et le nombre de bénévoles reste identique. Il est donc nécessaire d'importer car sont requis plusieurs milliers de dons, qui ne font ni l'objet de sélections des donneurs, ni de dépistage.

De plus, dans les années 80, une nouvelle maladie infectieuse apparaît. En 1983, l'équipe du professeur Luc Montagnier isole un nouveau rétrovirus, appelé alors LAV (virus lymphe-adéno-pathique) qui sera « redécouvert » par Robert Gallo en 1984. Le SIDA fait son entrée en scène.

La preuve de la responsabilité du virus dans la transmission du SIDA d'un individu à l'autre ne sera apportée qu'en 1985 lorsqu'on montrera que le sang d'un donneur séropositif a pu contaminer un receveur. Ce même sang qui sera utilisé pour les transfusions sanguines pour soigner l'hémophilie. Malgré les inquiétudes des associations de patients et d'hémophiles, malgré l'augmentation des cas de SIDA chez ces populations considérées comme « *non à risque* », les autorités sanitaires de l'époque vont prétendre contrôler la situation et soutenir que le danger n'existe pas en France ou plutôt qu'il ne peut pas exister en matière de transfusion.

S'ensuit alors une course au test de dépistage entre le laboratoire américain Abbott et le français Diagnostics Pasteur qui déposent respectivement une demande d'homologation de leurs tests auprès du Laboratoire national de la santé (qui sera remplacé par l'Afssaps) à quelques jours d'intervalles. Les années suivantes démontreront une meilleure performance du test Pasteur face au test Abbott, dont certains échantillons sanguins testés négativement ont contaminé plusieurs personnes aux Etats-Unis. Cependant, pour que le test Pasteur puisse d'emblée couvrir 50% du marché français, il aurait fallu que le dépistage soit recommandé et non obligatoire. Néanmoins, une réunion interministérielle du 14 mai 1985 en décide autrement : les dons de sang vont être dépistés systématiquement.³

En avril 1991, la journaliste Anne-Marie Casteret va publier dans le journal *L'Événement du Jeudi* un article prouvant que le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) a sciemment distribué, de 1984 à 1985, certains produits sanguins contaminés par le virus du sida, à des hémophiles.⁴ En 1984, on découvre que le chauffage d'extraits du plasma permettrait d'inactiver le virus du SIDA. Toutefois, en France, les capacités de traitement sont insuffisantes et le pays refuse d'importer du sang de l'étranger. Des produits non chauffés seront donc distribués jusqu'en 1985. Ils représentent un budget de 34 millions de francs (9,3 millions d'euros). Cette même année, lorsque le Premier ministre, Laurent Fabius, annonce le dépistage obligatoire des donneurs de sang à partir du 1er août, 95 % des hémophiles sont déjà contaminés.

En 1992, la justice s'empare de l'affaire et les premières mises en examen ont lieu. Quatre médecins seront appelés à comparaître. Parmi eux, l'ancien directeur du CNTS, qui va reconnaître sa responsabilité dans l'affaire et sera condamné à quatre ans de prison. Puis, viendra le tour de l'ancien premier ministre, qui aurait été au courant du manque de tests de dépistage et n'aurait rien mis en place pour éviter cette situation ; de la ministre des affaires sociales, à laquelle la commission d'instruction reproche d'avoir freiné, pour des raisons financières, la mise en place du dépistage systématique. Elle aura cette terrible formule : « *Je me sens tout à fait responsable, pour autant je ne me sens pas coupable* »³. Et enfin le ministre de la santé qui sera le seul à être retenu coupable pour les trois chefs d'inculpation : le retard dans la généralisation du dépistage, l'absence de sélection des donneurs de sang et l'interdiction tardive des produits non chauffés.

Cette affaire aura pour conséquence la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme qui viendra compléter le Code de la Santé Publique. Cette loi engendrera la création d'un Comité National de la Sécurité Sanitaire (CNSS), de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et des agences, dont l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).

1.2.7 Mediator®

Médiator® est le nom d'une molécule commercialisée par les Laboratoires Servier : le benfluorex. A l'origine, cette molécule était prescrite comme antidiabétique mais elle a également été donnée pour une autre indication : en tant que coupe-faim. Un million et demi à deux millions de personnes auraient été traitées par Médiator® et 20% l'auraient utilisé pour son indication hors-AMM. Les ventes de ce médicament auraient généré un chiffre d'affaires de près d'un milliard d'euros entre 1976 et 2009, date de son retrait du marché.

Le benfluorex est un dérivé amphétaminique fenfluraminique. Celui-ci obtient son AMM en septembre 1976. Cependant, quand tous les amphétaminiques sont retirés du marché en 1999, le benfluorex est toujours présent. En effet, son AMM le lui permet car son indication n'est pas celle d'un coupe-faim mais du diabète de type II avec surpoids.

En 1993 une étude de pharmacocinétique appelée « Gordon » montre que trois médicaments des laboratoires Servier, Isoméride[®], Pondéral[®] et Mediator[®], métabolisent le même métabolite actif : la norfenfluramine.

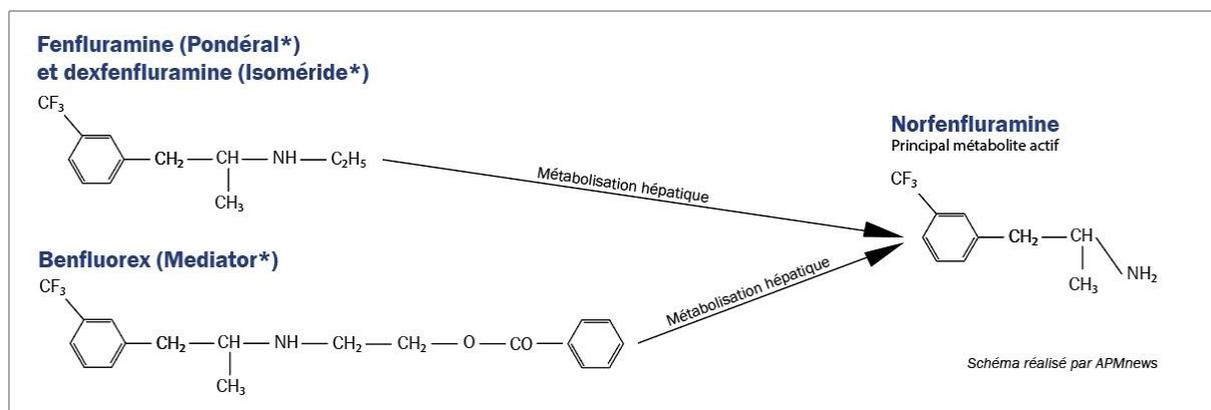


Figure 5 - Métabolisation du Pondéral[®], de l'Isoméride[®] et du Mediator[®]. Réalisé par APMnews.

En 1995, l'étude IPPHS est présentée au comité technique de pharmacovigilance. Celle-ci va mettre en évidence une corrélation entre hypertension artérielle pulmonaire et exposition à Pondéral[®] et Isoméride[®]. Est également présentée, une enquête nationale sur les anorexigènes réalisée par le CRPV de Besançon. Pondéral[®] et Isoméride[®] seront retirés du marché 2 ans plus tard.

En 1997, la revue Prescrire interpelle, à six reprises (jusqu'en 2009), les autorités afin qu'elles reconsidèrent l'AMM du médicament. En 2006, la Commission nationale de pharmacovigilance demande la réévaluation du rapport bénéfices-risques de Mediator.

Le Mediator[®] est successivement retiré des marchés italiens, puis espagnols. En 2007 l'Afssaps recommande de ne plus le prescrire comme coupe-faim et la pneumologue Irène Frachon commence à alerter sur les dangers de cette molécule. Elle publiera son livre « *Mediator 150g, combien de morts ?* » deux ans plus tard. La même année la molécule est retirée du marché, l'affaire éclate dans la presse et devient un scandale sanitaire. Le nombre de personnes décédées suite à la prise de Mediator[®] est estimé entre 1 000 et 2 000.

En 2011, Le ministre chargé de la santé, Xavier Bertrand, annonce une refonte du système du médicament et l'Afssaps deviendra l'ANSM en 2012. L'information judiciaire s'ouvre sur les motifs suivants : tromperie sur les qualités substantielles, tromperie aggravée, prise illégale d'intérêt, participation illégale d'un fonctionnaire dans une entreprise contrôlée, blessures et homicides involontaires. Le procès s'ouvrira en 2012 pour « *tromperie aggravée* ». En 2014, la responsabilité de l'Etat « *pour ne pas avoir suspendu ou retiré à compter de 1999 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Mediator[®]* » sera reconnue.

Le 06 juillet 2020, la dernière audience du procès Mediator[®] s'est tenue, le procès pénal est terminé. Le jugement ne sera prononcé que le 29 mars 2021.

Du chloroforme au Médiator®, nous avons pu voir l'évolution de l'environnement encadrant les médicaments et leur sécurité d'emploi. Bien que l'adage veuille que l'on apprenne de ses erreurs, il est important de garder en tête que les médicaments ne sont pas des produits anodins et font l'objet d'une balance bénéfice/risque qui sous-entend la présence d'effets indésirables. De plus, les essais cliniques ne mettent pas en évidence tous les effets indésirables d'un médicament. Ils se font sur une population ciblée, non représentative de la réalité du terrain, pendant une période donnée. La construction du paysage sanitaire tel qu'on le connaît aujourd'hui, nécessite l'instauration d'un système de pharmacovigilance performant. Nous allons aborder comment celui-ci est actuellement aménagé en Europe puis en France.

1.3 LA REGLEMENTATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN EUROPE

La pharmacovigilance s'est développée en même temps que les affaires sanitaires. Elle est fondée sur l'observation des effets indésirables relatifs à l'utilisation de médicaments.

En 1995, naît l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) à Londres. Elle va mettre en place un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) au niveau communautaire ainsi qu'une base de données d'événements indésirables (EudraVigilance).

Ces effets indésirables sont responsables de 197 000 morts par an dans l'Union Européenne. Pour cette raison, la Commission européenne a entrepris en 2005 un examen du système européen de surveillance de la sécurité, en menant une étude indépendante, ainsi qu'une vaste consultation publique.

Ce processus a abouti à l'adoption d'une directive et d'un règlement par le Parlement européen et le Conseil des ministres en décembre 2010, apportant des changements significatifs dans le contrôle de la sécurité des médicaments dans l'UE.

La législation de la pharmacovigilance a été consolidée en 2012 par un règlement d'application (No 520/2012 du 10 Juillet 2012) puis a été amendée en Octobre 2012 avec une nouvelle directive et un nouveau règlement, suite à l'affaire Mediator®.

L'objectif de cette législation est la diminution du nombre d'effets indésirables dans l'UE par :

- la collecte de données de meilleure qualité sur les médicaments et leur sécurité ;
- une évaluation solide et rapide des données liées à la sécurité du médicament ;
- une action réglementaire efficace pour assurer une utilisation sûre des médicaments ;
- une meilleure intégration des patients à travers la notification ;
- l'amélioration de la communication et de la transparence.

La régulation du système de pharmacovigilance européen comprend les autorités compétentes des Etats membres en matière de réglementation des médicaments, la Commission européenne en tant qu'autorité compétente pour les médicaments autorisés au niveau central dans l'UE et enfin l'EMA qui est chargée de responsabilités pour les produits autorisés par procédure centralisée et de la coordination du système.

Nous allons voir ci-après, les textes phares qui ont permis de construire et régissent actuellement le système de pharmacovigilance en Europe.

1.3.1 Directive 2010/84/EU

1.3.1.1 Directive

Une directive européenne est un acte communautaire qui a pour objectif de rapprocher les législations des États membres de l'UE. Elle lie les États membres en ce qui concerne le résultat à atteindre, mais leur laisse le choix de la forme et des moyens qu'ils adopteront pour réaliser les objectifs communautaires dans le cadre de leur ordre juridique interne.

Les directives européennes peuvent avoir pour destinataires un État membre, plusieurs États membres ou l'ensemble de ceux-ci.

1.3.1.2 Contenu

La directive 2010/84/EU est une modification de la directive 2001/83/CE du parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 qui établit un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Elle énonce des règles générales relatives aux médicaments à usage humain et des règles spécifiques relatives aux médicaments autorisés par les États membres.

La directive 2010/84/EU⁵ contribuera à :

- définir les rôles et les responsabilités des différents acteurs (états membres, EMA, entreprises pharmaceutiques, professionnels de santé et patients) ;
- standardiser l'évaluation et la gestion du risque selon le principe du rapport bénéfice/risque ;
- inclure le patient dans le système de pharmacovigilance en lui permettant de notifier lui-même tous les effets indésirables suspecté d'être lié à un produit de santé ;
- perfectionner et renforcer le système de pharmacovigilance des entreprises du médicament, en diminuant la charge administrative qui leur incombent ;
- renforcer la transparence et la communication du système de pharmacovigilance, notamment en instaurant la notification électronique.

Cette directive fait évoluer la définition de l'effet indésirable. En effet elle devient « [toute] réaction nocive et non voulue à un médicament ». La partie « dans les conditions normales d'utilisation » n'est plus mentionnée. L'erreur médicamenteuse et les usages hors AMM rentrent dans cette nouvelle définition.

1.3.2 Règlement (EU) No 1235/2010

1.3.2.1 Règlement

Le règlement est un acte juridique européen, de portée générale, obligatoire dans toutes ses dispositions : les États membres sont tenus de les appliquer telles qu'elles sont définies par le règlement. Contrairement à la directive, il est directement applicable dans tous les pays de l'UE sans devoir être transposé dans le droit national.

Les règlements sont publiés au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE). Ils sont applicables à compter de la date de leur entrée en vigueur (la date définie dans l'acte ou, à défaut, vingt jours après leur publication au Journal officiel).⁶

1.3.2.2 Contenu

Le Règlement (UE) N°1235/2010 est une modification du Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments et du règlement (CE) n ° 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante.

Ce règlement permet la création d'un nouveau comité au sein de l'EMA, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). En effet l'article 56 décrit les différentes instances qui la composent et dans sa révision est ajouté le point a bis : « [l'Agence se compose] *du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, chargé de présenter des recommandations au comité des médicaments à usage humain et au groupe de coordination sur toute question relative aux activités de pharmacovigilance en ce qui concerne les médicaments à usage humain, et sur les systèmes de gestion des risques, et chargé de contrôler l'efficacité de ces systèmes de gestion des risques* »⁷.

L'EMA se compose alors du :

- CHMP : comité des médicaments à usage humain, chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain ;
- PRAC : comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance ;
- CVMP : comité des médicaments à usage vétérinaire, chargé de préparer l'avis de l'Agence sur toute question relative à l'évaluation des médicaments vétérinaires ;
- COMP : comité des médicaments orphelins ;
- HPMC : comité des médicaments à base de plantes ;
- CAT : comité des thérapies innovantes.

Le PRAC est constitué d'un représentant et d'un suppléant par état membre, de 6 experts désignés par la Commission, d'un représentant -et son suppléant-, des associations de professionnels de santé, et un représentant -et son suppléant-, des organisations de patients, dans l'objectif d'améliorer la transparence, de mutualiser les ressources en pharmacovigilance des états membres de l'UE.

Il se réunit une fois par mois à l'EMA et est chargé : de veiller aux plans de gestion des risques et des mesures de minimisation du risque pour les médicaments en pré- et post-AMM, de détecter et analyser des signaux, d'arbitrer des problématiques relatives à des problèmes de sécurité d'emploi en Europe, de faire des recommandations sur la communication en matière de risque d'EI, mener des rapports actualisés de pharmacovigilance ainsi que faire ses recommandations au CHMP⁸.

La directive 2010/84/EU et le règlement 1235/2010 améliorent la législation concernant la pharmacovigilance et, de concert, permettent une prévention accrue de l'utilisation des médicaments à usage humain.

1.3.3 Directive 2012/26/EU

La directive 2012/26/EU⁹ modifie la directive 2001/83/CE. Elle a été publiée le 25 octobre 2012. Elle vise à « *harmoniser les règles en matière de pharmacovigilance dans l'Union* » mais également à « *clarifier et de renforcer encore la procédure normale et la procédure d'urgence de l'Union afin d'assurer la coordination, l'évaluation rapide en cas d'urgence et la possibilité d'agir immédiatement, lorsque cela s'impose pour la protection de la santé publique, avant la prise d'une décision au niveau de l'Union* ».

Cette directive prévoit une procédure automatique pour traiter et évaluer une question dans tous les États membres où le médicament est autorisé. Elle va également permettre de clarifier le champ d'application des différentes procédures existant dans l'Union pour les produits autorisés au niveau national.

Les conséquences de l'affaire Mediator[®] apparaissent dans cette directive et dans le règlement suivant (N°1027/2012). En effet : « *le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devrait être tenu d'informer les autorités compétentes concernées et l'Agence européenne des médicaments des raisons qui l'amènent à retirer un médicament, à interrompre la mise sur le marché d'un médicament, à demander qu'une autorisation de mise sur le marché soit retirée ou à ne pas renouveler une autorisation de mise sur le marché* ».

Le PRAC, créé en 2010, est directement sollicité dans cette directive. Il devra « *toujours formuler sa recommandation lorsque la justification de l'action repose sur des données de pharmacovigilance* ». Cette recommandation servira au groupe de coordination et au CHMP lorsqu'ils effectueront une évaluation d'un problème.

Il est également spécifié que chaque États membres devra porter à l'attention du groupe de coordination, les informations concernant de nouvelles contre-indications, des réductions de la dose recommandée ou les restrictions à des indications.

1.3.4 Règlement (EU) No 1027/2012

Le Règlement (EU) 1027/2012/UE modifie le règlement 726/2004/CE en matière de pharmacovigilance. Il a été publié le 14 novembre 2012 au Journal officiel de l'Union européenne. Ce règlement au même titre que le précédent (1235/2010), a pour but de déterminer des règles précises en matière de pharmacovigilance et d'améliorer la sécurité des médicaments à usage humain.

Il modifie la liste des médicaments faisant l'objet de la surveillance supplémentaire en y incluant les médicaments soumis à certaines conditions de sécurité postérieures à l'autorisation. A l'instar de la directive 2012/26/EU, ce nouveau règlement intervient après l'affaire Médiator® et dans un de ses points clés il est spécifié : « *Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché notifie immédiatement à l'Agence toute action qu'il a engagée pour suspendre la mise sur le marché d'un médicament, retirer un médicament du marché, solliciter le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou ne pas en demander le renouvellement, en indiquant les raisons de cette action* »¹⁰.

Ce règlement renforce encore une fois la sécurité d'emploi du médicament en insistant sur certains types de médicaments et en déterminant de façon précise, les responsabilités des titulaires d'AMM.

1.3.5 Good Pharmacovigilance Practices

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance sont instaurées par l'EMA en concertation avec les Etats Membres. Avant juillet 2012, c'était le volume 9A du « règlement sur les médicaments dans l'Union européenne » qui faisait référence mais depuis cette date, les Good Pharmacovigilance Practices guidelines (GVP) ont été mises en place. Elles sont le fruit de l'harmonisation de la législation de la directive 2010/84/EU et du règlement (UE) N°1235/2010.

Ces bonnes pratiques ont pour objectif de guider l'ensemble des acteurs du système de pharmacovigilance en détaillant le rôle de chacun dans ce système, les modalités de déclarations des effets indésirables, leur gestion et leur traitement.

Les GVP sont organisées en 2 parties : d'une part de 16 modules qui couvrent les processus relatifs à la pharmacovigilance, d'autre part de chapitres relatifs à des produits ou des populations spécifiques. Chaque module décrit un processus majeur de la pharmacovigilance. Les derniers modules cependant (de XI à XIV) restent vides car ils ont déjà été couverts par d'autres documents de l'EMA.

Elles ont été actualisées par l'ANSM en 2018 suite à la promulgation de nouvelles lois relatives au renforcement de la sécurité sanitaire et de la modernisation du système de santé et l'harmonisation des pratiques au sein de l'Union Européenne.

Ces textes permettent de mieux clarifier, harmoniser et encadrer le système de pharmacovigilance et ses pratiques en Europe et dans chaque Etat membre. Nous allons maintenant nous pencher sur la réglementation de la pharmacovigilance en France.

1.4 LA REGLEMENTATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE

Sur les recommandations de l'OMS, qui a initié en 1967 le Programme International de surveillance des médicaments, la Direction Générale de la Santé (DGS) créée en 1973 les premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance au sein des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). En parallèle est créé le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV). En 1976, une Commission Technique de Pharmacovigilance (qui deviendra un Comité Technique en 1984) voit le jour. Il propose des mesures pour améliorer la sécurité d'emploi des médicaments. Le système de pharmacovigilance commence à se structurer. En 1980, une commission est créée et la loi du 7 juillet 1980 fait apparaître pour la première fois le terme de pharmacovigilance (qui était au préalable seulement défini par des arrêtés). La déclaration d'effet indésirable sera rendue obligatoire : « *tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme, ayant constaté un effet inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit doit en faire la déclaration immédiate au CRPV* ». En 1995, cette obligation est étendue aux pharmaciens¹¹.

Parallèlement, les entreprises du médicament s'organisent. Notamment grâce à la loi Huriet de 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale où les patients sont mieux informés et la tolérance des médicaments mieux évaluée. En 1995, les entreprises sont obligées de mettre en place un service de pharmacovigilance sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien. Et en 2005 elles sont obligées de mettre en place des plans de gestion des risques pour tous les nouveaux médicaments. Enfin en 2011, les entreprises doivent mener des études post-AMM de sécurité ou d'efficacité¹².

L'ANSM gère l'organisation de la pharmacovigilance comme le définit l'article L5121-23 du CSP : « *L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre du système de pharmacovigilance pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants, veille au respect des procédures de surveillance et participe aux activités de l'Union européenne dans ce domaine.* ».

La réglementation européenne est valable pour chaque Etat membre. Cependant, il existe d'autres textes juridiques régissant le système de pharmacovigilance en France.

1.4.1 Les textes

1.4.1.1 Loi n°2011- 2012 du 29 décembre 2011

La loi °2011-2012 du 29 décembre 2011 est relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Elle met en place une réforme du système de pharmacovigilance. La gouvernance des médicaments revient à l'ANSM (qui se substitue à l'Afssaps). L'agence reprend les mêmes missions mais s'en voit attribuer des nouvelles. Son pouvoir de police sanitaire sera également élargi. Cette loi s'applique en parallèle de la directive 2010/84/EU et du règlement 1235/2010 Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012

relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Cette loi régit les liens d'intérêt entre les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique et de ce fait, intervient dans la prévention des conflits d'intérêt et la transparence des décisions. Elle renforce également le suivi des médicaments par les autorités sanitaires et promeut une meilleure formation et informations des professionnels de santé et des patients.

1.4.1.2 Décret 2012-1244 du 8 novembre 2012

Ce décret est relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance. Ce décret est en fait une transposition de la directive 2010/84/UE. Sa notice décrit les paramètres suivants : « *Il complète en premier lieu la liste des pièces à joindre à toute demande d'autorisation de mise sur le marché. Il modifie en deuxième lieu les conditions de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les motifs de modification, de suspension ou de retrait. Le décret revoit également les dispositions du code de la santé publique relatives à la pharmacovigilance en précisant le champ. Il instaure de nouvelles obligations dans ce domaine à la charge de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, des entreprises ou des organismes exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique, des établissements pharmaceutiques, des pharmacies à usage intérieur, des médecins, des chirurgiens-dentistes, des sages-femmes et des pharmaciens.* »¹³.

Le Code de la Santé Publique décrit les champs d'application et d'action de la pharmacovigilance. Ces articles définissent les bases actuelles du système.

1.4.1.3 Champs d'application

L'article R. 5121-150 du CSP décrit les champs d'application de la pharmacovigilance. Elle s'applique aux produits suivants :

- Médicaments et produits après la délivrance de leurs AMM ;
- Médicaments après la délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation ;
- Médicaments homéopathiques ;
- Médicaments traditionnels à base de plantes ;
- Produits mentionnés à l'article L. 5121-1 après leur délivrance : les préparations magistrales, les préparations hospitalières, les préparations officinales, les produits officinaux divisés, les spécialités génériques, les médicaments immunologiques (vaccins sérums, toxines, allergènes non spécifiques), les produits radiopharmaceutiques, les préparations de thérapies géniques ;
- Allergènes, préparés spécialement pour un seul individu ;
- Médicaments dérivés du sang et pour les autres médicaments d'origine humaine ;

1.4.1.4 Champs d'action

Les différents champs d'action de la pharmacovigilance sont répertoriés à l'article R5121-151 du CSP et sont énoncés comme tel :

- Le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse tels que définis à l'article R. 5121-152, ainsi que la surveillance des effets indésirables liés à une exposition professionnelle et le recueil des informations les concernant. Pour les médicaments faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement, cela s'entend dans les cas d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de cette autorisation ou de cet enregistrement ;
- Le recueil, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ou de réduction des risques et au besoin pour prendre des mesures appropriées. Ces informations sont analysées en prenant en compte les données disponibles relatives à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients des médicaments et des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 ;
- La réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article R. 5121-150.

1.4.2 Les acteurs

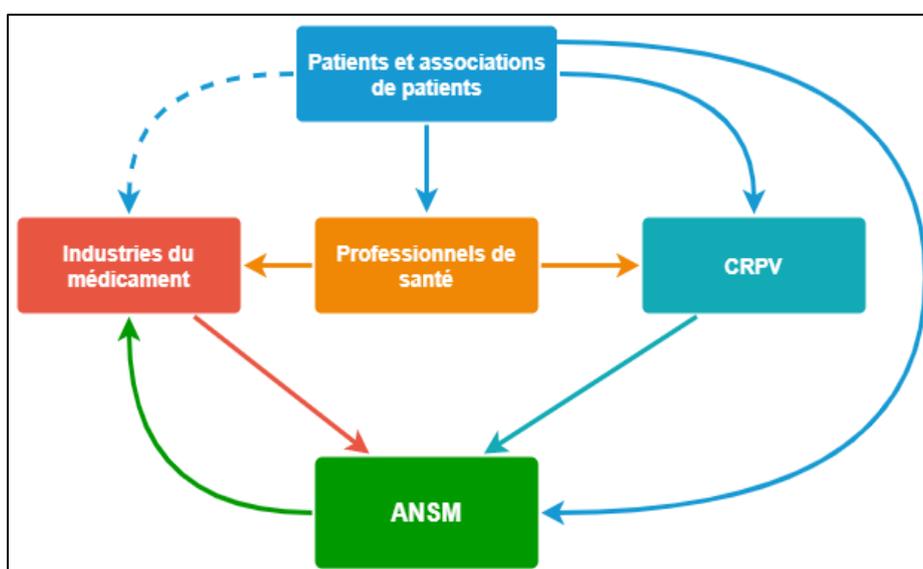


Figure 6 - Acteurs et interactions de la pharmacovigilance

1.4.2.1 ANSM

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Elle reprend les missions, droits et obligations mais a également été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés.¹⁴

Ses rôles sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients et garantir la sécurité des produits de santé (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques, produits de tatouages, biocides) tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.

L'ANSM coordonne 7 autres vigilances :

- la pharmacodépendance ou addictovigilance pour les substances psychoactives dont les stupéfiants et les psychotropes ;
- l'hémovigilance pour l'ensemble de la chaîne transfusionnelle de produits sanguins labiles, du prélèvement du donneur au suivi post-transfusionnel du receveur ;
- la matériovigilance pour les dispositifs médicaux et les produits thérapeutiques annexes ;
- la réactovigilance pour les dispositifs de diagnostic in vitro ;
- la biovigilance pour l'ensemble de la chaîne de greffe d'organes, de tissus, de cellules d'origine humaine excepté le sang et les gamètes, du prélèvement du donneur au suivi post-greffe du receveur et pour les produits thérapeutiques annexes ;
- la cosmétovigilance pour les produits cosmétiques ;
- la vigilance des produits de tatouages

L'ANSM a de nouvelles missions d'encadrement de la pharmacovigilance, comme il est indiqué dans l'article L5121-23 du CSP : « *L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé assure la mise en œuvre du système de pharmacovigilance pour procéder à l'évaluation scientifique de toutes les informations, pour examiner les options permettant de prévenir les risques ou les réduire et, au besoin, pour prendre des mesures appropriées. Elle définit les orientations de la pharmacovigilance, anime et coordonne les actions des différents intervenants, veille au respect des procédures de surveillance et participe aux activités de l'Union européenne dans ce domaine.* »

1.4.2.2 Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Il existe 30 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) répartis dans toute la France qui ont un rôle d'évaluation, d'expertise, d'information, de conseil et d'enquête.

Plus précisément leurs rôles sont les suivants :

- Recueillir, documenter, valider les informations relatives aux effets indésirables des médicaments ;

- Missions d'expertise, en conduisant les études et travaux, en procédant à l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables. Ces missions permettent, entre autres, d'évaluer le bénéfice/risque du médicament ;
- Transmission au directeur général de l'ANSM des informations recueillies ;
- Développement des connaissances et de l'information en matière de pharmacovigilance, d'effets indésirables, de pharmacodépendance, d'usage abusif ou détourné d'un médicament ;
- Transmissions de ces informations aux instances compétentes ;
- Participer aux activités de pharmacologie clinique et de pharmaco-épidémiologie ;
- Renseigner, former et informer les professionnels de santé (pharmacovigilance, iatrogénie, bon usage du médicament, prévention du risque médicamenteux).

L'évaluation de l'imputabilité se fait selon la méthode du professeur Bégaud (voir partie 1.4.3.1), les données recueillies par les centres sont enregistrées dans la Base de données Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Les déclarations spontanées notifiées à un CRPV sont remontées jusqu'à l'ANSM. Il existe également un autre type d'alerte qui provient de l'ANSM qui permet la surveillance de signaux à l'échelon régional et local.

1.4.2.3 Professionnels de santé

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ont l'obligation de déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent.

Tout autre professionnel de santé ayant observé un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament peut également en faire la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.⁶

1.4.2.4 Patients et associations de patients

La déclaration d'effet indésirable par les patients fait suite à plusieurs expérimentations menées par l'ANSM pendant une dizaine d'années, en collaboration avec les associations. Ces expérimentations ont montré l'intérêt et l'implication des patients dans ce domaine. Suite à la loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009, deux textes d'application parus au journal officiel du 12 juin 2011 ont posé le principe de la déclaration par les patients.

Ceux-ci peuvent déclarer tout effet indésirable qu'ils suspectent d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments directement au centre régional de pharmacovigilance dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement via un formulaire (Cerfa n° 15031*04) de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM (Annexe 1).⁶

Cette ouverture permet une meilleure surveillance du risque lié à l'utilisation du médicament et donne plus de transparence au système de pharmacovigilance.

1.4.2.5 Les entreprises du médicament

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit à usage humain doit mettre en place un service de pharmacovigilance dans le but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments. Ce service est placé sous la responsabilité d'un médecin ou pharmacien justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. Le responsable de pharmacovigilance doit veiller au respect des obligations de déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSM⁶ :

- Déclaration immédiate des effets indésirables graves ;
- Envoi de rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance, les « *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* » (PBRER), appelés anciennement PSUR (Periodic Safety Update Report) et contenant l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan national et international par le laboratoire pendant la période considérée ;
- Réponse aux demandes du directeur général de l'ANSM ;
- Transmission de toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament ;
- Proposition de « *plan de gestion des risques* » ;
- Les entreprises du médicament travaillent avec l'ANSM dans le cadre des enquêtes de pharmacovigilance relatives aux médicaments ou produits qu'ils exploitent.¹⁵

1.4.3 Méthode d'imputabilité¹⁶

1.4.3.1 Définition

Dans les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPV), l'imputabilité est définie comme une « *estimation de la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour un cas donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population. La méthode française d'imputabilité combine des critères « chronologiques », « sémiologiques » d'une part et « bibliographiques » d'autre part.* ».

L'évaluation de l'imputabilité repose sur une méthode standardisée afin qu'elle soit reproductible et qu'elle permette une meilleure qualité des données. En France, on utilise obligatoirement la méthode française, appelée aussi méthode du Pr. Begaud. Les critères « *chronologiques* » et « *sémiologiques* » correspondent à l'étude de l'imputabilité intrinsèque et le critère bibliographique correspond à l'étude de l'imputabilité extrinsèque.¹⁷

1.4.3.2 Imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque se réalise à partir des données que le patient aura fournies lors de sa déclaration. Elle va permettre d'établir une relation de cause à effet entre chaque médicament pris par un patient et la survenue d'un événement indésirable déterminé. Elle doit être établie de manière indépendante pour chaque médicament que le malade aura pris. Enfin, elle ne sera pas influencée par le degré d'imputabilité des médicaments associés.

1.4.3.2.1 Critères chronologiques

Il existe trois critères chronologiques. Le premier s'intéresse au délai de survenue : quand a eu lieu l'événement indésirable par rapport à la prise du médicament ? Le second se préoccupe de l'évolution de l'événement indésirable après l'arrêt du médicament. Finalement, sera posée la question de la ré-administration ou non du médicament.

Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse	Très suggestif (<i>choc anaphylactique</i>)
	Incompatible (<i>délai insuffisant, effet avant la prise de médicament</i>)
	Compatible (<i>tous les autres cas</i>)
Evolution de l'événement indésirable à l'arrêt du médicament (dechallenge)	Suggestive (<i>régression à l'arrêt</i>)
	Non concluante (<i>régression retardée, favorisée par un traitement, recul insuffisant, évolution inconnue, médicament poursuivi, lésions irréversibles ou décès</i>)
	Non suggestive (<i>absence de régression d'un événement réversible, régression malgré la poursuite du médicament</i>)
Nouvelle administration du médicament (rechallenge)	Positive (<i>récidive de l'événement à la réintroduction</i>)
	Non faite
	Négative (<i>absence de récurrence de l'événement à la réintroduction</i>)

Tableau 1 - Critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament

L'imputabilité chronologique intrinsèque (C) est déterminée à partir de la combinaison de ces critères et est évaluée grâce au tableau ci-dessous. Il est à noter que R+ signifie une nouvelle administration du médicament avec une reproduction de l'événement indésirable, R0 la réintroduction du médicament n'est pas faite ou non évaluable et R- correspond à une nouvelle introduction du médicament sans que l'effet indésirable soit constaté. Le C3 correspond à une chronologie vraisemblable, le C2 à une chronologie plausible, le C1 à une chronologie douteuse et enfin le C0 à une chronologie incompatible.

Délai de survenue		Très suggestif			Compatible			Incompatible
Rechallenge		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

Tableau 2 - Définition du score d'imputabilité chronologique en fonction des 3 critères

1.4.3.2.2 Critères sémiologiques

Les critères sémiologiques sont au nombre de quatre. Le premier est l'existence ou non d'une explication pharmacologique (mécanisme d'action) qui est évocatrice ou non de l'événement indésirable. Le deuxième critère prend en compte les facteurs favorisants, s'il en existe. Le troisième critère permet d'évoquer des diagnostics différentiels possibles et enfin, le dernier tient compte de l'existence d'examen complémentaires de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse. On déterminera s'ils sont positifs, c'est-à-dire réalisés, non fait ou négatif.

Test spécifique		Rôle évocateur ou facteur favorisant			Autres facteurs		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics différentiels	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Tableau 3 - Score d'imputabilité sémiologique en fonction des critères sémiologiques

La table de décisions des critères sémiologiques se lit comme suit : le score S3 indique une sémiologie vraisemblable, le S2 une sémiologie plausible et enfin le S1 une sémiologie douteuse.

1.4.3.2.3 Table de décision - Imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque résulte de l'association des résultats des tables de décision chronologiques et sémiologiques avec cinq scores possibles et cela de I0 à I4 :

- I4 : imputabilité très vraisemblable
- I3 : imputabilité vraisemblable
- I2 : imputabilité plausible
- I1 : imputabilité douteuse
- I0 : imputabilité incompatible

Chronologie	C0	Sémiologie		
		S1	S2	S3
	C1	I0	I0	I0
	C2	I1	I1	I2
	C3	I1	I2	I3
	C4	I3	I3	I4

Tableau 4 - Table de décision pour déterminer l'imputabilité intrinsèque

1.4.3.2.4 Imputabilité extrinsèque – Critère bibliographique

L'imputabilité extrinsèque est jugée à partir d'un critère bibliographique. La détermination de ce critère consiste en une recherche dans les sources suivantes : les dictionnaires du médicament, dans les RCP, dans les ouvrages de référence, les publications scientifiques, la littérature scientifique ainsi que dans des bases de données informatiques. Ce critère sert à déterminer si l'événement indésirable a déjà été cité dans la littérature.

Les différents scores sont les suivants :

- **B3** : Effet notoire : Référéncé dans les ouvrages de référence : dictionnaire des médicaments, Vidal®, Martindale®, Meyler's Side Effects of Drugs®
- **B2** : Effet non notoire dans les documents usuels : publié une ou deux fois avec une sémologie relativement différente ou rapporté avec un médicament voisin
- **B1** : Effet non décrit conformément dans la littérature
- **B0** : Effet non décrit, paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive

1.4.3.2.5 Imputabilité à l'international

Il existe d'autres méthodes d'imputabilités comme par exemple la méthode Naranjo, très utilisé au Canada et aux Etats-Unis. Le notificateur répond à une série de questions qui valent un certain nombre de points chacune. Le score final permettra de caractériser l'imputabilité. Comme la méthode française, il s'agit d'une méthode algorithmique.

QUESTION	OUI	NON	Ne sait pas
Y a-t-il eu des rapports concluants sur cette réaction ?	+1	0	0
L'EIM est-il apparu après l'administration du médicament ?	+2	-1	0
L'état du patient s'est-il amélioré après arrêt de l'administration du médicament suspecté ?	+1	0	0
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été ré administré?	+2	-1	0
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0
La réaction était elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition?	+1	0	0
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0

Tableau 5 - Questions posées dans la méthode de détermination d'imputabilité Naranjo

En revanche, la méthode développée pour la pharmacovigilance internationale par le Centre Collaborateur d'Uppsala est une méthode globale. Elle est simple d'utilisation. A la différence de la méthode Bégaud et Naranjo elle ne prend pas en compte le critère bibliographique.

Imputabilité	Critères requis
Certaine	Événement (clinique ou biologique) survenu dans un délai plausible après l'introduction du médicament, et non lié à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique Évolution médicalement et pharmacologiquement pertinente après l'arrêt du médicament Entité clinique définie ou phénomène pharmacologique reconnu, récidivant après la réintroduction, le cas échéant
Probable	Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament et vraisemblablement non imputable à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique Évolution cliniquement pertinente après l'arrêt du médicament
Possible	Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament Autres explications (maladie, autre médicament) possibles Évolution après l'arrêt du médicament, incertaine, voire inconnue
Improbable	Événement survenu dans un délai rendant le lien causal improbable, mais non impossible D'autres maladies ou médicaments peuvent constituer des explications plausibles
Conditionnelle/inclassée	Événement déclaré comme effet indésirable Données complémentaires en attente, les données disponibles ne permettant pas d'évaluer le lien de causalité
Non évaluable/inclassable	Effet indésirable potentiel Impossibilité de se prononcer faute de données suffisantes ou en raison de données contradictoires, qu'on ne peut compléter ou vérifier

Tableau 6 - Table de décision déterminée par l'OMS

1.4.4 La déclaration

Chaque médicament peut provoquer des effets indésirables. La déclaration correspond à la notification d'un effet indésirable au système de pharmacovigilance. Cette déclaration peut également être une question ou information relative à l'exposition à un médicament. Elle peut être spontanée ou sollicitée. C'est la pierre angulaire de ce système.

Cette déclaration d'effet indésirable se fait sur formulaire CERFA n° 10011*07 (Annexe 1) et est à envoyer (par mail ou par courrier) au CRPV dont le notificateur dépend.

Une déclaration de pharmacovigilance de bonne qualité et analysable, doit contenir au minimum ces quatre informations :

- Un déclarant/notificateur identifiable (professionnel de santé, patient...) ;
- Un patient ;
- Un médicament suspecté ;
- Un effet indésirable identifié.

Afin de pouvoir analyser au mieux la déclaration, plusieurs informations complémentaires sont nécessaires pour chaque point. Concernant le patient, nous aurons besoin connaître son sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents médicaux. Pour ce qui est du médicament concerné, il faudra connaître sa dénomination, son numéro de lot, la posologie administrée, ses voies d'administration et les dates de début et de fin de traitement. Il est à noter que le numéro de lot est obligatoire pour les dérivés sanguins. Enfin pour ce qui concerne l'effet indésirable en lui-même, il sera nécessaire d'en avoir une description, une date d'apparition, un suivi de son évolution et de savoir si un traitement a été mis en place pour traiter cet effet.

Le formulaire de déclaration contient une partie intitulée « Gravité » à renseigner. Celle-ci va permettre à l'évaluateur de déterminer s'il s'agit d'un effet indésirable grave ou non. Le notificateur devra renseigner si l'effet indésirable a provoqué :

- une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- une incapacité ou invalidité permanente ;
- une mise en jeu du pronostic vital ;
- un décès ;
- une anomalie ou malformation congénitale ;
- une autre situation médicale grave ;
- [un effet indésirable] non grave.

Des renseignements sur l'évolution de l'effet indésirable sont également demandés :

- guérison (sans séquelles/avec séquelles/en cours) ;
- sujet non encore rétabli ;
- décès (dû à l'effet/auquel l'effet a pu contribuer/sans rapport avec l'effet) ;
- évolution inconnue.

Si le notificateur a en sa possession d'autres documents qui permettraient une analyse encore plus poussée de l'effet indésirable, tels qu'un compte-rendu d'hospitalisation, des résultats d'analyse, des courriers médicaux, des résultats d'examens, des photos, il peut les associer à la déclaration. Le dossier créé à partir de la déclaration peut évoluer dans le temps en fonction des documents qui lui sont apportés.

La déclaration d'effets indésirables va permettre de rassembler des données sur des effets indésirables. Si les autorités de santé le jugent nécessaire, elles pourront prendre des mesures de santé publique. La déclaration va ainsi permettre de :

- détecter des signaux, soit de façon qualitative par le biais d'effets indésirables inattendus, soit quantitative par le nombre de déclarations reçues d'un même effet indésirable pour un médicament ;
- réévaluer la balance bénéfice-risque d'un médicament ;
- compléter les recommandations de bonnes pratiques ou bon usage ;
- contribuer au retrait du marché d'un médicament, comme cela a été le cas pour le Mediator® ;
- modifier, voire restreindre les indications d'usage d'un médicament ;
- modifier la formule d'un médicament, comme on a pu le voir dans l'actualité avec le Levothyrox® ;
- obtenir plus d'informations sur des facteurs de risques, sur des groupes de patients à risque ;
- inspecter, d'enquêter, d'analyser des effets indésirables similaires survenus lors de la prise d'un médicament ou d'articles scientifiques décrivant ces effets indésirables similaires.

Les CRPV et les entreprises du médicament sont chargés de traiter les cas de pharmacovigilance qu'ils ont réceptionnés. Pour chaque déclaration, les étapes de traitement d'un cas sont les suivantes : réception, documentation, analyse, validation médicale, saisie dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), enregistrement et soumission

anonymisée (du patient et/ou déclarant) des cas aux autorités compétentes (ANSM ou EMA).

Différentes personnes peuvent signaler un effet indésirable. Tout d'abord, le patient ou son représentant (parent d'un enfant, association agréée sollicitée par le patient...) peuvent signaler les effets indésirables qu'ils suspectent d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments. On appelle cela l'auto-déclaration. Ensuite, les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de signaler, immédiatement, aux autorités sanitaires tout effet indésirable suspecté d'être lié à un médicament. Tout autre professionnel de santé (infirmier, kinésithérapeute...), ayant connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament peut également le signaler. Enfin, les entreprises pharmaceutiques doivent par ailleurs signaler tout effet indésirable grave suspecté d'être lié à un de leurs médicaments dont elles ont connaissance, et cela dans un délai de quinze jours, via la base de données européenne Eudragilance.¹⁸

Cependant on constate que le système de déclaration possède des limites : il existe une méconnaissance générale du système de pharmacovigilance par le grand public et parfois même des professionnels de santé. Ce qui entraîne une sous-notification et une hétérogénéité des données, donc une moins bonne transmission des signaux liés aux effets indésirables.

1.5 EFFETS INDESIRABLES

Un événement indésirable comprend « *toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s)* ». Un lien de cause à effet n'est pas mis en évidence dans cette définition.

L'effet indésirable, ou effet secondaire d'un médicament, quant à lui est défini dans les BPV, comme une « *réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle* »¹⁹. Il est ajouté dans les BPV que d'autres types d'effets indésirables résultant de l'utilisation d'un médicament sont à déclarer immédiatement :

- un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ;
- une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes).

Chaque médicament mis sur le marché peut provoquer des effets indésirables. Ces derniers ne sont cependant pas systématiques et peuvent différer d'un patient à un autre de par leur manifestation et leur intensité. Chaque patient, professionnel de santé et industries du médicament doit déclarer tout effet indésirable grave ou non, attendu ou inattendu ainsi que tout effet dont la déclaration est jugée pertinente.

Les acteurs du système de pharmacovigilance utilisent une terminologie médicale de codage standardisé pour décrire les effets indésirables. Il s'agit du MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Celui-ci va venir faciliter le partage d'informations

réglementaires concernant les produits de santé et permettre une homogénéité de ces informations.

Les effets indésirables peuvent être classés selon leur fréquence, leur nature, leur mécanisme de survenue, leur prévisibilité et leur gravité²⁰. Un effet indésirable est jugé inattendu si sa nature, sa sévérité ou son évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit suspecté.

1.5.1 Fréquence

Un effet indésirable est jugé comme fréquent si sa fréquence de survenue est supérieure 5%. Un effet indésirable occasionnel est défini comme tel si sa fréquence de survenue se situe entre 0.1% et 5 %. Enfin on conviendra de la rareté d'un effet indésirable si sa fréquence de survenue est inférieure à 0.1%.

1.5.2 Nature

Un effet indésirable ne possède pas de spécificité d'organe. Il peut toucher autant la peau, le système gastro-intestinal que le système nerveux ou hématologique. Il convient d'analyser s'il s'agit d'une réaction aiguë, subaiguë ou chronique. Si la réaction est bénigne ou grave et si elle est précoce ou tardive.

1.5.3 Mécanismes de survenue

L'OMS propose une classification des effets indésirables en fonction de leur mécanisme. Cette classification va permettre une meilleure compréhension des effets indésirables, de préconiser une conduite à tenir qui sera adaptée à chaque effet et enfin, va permettre de les prévenir.

Les effets indésirables sont principalement classés en deux types, A et B, selon la classification de Rawlins et Thompson (1977)²¹. Mais celle-ci a évolué dans le temps et d'autres lettres ont été ajoutées²².

Le type A ou *Augmented* est lié à une des propriétés pharmacologiques (pharmacocinétique, pharmacodynamique, pharmaceutique) du médicament. C'est le type d'effet indésirable le plus fréquent (0,5-30%). Ils sont prédictibles, communs et généralement non graves. Ils sont connus dès les essais cliniques et par conséquent dès la mise sur le marché. Comme ils sont majoritairement dose-dépendant, la gestion de l'effet indésirable consiste le plus souvent en une réduction de la posologie.

Le type B ou *Bizarre*, correspond à un effet imprévisible, non expliqué par les propriétés pharmacodynamiques connues du médicament. Elles sont d'ordre immunoallergiques. Ces réactions sont souvent rares, idiosyncrasiques, non dose-dépendante et graves. C'est le cas des réactions allergiques survenant lors de la prise de médicaments, tels les syndromes de Lyell ou Stevens-Johnson. L'arrêt immédiat du médicament suspecté est nécessaire et le médicament peut être retiré du marché si la fréquence de survenue augmente. La pharmacovigilance s'intéresse tout particulièrement à ce type d'effet indésirable.

Le type C ou *Continuous* est beaucoup plus rare et son mécanisme n'est pas connu. Il est utilisé pour définir les effets apparaissant à long terme, après la prise chronique d'un médicament. Ces réactions ne sont pas dose-dépendantes.

Le type D ou *Delayed* correspond aux effets retardés de médicaments qui peuvent entraîner une carcinogénicité ou une tératogénicité.

Le type E ou *End of use* correspond à un effet indésirable survenant après l'arrêt d'un traitement. C'est surtout le cas pour les médicaments psychotropes, les stupéfiants et les corticoïdes où on pourra constater un syndrome de sevrage ou d'effet rebond. La gestion de l'effet indésirable est l'arrêt progressif du traitement.

Le type F ou *unexpected Failure of Therapy* caractérise un effet indésirable lié à l'échec d'un traitement comme par exemple l'inefficacité d'un contraceptif. Cet effet n'est pas rare, il est dose-dépendant et résulte souvent d'interactions médicamenteuses.

Type of reaction	Mnemonic	Features	Examples	Management
A: Dose-related	Augmented	<ul style="list-style-type: none"> ● Common ● Related to a pharmacological action of the drug ● Predictable ● Low mortality 	<ul style="list-style-type: none"> ● Toxic effects: Digoxin toxicity; serotonin syndrome with SSRIs ● Side effects: Anticholinergic effects of tricyclic antidepressants 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reduce dose or withhold ● Consider effects of concomitant therapy
B: Non-dose-related	Bizarre	<ul style="list-style-type: none"> ● Uncommon ● Not related to a pharmacological action of the drug ● Unpredictable ● High mortality 	<ul style="list-style-type: none"> ● Immunological reactions: Penicillin hypersensitivity ● Idiosyncratic reactions: Acute porphyria Malignant hyperthermia Pseudoallergy (eg, ampicillin rash) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Withhold and avoid in future
C: Dose-related and time-related	Chronic	<ul style="list-style-type: none"> ● Uncommon ● Related to the cumulative dose 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression by corticosteroids 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reduce dose or withhold; withdrawal may have to be prolonged
D: Time-related	Delayed	<ul style="list-style-type: none"> ● Uncommon ● Usually dose-related ● Occurs or becomes apparent some time after the use of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> ● Teratogenesis (eg, vaginal adenocarcinoma with diethylstilbestrol) ● Carcinogenesis ● Tardive dyskinesia 	<ul style="list-style-type: none"> ● Often intractable
E: Withdrawal	End of use	<ul style="list-style-type: none"> ● Uncommon ● Occurs soon after withdrawal of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> ● Opiate withdrawal syndrome ● Myocardial ischaemia (β-blocker withdrawal) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reintroduce and withdraw slowly
F: Unexpected failure of therapy	Failure	<ul style="list-style-type: none"> ● Common ● Dose-related ● Often caused by drug interactions 	<ul style="list-style-type: none"> ● Inadequate dosage of an oral contraceptive, particularly when used with specific enzyme inducers 	<ul style="list-style-type: none"> ● Increase dosage ● Consider effects of concomitant therapy

SSRIs=serotonin-selective reuptake inhibitors.

Figure 7 - Classification des effets indésirables selon l'OMS

On ne peut pas classer tous les effets indésirables médicamenteux dans chacune de ces catégories. Mais, au fur et à mesure que nos connaissances avanceront sur les mécanismes de survenue de ces effets indésirables, la classification sera amenée à être révisée et enrichie.

1.5.4 Prévisibilité

Les effets indésirables médicamenteux prévisibles ou attendus relèvent des réactions liées aux mécanismes pharmacologiques (donc au type A) et aux interactions médicamenteuses. Ils sont généralement connus lors de la mise sur le marché.

Les effets indésirables imprévisibles ou inattendus, quant à eux, incluent les réactions immunoallergiques, idiosyncrasiques et celles liées au polymorphisme génétique.

1.5.5 Gravité

L'OMS considère trois stades de gravité : grave, sévère et modéré. Il est cependant important de noter que gravité n'est pas synonyme de sévérité. La sévérité décrit l'intensité de la réaction et elle est déterminée de façon subjective à l'inverse de la gravité qui répond à une définition. Comme nous l'avons vu plus haut un effet indésirable grave peut entraîner :

- un décès ;
- une mise en jeu du pronostic vital ;
- une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ;
- une incapacité ou invalidité permanente ou durable, c'est-à-dire une incapacité à réaliser des gestes, des actions de la vie courante ;
- une anomalie ou malformation congénitale.

Un effet indésirable sévère va entraîner des soins supplémentaires en plus de l'arrêt du médicament.

Un effet indésirable modéré n'est jugé ni grave, ni sévère.

Après cet état des lieux de la pharmacovigilance qui nous a permis de voir les aspects historiques, réglementaires et méthodologiques de ce système, nous allons maintenant étudier celui de la cosmétovigilance.

2 LA COSMETOVIGILANCE

Les produits cosmétiques ont longtemps souffert d'une absence de réglementation. La survenue de plusieurs scandales sanitaires a incité l'encadrement de ces produits par une législation qui leur est propre.

A la différence du médicament, le produit cosmétique ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. Il doit être garanti que le produit satisfait aux exigences du règlement cosmétique ainsi qu'aux exigences législatives et réglementaires et également qu'il ne présente aucun risque pour la santé.²³

Dans cette seconde partie, nous allons d'abord expliciter les termes de la cosmétovigilance pour ensuite aborder sa construction suite à des scandales sanitaires. Enfin, nous évoquerons la législation qui encadre la cosmétovigilance en Europe et plus précisément en France où sera décrit son fonctionnement actuel.

2.1 DEFINITIONS

La cosmétovigilance a pour objet la surveillance des effets indésirables et du risque d'effets indésirables attribuables à l'utilisation d'un produit cosmétique mis sur le marché²⁴. Les activités exercées par l'Agence nationale de sécurité du médicament sont détaillées à l'article R5131-12 du CSP. Elles comprennent :

- la réception, l'enregistrement et la transmission des déclarations d'effets indésirables graves et non graves ;
- la réception et l'enregistrement des effets susceptibles de résulter d'un mésusage du produit ;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi de ces produits ;
- le suivi des actions correctives.

Comme la pharmacovigilance, la cosmétovigilance a son propre champ lexical. Pour mieux cerner et comprendre ce domaine, voici quelques définitions relatives aux produits cosmétiques et à la cosmétovigilance :

Effet indésirable : Réaction nocive pour la santé humaine imputable à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique.

Effet indésirable grave : Effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès.

Mésusage : une utilisation non conforme à la destination du produit, à son usage normal ou raisonnablement prévisible ou à son mode d'emploi, ou aux précautions particulières d'emploi mentionnées au point d du paragraphe 1 de l'article 19 du règlement (CE) n° 1223/2009.

Produit cosmétique : Toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.

Utilisateur final : Un consommateur ou un professionnel qui utilise le produit cosmétique.

2.2 CONTEXTE

2.2.1 Talc Baumol²⁵



Figure 8 - Talc Baumol

Dans les années 50, l'utilisation du talc est toujours répandue pour faire la toilette de change du nourrisson. A cette époque, on voit apparaître plusieurs cas de nouveau-nés ayant des rougeurs sur les fesses, l'aine ou le bas-ventre, ainsi que des boutons à pointes blanches, évoluant jusqu'à avoir la taille de petits pois. Des cloques se forment ensuite, laissant place, en éclatant, à des trous dans les chairs pouvant atteindre l'os. Le tout accompagné de fièvres et de spasmes. Sur plus d'une centaine de victimes concernées, soixante-dix nourrissons vont décéder de l'utilisation de ce talc.

Cette curieuse « épidémie » a surtout été remarquée en Bretagne. Les médecins et pharmaciens de la région préviennent alors le fabricant et l'autorité sanitaire départementale. Cette dernière ne prendra pas en compte cette affaire, alors que certains pharmaciens iront jusqu'à refuser de vendre le talc Baumol.

Ce talc est fabriqué au sein du laboratoire Daney à Bordeaux, dirigé par Jacques Cazenave. L'analyse de ce produit révèle une présence d'arsenic à hauteur de 1%. Suite à une investigation policière, dans les laboratoires, il sera découvert que 7,5 kg d'anhydride arsénieux avaient été substitués à de l'oxyde de zinc, ce qui a provoqué la toxicité du produit. De plus, certains contrôles qualités n'ont pas été réalisés, ou ont été falsifiés, ce qui a permis au produit de se vendre.

L'enquête n'a pas permis d'établir la responsabilité du fournisseur.

2.2.2 Talc Morhange

En 1972, une affaire similaire à celle du talc Baumol se produit. Au printemps de cette année, des médecins font face à des cas curieux et inexplicables touchant des bébés. Ceux-ci, âgés de trois mois à trois ans présentent des érythèmes fessiers importants, ainsi que de la fatigue, de la fièvre, des vomissements et des diarrhées accompagnés par une sensation de désorientation²⁶. Ces symptômes peuvent évoluer jusqu'à « *des symptômes neurologiques, parfois suivis de convulsions, d'un coma puis, très rapidement, du décès* »²⁷.

Le premier cas fut observé en mars et le dernier en août 1972. Au total, 224 cas auront été observés sur 204 nourrissons. Cela s'explique par le fait que 16 enfants, dont l'état a nécessité une hospitalisation, ont vu leur état s'améliorer, ils furent renvoyés chez eux, puis de nouveau admis à l'hôpital pour cause de récurrence des symptômes. Quatre enfants subirent ces symptômes 3 fois. Parmi ces 204 enfants, 36 mourront.



Figure 9 - Une du Journal du Centre à propos du talc Morhange

Ces cas font d'abord penser à une encéphalite, mais devant leur multiplication, le doute s'impose.

Le ministère de la santé est alerté au début du mois de juillet 1972. Il charge alors le docteur Gilbert Martin-Bouyer, directeur de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) d'enquêter. L'enquête va montrer que les familles des victimes utilisent toutes du talc Mohrange.

L'analyse du talc récupéré au sein de l'usine, montre que celui ne contient que du talc et du parfum. Toutefois, le talc récupéré au domicile d'une des familles, révèle une présence d'hexachlorophène, un bactéricide, à hauteur de 6,4%.

A l'origine, l'entreprise fabriquait cinq produits à base de talc contenant de l'hexachlorophène avec des concentrations comprises entre 0,25 et 1%, ainsi que du talc sans hexachlorophène : le Talc Bébé Mohrange. L'entreprise commandait les barils d'hexachlorophène directement chez le fabricant de produits chimiques.

L'enquête a révélé des pratiques douteuses : il était vraisemblablement d'usage, de récupérer du talc éparpillé sur sol pour l'utiliser de nouveau. Les enquêteurs ont conjecturé que ce talc récupéré a pu être rangé dans un baril contenant des restes d'hexachlorophène. Les deux poudres étant semblables en apparence, le mélange aurait été rajouté à un lot de talc Bébé Mohrange. Ce quiproquo expliquerait les effets néfastes du produit.

Cette enquête s'étendra sur quatre ans et en mettra sept pour paraître en justice. Les sociétés Mohrange et Givaudan, commercialisant l'hexachlorophène seront inculpées. Le 11 février 1980, elles seront condamnées à des peines de prison allant de 1 à 20 mois. En appel, ces peines seront réduites à moins de 12 mois. En 1981, François Mitterrand amnistie tous les inculpés et ce n'est qu'en 1991, près de 20 ans après les faits, que les familles seront indemnisées par l'Etat.

En mai 1975, Simone Veil, alors ministre de la Santé soumet un projet de loi concernant la fabrication, l'importation et la mise sur le marché des produits cosmétiques et des produits d'hygiène corporelle. Cette loi sera votée en juillet 1975.

Elle sera présentée comme une loi de protection de santé publique et sera introduite à l'Assemblée Nationale par ces mots : « *L'affaire du talc Morhange est dans toutes les mémoires : vingt-trois nourrissons sont morts des mains de leur mère, par l'usage d'une poudre de toilette abusivement chargée en hexachlorophène.[...] Les accidents n'apparaissent que de loin en loin et pour s'en prémunir, c'est un dispositif permanent de toxicovigilance qu'il faut établir. Surestimer le danger pendant quelques semaines n'aboutirait qu'à favoriser ultérieurement l'oubli ou à créer quelques monopoles abusifs d'inspiration corporative* »²⁸.

2.3 LA REGLEMENTATION DES COSMETIQUES

La réglementation des cosmétiques s'est faite plus tardivement que pour les médicaments. Nous allons maintenant aborder les principaux textes juridiques qui régissent le domaine en Europe, puis en France. Ce sont de ces textes que découlent la création et la législation de la cosmétovigilance d'où l'importance de les citer ici.

2.3.1 En Europe

2.3.1.1 Directive 76/768/CEE

La loi française (développée à la partie 2.3.2.1) du 10 juillet 1975 relative à la fabrication, au conditionnement, à l'importation et à la mise sur le marché des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle annonce la mise en place de la directive européenne 76/768/CEE en 1976. Cette directive a pour but de rapprocher les législations des Etats Membres concernant les produits cosmétiques.

Elle subira sept amendements et plus de cinquante modifications avant d'être abrogée le 11 juillet 2013 au profit du Règlement cosmétique (CE) N° 1223/2009 actuel.

Dans cette directive, sera trouvée la définition juridique des produits cosmétiques que nous connaissons aujourd'hui ainsi que la définition du principe d'innocuité.

2.3.1.1.1 Définition

La loi française du 10 juillet 1975 définit les produits cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle comme étant des produits distincts. Dans la directive 76/768/CEE les deux termes sont rassemblés uniquement dans la catégorie « *produits cosmétiques* ».

La définition subira des modifications pour enfin aboutir à celle-ci : « *On entend par produit cosmétique toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer et de les protéger afin de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect ou de corriger les odeurs corporelles* ».

2.3.1.1.2 Principe d'innocuité

L'innocuité est définie par un « *caractère de ce qui n'est pas toxique, nocif* »²⁹. Dans la directive européenne, le principe d'innocuité est énoncé comme suit, à l'article 2 :

« Les produits cosmétiques mis sur le marché à l'intérieur de la Communauté ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, compte tenu notamment de la présentation du produit, de son étiquetage, des instructions éventuelles concernant son utilisation et son élimination ainsi que de toute autre indication ou information émanant du fabricant ou de son mandataire ou de tout autre responsable de la mise sur le marché communautaire de ces produits.

La présence de tels avertissements ne dispense pas, toutefois, du respect des autres obligations prévues par la présente directive. »

Il n'existe pas de rapport bénéfice/risque pour un produit cosmétique. De ce fait, il est difficilement envisageable de tolérer une gêne liée à son utilisation. A l'inverse du médicament où la survenue d'effet indésirable après la prise est attendue.

Dans ce principe de précaution est introduite la notion d'application dans des « *conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation* ». Les cas de mésusages des produits cosmétiques ne sont pas pris en compte dans ce principe de précaution. En effet, le mésusage correspond à une utilisation non conforme à la destination du produit, à son usage habituel, à son mode d'emploi ou aux précautions particulières d'emploi. Il est du devoir de la personne qui est responsable de la mise sur le marché des produits cosmétiques de veiller à guider le consommateur dans la bonne utilisation du produit, mais il n'est pas de son devoir de garantir l'innocuité du produit cosmétique en cas de mésusage.

2.3.1.2 REACH

La refonte de la directive en règlement européen pour les cosmétiques est une des conséquences de l'entrée en vigueur du Règlement (CE) n°1907/2006 de l'Union Européenne, plus connu sous le nom de « *REACH* ». L'acronyme « *REACH* » signifie, en anglais, « *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals* ». Il est traduit par « *enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques* » en français. Ce règlement est entré en vigueur le 1^{er} juin 2007. Il ne vise pas directement l'industrie cosmétique mais influencera considérablement sa réglementation.

Ce règlement a pour objectif de mieux protéger la santé humaine ainsi que l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'Union Européenne. REACH permet aux personnes manipulant des produits chimiques de sécuriser leur utilisation. Il propose également des méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers des substances afin de réduire le nombre d'essais sur les animaux³⁰. Il est à noter la contradiction suivante : pour les évaluations toxicologiques, les tests sur animaux sont interdits par la réglementation cosmétique mais sont prévus par REACH. C'est pourquoi une précision a donc été apportée par la Commission européenne : pour tout usage n'entrant pas dans le champ des cosmétiques, les évaluations toxicologiques pourront être réalisées sur des animaux.

On entend par substance chimique, toute substance qu'elle soit naturelle, organique ou métallique. Elle peut aussi bien être utilisée dans l'industrie cosmétique que dans le domaine du textile ou des composés électriques.

REACH demande aux entreprises de fournir la preuve que leurs produits sont sans danger d'utilisation et ceci par le biais de collecte d'informations qui vont ensuite être analysées et évaluées. Celles-ci doivent encadrer la gestion des risques des substances chimiques qu'elles fabriquent et montrer qu'elles sont utilisables de façon tout à fait sûre.

2.3.1.3 Règlement (CE) n° 1223/2009

2.3.1.3.1 De la directive au Règlement européen (CE) n° 1223/2009

La directive 76/768/CEE a été reprise, revue et modifiée de nombreuses fois. Une refonte de la directive est décidée : elle deviendra le Règlement européen (CE) n° 1223/2009. Ce règlement rentre en application le 11 juillet 2013.

Son but est de clarifier, réorganiser et simplifier la réglementation des produits cosmétiques tout en assurant le même niveau de protection du consommateur.

Le parlement européen a décidé que « *De manière générale, la consultation a confirmé que la Directive cosmétique devait être refondue et que de nombreuses dispositions nécessitaient des éclaircissements. La consultation des parties prenantes a également souligné qu'afin de garantir un haut niveau de la protection de la santé humaine dans l'UE entière et d'assurer un marché intérieur pour les produits cosmétiques, la refonte de la Directive cosmétiques devait prendre la forme d'un Règlement.* »³¹

La définition des produits cosmétiques aura alors sa version définitive. Il s'agit de celle retenue lors de la dernière modification de la directive en dehors du fait que le terme « *ou préparation* », relevant plutôt du domaine pharmaceutique, sera remplacé par le substantif « *mélange* » : « *Un produit cosmétique est une substance ou un mélange destiné à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.* »²³

2.3.1.3.2 Les principales modifications

Le Règlement cosmétique est composé de soixante-et-onze considérants, quarante articles et dix annexes. Il introduit des définitions et impose des règles relatives à la composition, l'étiquetage et l'emballage et la sécurité d'emploi des produits cosmétiques. Il rend obligatoire la constitution d'un Dossier d'Information sur le Produit (DIP) qui comprend un dossier de sécurité pour tout produit mis sur le marché.

Nous allons explorer, de façon non exhaustive, les principales modifications et améliorations dont a bénéficié le Règlement et de ce fait la législation européenne relative aux produits cosmétiques.

2.3.1.3.2.1 Les définitions

Dans la directive 76/768/CEE, la seule définition précise existante était celle des produits cosmétiques. L'absence de toute autre définition a occasionné une incertitude réglementaire rendant difficile l'harmonisation de la législation par les états membres. Le règlement introduit donc une liste de définitions claires dans son premier chapitre « *Champ d'application et définitions* », telles que « *produits cosmétiques* », « *fabricant* », « *mise sur le marché* » ou encore « *nanomatériau* ».

2.3.1.3.2.2 La personne responsable

Une notion importante fait son entrée dans le Règlement (CE) 1223/2009 : celle de la personne responsable. En effet, dans la Directive 76/768/CEE, on n'en trouve aucune mention. Il a donc été acté au considérant n° 11 de ce nouveau règlement, qu'« *afin de clarifier les responsabilités, à chaque produit cosmétique devrait être associée une personne responsable établie dans la Communauté* »³².

La désignation d'une personne responsable vise à responsabiliser le fabricant ainsi que l'importateur et le distributeur. L'article 4 du Règlement cosmétique couvre les mesures relatives à la désignation de la personne responsable et ses responsabilités : « *La personne responsable garantit, pour chaque produit cosmétique mis sur le marché, la conformité aux obligations applicables établies dans le présent règlement.* ». L'article 5, quant à lui, définit les obligations des personnes responsables, c'est-à-dire la garantie de se conformer au règlement comme établi à l'article précédent, l'établissement de mesures correctives en cas de non-conformité ou de risque pour la santé et la coopération avec les autorités compétentes.³²

2.3.1.3.2.3 La sécurité du produit

La Directive 76/768/CEE donnait une définition très large de l'évaluation toxicologique d'un produit cosmétique avant la mise sur le marché. L'article 10 du Règlement vient s'assurer que toutes les mesures soient prises pour que le produit soit sûr d'utilisation et cela grâce à une évaluation appropriée de son innocuité. Les informations résultant de l'évaluation se trouveront dans le dossier sécurité du produit détaillé en Annexe 1 du Règlement (Annexe 3).

2.3.1.3.2.4 La surveillance du marché

Antérieurement au Règlement, la cosmétovigilance n'était mise en place que dans certains pays et de façon tout à fait hétérogène. L'entrée en vigueur du Règlement a permis de créer un système uniforme et d'harmoniser ce qui avait déjà été mis en place par quelques Etats membres. Dans le Règlement il est prévu l'obligation de donner des moyens pour établir un système de surveillance, la surveillance de la conformité au règlement et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) renouvelable au moins tous les quatre ans et la communication des résultats de cette surveillance au public.

Ce règlement traite également des restrictions concernant certaines substances, de l'expérimentation animale, de l'information des consommateurs, de la non-conformité et de la clause de sauvegarde ainsi que de la coopération administrative entre autorités compétentes et les mesures d'exécution et dispositions finales. Son exhaustivité en fait une des réglementations les plus strictes qui puisse exister en matière de produit cosmétique.

2.3.1.4 Autorités compétentes

La réglementation européenne des produits cosmétiques est assurée par les institutions suivantes³³ :

- Le Conseil Européen et le Parlement qui sont à l'origine du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques ;
- Le Comité d'expert sur les produits cosmétiques dans le cadre du comité européen de la santé publique, au sein du Conseil de l'Europe. Il établit des recommandations en vue de protéger le consommateur dans un cadre de santé publique. Il fournit ainsi des bases scientifiques permettant de faire évoluer les réglementations nationales, européennes et internationales concernant les produits cosmétiques ;
- La Commission Européenne qui est à l'origine, entre autres, des règlements modifiant les annexes du règlement (CE) n°1223/2009 et des recommandations ou de lignes directrices à l'attention des opérateurs cosmétiques et des autorités compétentes.

La Commission Européenne s'appuie sur l'aide de deux comités :

- Le Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC)

Ce comité fournit à la Commission un avis sur des questions concernant tous les types de risques (chimiques, biologiques, mécaniques et autres risques physiques) pour la santé et la sécurité des produits non-alimentaires dont font partie les produits cosmétiques.

- Le Comité permanent pour les produits cosmétiques (COMCOS)

Au niveau européen, le rôle du Comité permanent pour les produits cosmétiques est de faciliter la mise en œuvre des mesures nécessaires à l'évolution technique des textes législatifs.

2.3.2 En France

2.3.2.1 Loi du 10 juillet 1975

Le scandale sanitaire de l'affaire Mohrange permet de situer le début de la réglementation des produits cosmétiques en France et en Europe. La loi émanant de cette affaire va poser les fondements essentiels de la législation dans ce domaine. Elle instaure un principe de base : les produits cosmétiques ne doivent pas nuire à la santé humaine. Elle est votée le 10 juillet 1975.

Lors du débat parlementaire du 20 mai 1975 à l'Assemblée Nationale, il est indiqué que cette loi « [Elle] *ne doit être, ni devenir, par ses amendements, une loi prétexte donnant aux consommateurs l'illusion d'une sécurité alors que serait simplement comblé un vide juridique, sans que soient mis en place les mécanismes efficaces de sûreté.* »⁵.

Concernant l'efficacité des produits cosmétiques, le sujet est abordé très rapidement avant d'être clos aussitôt : « *Enfin, cette loi ne doit être, ni devenir par ses amendements, une garantie du Gouvernement sur l'efficacité des produits cosmétiques. La tentation d'éternelle jeunesse est trop universelle pour que la loi se mêle d'y apporter sa caution. Aussi bien aucune branche professionnelle n'est-elle en mesure de garantir au docteur Faust le miracle désiré et, par conséquent, ne saurait prétendre à un privilège de fabrication ou de distribution exclusive.* »⁵.

Suite à la parution de la loi dans le Journal Officiel de la République le chapitre 8 du Code de la Santé Publique (CSP) est enrichi des obligations réglementaires concernant les produits cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle.

Ceux-ci ont enfin été définis pour la première fois, à l'article L658, comme « *toutes les substances ou préparations autres que les médicaments destinés à être mises en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain ou avec les dents et les muqueuses, en vue de les nettoyer, de les protéger, de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect, de les parfumer ou d'en corriger l'odeur* ».

Cette loi relative à la fabrication, au conditionnement, à l'importation et à la mise sur le marché des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle pose les bases de la constitution d'un dossier pour un produit cosmétique.

En effet, l'ouverture et l'exploitation de tout établissement fabriquant, conditionnant ou important, ce type de produits sont subordonnés à une déclaration préalable (article L658-2)³⁴.

Tout produit cosmétique ou tout produit d'hygiène corporelle doit avant sa mise sur le marché à titre onéreux ou à titre gratuit, faire l'objet d'un dossier rassemblant toutes informations utiles sur la nature du produit, sa formule intégrale, ses conditions de fabrication et de contrôle, son usage et son mode d'emploi, ainsi que sur les essais, notamment de toxicité transcutanée et de tolérance cutanée ou muqueuse, dans des conditions fixées par décret.

Un exemplaire du dossier doit être tenu en permanence à la disposition des autorités compétentes. La formule intégrale du produit doit être transmise aux centres de traitement des intoxications désignés par un arrêté interministériel (article L658-3)³⁵.

Cette loi française est pionnière pour la réglementation des cosmétiques en Europe. Elle servira de modèle pour la directive 76/768/CEE de 1976 (voir partie 2.3.1.1).

2.3.2.2 Loi n°2014-201 du 24 février 2014

La loi n°2014-201 du 24 février 2014 « *portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union Européenne dans le domaine de la santé* » a pour objet d'assurer la transposition de directives et la mise en conformité avec le droit communautaire, dans le domaine de la santé. Elle comprend six articles. Le troisième concerne les produits cosmétiques et de tatouage.

Cet article de loi adapte le Code de la Santé Publique aux dispositions du Règlement cosmétique. Y seront également désignées les autorités compétentes : l'ANSM et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). De plus, l'article prévoit l'encadrement de la déclaration d'un effet indésirable. Enfin, seront définies les sanctions en cas de manquements à la loi³⁶.

2.3.2.3 Décret n° 2015-1417 du 4 novembre 2015

Le décret n°2015-1417 est relatif aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage. Il s'agit d'une adaptation du Code de la Santé Publique au Règlement (CE) n° 1223/2009. Pour les produits cosmétiques, il prévoit³⁷ :

- des modifications permettant la mise en conformité de la législation nationale avec le Règlement ;
- la création d'un système national de cosmétovigilance destiné à surveiller les effets indésirables et les mésusages résultant de l'utilisation de ces produits ;
- la création de contraventions concernant les distributeurs en cas de non transmission d'une liste de substances demandée par le directeur général de l'ANSM.

2.3.2.4 Arrêté du 25 février 2015

L'arrêté du 25 février 2015³⁸ est relatif à la qualification professionnelle des évaluateurs de la sécurité des produits cosmétiques pour la santé humaine. Il fixe la liste des formations reconnues équivalentes par la France aux diplômes et titres nécessaires pour l'exercice de l'activité d'évaluateur de la sécurité des produits cosmétiques pour la santé humaine, en application du règlement (CE) n° 1223/2009 et de l'article L.5131-2 du Code de la Santé Publique.

2.3.2.5 Arrêté du 30 novembre 2016

L'arrêté du 30 novembre 2016 fixe la liste des informations contenues dans la déclaration d'établissement ou de conditionnement de produits cosmétiques prévue à l'article L.5131-2 du Code de la Santé Publique. Ce dernier prévoit la déclaration de l'ouverture ou

l'exploitation de tout établissement de fabrication ou de conditionnement de produits cosmétiques, à l'ANSM, en plus de la liste des formations reconnues équivalentes par la France aux diplômes et titres nécessaires pour l'exercice de l'activité d'évaluateur de la sécurité des produits cosmétiques pour la santé humaine.³⁹

2.3.2.6 Autorités compétentes

Suite à l'affaire du sang contaminé, plusieurs agences et instituts de veille sanitaire ont été créées afin de renforcer le contrôle des produits de santé. Le Comité National de la sécurité Sanitaire (CNSS), l'Institut de Veille sanitaire (InVS) ainsi que l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) ont vu le jour. Les produits cosmétiques sont placés sous la responsabilité de cette dernière par le décret du 23 juin 2000.

L'ANSM est en charge de la veille, l'évaluation, la vigilance, l'inspection, les contrôles en laboratoires et des activités réglementaire concernant les produits cosmétiques.

D'autres structures sont également en charge du secteur des produits cosmétiques :

- Les services du ministère des affaires sociales et de la santé avec la Direction Générale de la Santé (DGS) ;
- Les services du ministère de l'économie, du redressement productif et du numérique avec la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) ainsi que la Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services (DGCIS).

L'ANSM et la DGCCRF assurent conjointement l'inspection des établissements cosmétiques et des installations d'essais sur les produits cosmétiques.

2.4 LA REGLEMENTATION DE LA COSMETOVIGILANCE EN EUROPE

Dans la directive 76/768/CEE aucune mention d'un système de déclaration des effets indésirables liés à l'utilisation de produit cosmétique n'a été faite.

La résolution ResAP(2006)1 du Conseil de l'Europe fera état des lieux de la cosmétovigilance en 2006. Elle proposera des mesures pour appliquer un système en Europe, dans le but de protéger la santé publique. Dans cette résolution, seuls les professionnels de santé peuvent déclarer des effets indésirables.

Le règlement (CE) n° 1223/2009 va permettre la mise en place et l'harmonisation d'un système de cosmétovigilance en Europe. Il va également préciser les définitions relatives à la cosmétovigilance : effet indésirable, effet indésirable grave, utilisateur final.

Nous avons donc pu voir qu'à la différence de la directive qui était transposée au droit national avec interprétation par chaque pays, le règlement cosmétique était directement fait par les états membres pour moins d'hétérogénéité. Ici, nous allons nous concentrer sur le dernier cadre réglementaire en vigueur : le règlement cosmétique (CE) n° 1223/2009.

2.4.1 Le considérant 55

Les considérants sont les principes généraux sur lesquels se base la Commission Européenne. Le considérant 55 prévoit un système de déclaration par les professionnels de santé et par le consommateur :

« Le présent règlement ne porte pas atteinte à la possibilité pour les États membres de réglementer, dans le respect du droit communautaire, la notification d'effets indésirables graves aux autorités compétentes des États membres par les professionnels de santé ou les consommateurs. »³²

On assiste là à une évolution de la législation. En effet, dans la résolution ResAP(2006)1 du Conseil de l'Europe, seuls les professionnels de santé pouvaient déclarer les effets indésirables. Dans l'étude pilote qui a servi à la résolution ResAP(2006)1, il a été constaté que peu de consommateurs ayant subi des effets indésirables le signalaient à un professionnel de santé à l'autorité compétente ou au responsable de la mise sur le marché du produit.

Ce considérant laisse donc la possibilité aux états membres de réglementer la déclaration des effets indésirables graves par les professionnels de santé et les consommateurs.

2.4.2 Articles 10 et 11 et Annexe 1

Ces articles portent sur l'évaluation de la sécurité et le dossier d'information sur le produit (DIP). L'article 10, paragraphe 1 prévoit que la personne responsable s'assure (entre autres) :

« [...] c) que le rapport sur la sécurité du produit cosmétique est actualisé en tenant compte des informations pertinentes complémentaires apparues après la mise sur le marché du produit. »³²

L'article 11 quant à lui, renvoie à l'article 10, paragraphe 1 pour l'inclusion et la conservation de ces données dans le DIP :

« 2. Le dossier d'information sur le produit contient les informations et données suivantes, actualisées si nécessaire : [...] b) le rapport sur la sécurité du produit cosmétique visé à l'article 10, paragraphe 1 »³²

L'annexe 1 concerne le rapport sur la sécurité du produit cosmétique et sur ce qu'il doit comporter comme information. Concernant les effets indésirables et les effets indésirables graves le rapport de sécurité doit présenter :

« Toutes les données disponibles sur les effets indésirables et les effets indésirables graves pour le produit cosmétique ou, le cas échéant, pour d'autres produits cosmétiques. Ceci inclut des données statistiques. »³²

La décision d'exécution associée précise que ce doivent être inclus dans le rapport de sécurité et le DIP, tous les effets indésirables et effets indésirables graves quel que soit leur imputabilité. A l'exception de l'imputabilité « exclu ».³²

2.4.3 Article 21 et Annexe 1

Cet article se rapporte à l'accès du public aux informations, notamment concernant la cosmétovigilance :

« Sans préjudice de la protection, notamment, du secret commercial et des droits de propriété intellectuelle, la personne responsable veille à ce que [...] les données existantes en matière d'effets indésirables et d'effets indésirables graves provoqués par le produit cosmétique suite à son utilisation, soient rendus facilement accessibles au public par des moyens appropriés. »³²

Cependant, selon la décision d'exécution de la Commission du 25 Novembre 2013 concernant les lignes directrices pour l'application de l'annexe 1 du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil relatifs aux produits cosmétiques, seuls les EI et EIG d'imputabilité Vraisemblable ou Très Vraisemblable sont consultables.

2.4.4 Article 23

L'article 23 porte sur la communication des effets indésirables graves et précise que ceux-ci doivent être déclarés à l'autorité compétente du pays dans lequel il est survenu :

« En cas d'effets indésirables graves, la personne responsable et les distributeurs notifient sans délai les renseignements suivants à l'autorité compétente de l'État membre où l'effet indésirable grave a été constaté :

a) tous les effets indésirables graves dont ils ont connaissance ou dont on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'ils aient connaissance ;

b) le nom du produit cosmétique concerné, permettant son identification spécifique ;

c) les mesures correctives qu'ils ont prises le cas échéant. »

Il est bien précisé que la déclaration des effets indésirables graves se fait par la personne responsable mais aussi par le distributeur.

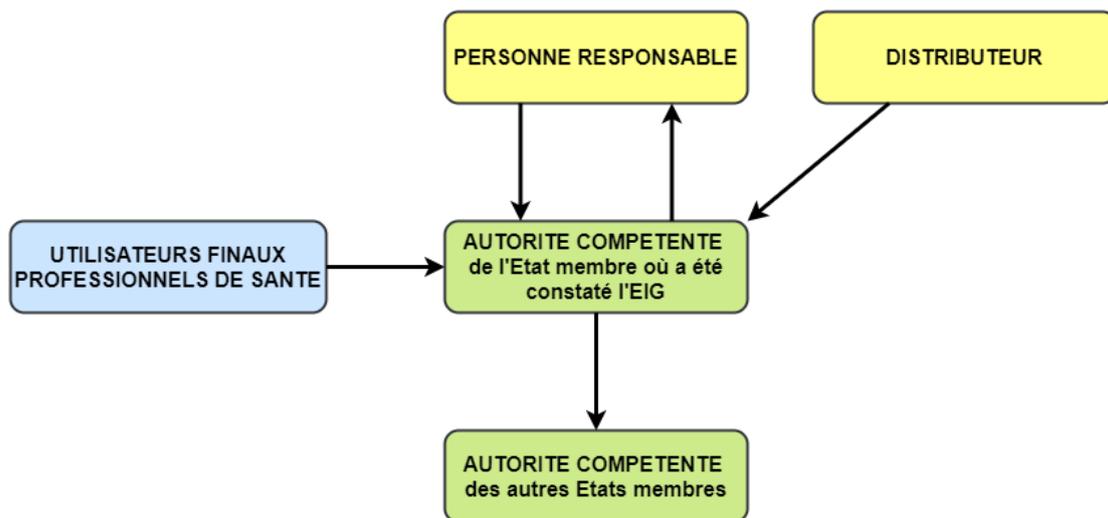


Figure 10 – Flux de communication des effets indésirables graves

Le reste de l'article précise les acteurs et le flux de la communication des effets indésirables graves :

- quand la personne responsable ou le distributeur ont connaissance d'un effet indésirable grave, ils doivent le notifier dans les 20 jours calendaires, à l'Autorité Compétente de l'Etat membre où l'EIG a été constaté et celle-ci doit en notifier le reste des Autorités Compétentes des autres états membres ;
- lorsque c'est un utilisateur final ou un professionnel de santé qui notifie à l'Autorité Compétente de l'Etat membre où l'EIG a été constaté, celle-ci doit en notifier le reste des Autorités Compétente des autres états membres et la personne responsable.

2.5 LA REGLEMENTATION DE LA COSMETOVIGILANCE EN FRANCE

Nous avons précédemment pu constater que le Règlement (CE) n° 1223/2009 est adapté à la législation française et qu'il est retranscrit dans le Code de la Santé Publique. Nous allons maintenant voir quels textes régissent le système de cosmétovigilance. Il s'agit de la plus jeune des vigilances publiques parmi les vingt-et-une que comprend la France. Elle a été créée en 2004 par la loi n°2204-806 que nous allons développer dans la partie suivante. Nous verrons ensuite quels en sont les acteurs pour nous pencher sur la méthode d'imputabilité employée dans ce système. Pour finir, nous aborderons la déclaration des effets indésirables.

2.5.1 Les textes

2.5.1.1 Loi n°2004-806 du 9 août 2004

La loi n°2004-806 est une loi d'orientation de Santé publique. Elle s'inscrit dans la réforme du système de santé. Elle élargit la formation et le rôle des professionnels de santé notamment dans le domaine de Santé Publique, en agissant sur la formation médicale continue. Elle permet également d'améliorer la législation relative à la recherche biomédicale et la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement. L'article 139 de cette loi nous intéresse tout particulièrement car il vient instaurer le système de cosmétovigilance :

« Pour la mise en œuvre du système de cosmétovigilance, tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable grave susceptible d'être dû à un produit cosmétique mentionné à l'article L. 5131-1 doit en faire la déclaration sans délai au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Ce professionnel déclare en outre les effets indésirables qui, bien que ne répondant pas à la définition mentionnée ci-dessus, lui paraissent revêtir un caractère de gravité justifiant une telle déclaration. »⁴⁰

Il est à noter que dans cette loi seuls les professionnels de santé peuvent déclarer un effet indésirable. Ne sont également considérés que les effets indésirables graves ou jugés grave par les professionnels de santé.

Les industries cosmétiques sont également concernées mais elles n'ont pas d'obligation claire et précise concernant l'instauration d'un système de cosmétovigilance :

« Les fabricants, ou leurs représentants, ou les personnes pour le compte desquelles les produits cosmétiques sont fabriqués, ou les responsables de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ou les distributeurs, sont tenus de participer au système national de cosmétovigilance. »⁴⁰

Elles seront dans l'obligation d'instaurer ce système et de déclarer les effets indésirables graves en 2013 avec l'entrée en vigueur du règlement (CE) n° 1223/2009.

Nous avons vu précédemment que le règlement cosmétique a été retranscrit dans le Code de la Santé Publique. Nous allons à présent examiner les articles qui encadrent le système de cosmétovigilance.

2.5.1.2 Article L.5131-5 du Code de la Santé Publique

Cet article exige que la fabrication des produits cosmétiques et l'évaluation de leur sécurité soient réalisés en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication édifiées par l'ANSM. Il stipule également que l'ANSM définit les règles générales relatives aux modalités d'inspection et de vérification des bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques et délivre les documents attestant de leur respect.⁴¹

2.5.1.3 Article L.5431-8 du Code de la Santé Publique

L'article L.5431-8 du CSP énonce les sanctions concernant le professionnel de santé, la personne responsable et les distributeurs lorsque ceux-ci ne signalent pas un effet indésirable grave à l'ANSM. Ils sont passibles d'une peine de deux ans de prison et de 300 000 euros d'amende⁴².

2.5.1.4 Articles R.5131-6 à R.5131-15 du Code de la Santé Publique

Ces articles sont relatifs au système de vigilance en lui-même. L'article R. 5131-6 définit ce qu'est la cosmétovigilance :

*« Les produits cosmétiques font l'objet d'une vigilance destinée à surveiller l'ensemble des effets indésirables et des mésusages résultant de leur utilisation. Cette vigilance s'exerce sur l'ensemble de ces produits après leur mise sur le marché. ».*⁴³

L'article R. 5131-7 pose les définitions de « *mésusage* », « *effet indésirable* » et « *effet indésirable* » que nous avons évoquées dans la partie « *Définitions* » (cf. partie 2.1).

Les articles de R. 5131-8 à 11 décrivent les acteurs du système de cosmétovigilance et leurs obligations. Ils feront l'objet de la partie suivante.

Nous avons précisé les rôles et les obligations de la cosmétovigilance qui sont évoqués à l'article R. 5131-12. Quant à son exercice, il peut impliquer la demande et l'analyse des données contenues dans le dossier d'information.⁴⁴

L'article R. 5131-13 aborde les missions de la DGCCRF qui se doit de communiquer les déclarations d'effets indésirables graves portées à sa connaissance à l'ANSM.⁴⁵

L'article R. 5131-14 mentionne l'utilisation d'informations sur les effets indésirables et mésusage suspecté, par les autorités compétentes à des fins de surveillance au sein du marché, d'analyse du marché, d'évaluation et d'information des consommateurs.⁴⁶

L'article R. 5131-15 concerne la déclaration des effets indésirables. Celle-ci sera abordée plus amplement dans la partie 2.5.4. Cet article stipule que :

« Les déclarations prévues à l'article L. 5131-5 sont effectuées selon des

modalités et un modèle-type fixés par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'ANSM. »⁴⁷

Ainsi nous avons pu observer qu'après la création de la cosmétovigilance en 2004 la réglementation française découlait directement du règlement cosmétique européen.

2.5.2 Les acteurs

Selon l'article R5131-8 du CSP, le système national de cosmétovigilance comprend l'ANSM, la DGCCRF, la personne responsable telle que déterminée à l'article 4 du règlement (CE) n° 1223/2009, les professionnels de santé, les utilisateurs professionnels et les consommateurs de produits cosmétiques.

2.5.2.1 L'ANSM

Rappelons que l'ANSM a déjà été présentée dans la partie 1.4.2.1 qui concernait la pharmacovigilance. Ainsi avons-nous pu voir qu'elle est chargée de la sécurité sanitaire des produits de santé grâce à ses missions d'expertise et d'évaluation, à ses inspections et aux contrôles de laboratoires qu'elle effectue.

Concernant le système de cosmétovigilance, elle a pour mission d'analyser et de traiter l'ensemble de ces informations, mais aussi de les transmettre immédiatement aux autres Etats membres, dans le cadre d'une coopération administrative renforcée. Elle se charge également de transmettre les notifications à la personne responsable du produit cosmétique lorsque celle-ci provient d'un distributeur, et aux autorités compétentes des Etats membres lorsque la notification vient des utilisateurs finaux ou les professionnels de santé.

Ces informations sont utilisées à des fins de surveillance et d'analyse du marché, ainsi que d'évaluation et d'information des consommateurs.

2.5.2.2 La DGCCRF

La DGCCRF est chargée de veiller au bon fonctionnement du marché par l'exercice d'une concurrence loyale garantissant au consommateur la qualité et la sécurité des produits et services. Elle agit en inspectant et contrôlant les laboratoires.

Depuis le protocole du 26 décembre 2006, l'ANSM et la DGCCRF coopèrent. Il y a ainsi un échange d'informations dont dispose chaque autorité notamment concernant les points suivants :

- la mise en place des programmes d'information et de formation destinés au service de l'une ou de l'autre partie ;
- la réalisation d'enquêtes conjointes ;
- la coordination de la programmation de leurs enquêtes ;
- l'utilisation des capacités analytiques de leurs laboratoires de contrôles ;
- la gestion conjointe des urgences de sécurité sanitaire.

2.5.2.3 Professionnels de santé

Selon les articles L.5131-5 et R.5131-10 du CSP, les professionnels de santé, qu'ils soient médecins, pharmaciens, infirmiers, dentistes, ont l'obligation de déclarer sans délai à l'ANSM tous les effets indésirables graves dont ils ont connaissance, susceptibles de résulter de l'utilisation d'un produit cosmétique. Ils peuvent aussi déclarer des effets indésirables non graves ou des effets pouvant résulter d'un mésusage.⁴⁸

2.5.2.4 La personne responsable des produits cosmétiques et les distributeurs de produits cosmétiques

Les distributeurs de produits cosmétiques doivent établir un système de vigilance au sein de leur structure. Cependant, ils répondent toujours à l'ANSM.

Pour rappel, selon l'article 4 du Règlement cosmétiques, est considérée personne responsable :

- un fabricant ou un mandataire établi dans l'Union européenne ;
- un importateur ou un mandataire établi dans l'Union européenne ;
- un distributeur qui met sur le marché, sous son nom ou sa marque, un produit ou qui le modifie de telle sorte que sa conformité aux exigences du règlement cosmétique risque d'en être affectée.

Selon l'article 23 du Règlement cosmétique, la personne responsable et tous les distributeurs ont l'obligation de déclarer sans délai :

- tous les effets indésirables graves à l'autorité compétente où cet effet a été constaté ;
- tous les effets indésirables graves dont elle a eu connaissance ou dont on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elle en ait connaissance ;
- des mesures correctives prises, le cas échéant.

2.5.2.5 Consommateurs

Les consommateurs et les professionnels de la beauté peuvent déclarer à l'ANSM tout effet indésirable ainsi que les effets indésirables susceptibles de résulter d'un mésusage.⁴⁸

Il est à noter que les consommateurs sont la pierre angulaire d'un système de cosmétovigilance, car c'est d'eux que dépendent la qualité et la quantité des données recueillies. Il est important de les inciter à consulter un professionnel de santé lorsqu'ils constatent un effet indésirable supposément lié à un produit cosmétique.

2.5.3 Méthode d'imputabilité

L'évaluation de l'imputabilité consiste à analyser, dans chaque cas, la relation de cause à effet pour déterminer dans quelle mesure un événement indésirable grave ou non grave est imputable à l'utilisation d'un produit bien précis par un utilisateur final.⁴⁹

La méthode d'évaluation de l'imputabilité est une méthode normalisée et reproductible. Elle a comme principal avantage l'élimination des divergences d'opinion pouvant exister entre plusieurs observateurs. En France, c'est la méthode d'imputabilité utilisée en pharmacovigilance qui a été la première publiée. Comme il n'existait pas de méthode française harmonisée pour les produits cosmétiques, l'Afssaps a réuni un groupe d'experts qui a élaboré une méthode d'imputabilité, adaptée à la spécificité des effets indésirables pouvant être observés à la suite de l'utilisation de produits cosmétiques.

L'évaluation de l'imputabilité ne peut se faire qu'après avoir recueilli un minimum d'informations (voir partie 2.5.4). Elle doit également être indépendante pour chaque produit cosmétique et peut parfois nécessiter une expertise médicale approfondie, notamment lorsque l'effet indésirable est jugé grave. Elle s'établit selon trois critères, qui sont tous des critères intrinsèques :

- la chronologie ;
- la symptomatologie ;
- les examens complémentaires et/ou la réexposition.

2.5.3.1 Critère chronologique

Le critère chronologique s'obtient à partir des informations relatives au délai entre la ou les utilisations du produit cosmétique et l'apparition des symptômes.

Le délai, c'est-à-dire le temps écoulé entre l'utilisation du produit cosmétique et l'apparition de l'effet indésirable présumé peut être :

- compatible, c'est-à-dire habituel par rapport à la symptomatologie rapportée ;
- peu compatible, c'est-à-dire inhabituel par rapport à la symptomatologie rapportée ;
- inconnu ;
- incompatible, lorsque la manifestation clinique ou paraclinique a débuté avant l'utilisation du produit cosmétique ou lorsque le délai est trop bref par rapport à la genèse de la symptomatologie observée.

En cas de délai incompatible, la responsabilité du produit cosmétique dans l'apparition de l'effet indésirable est exclue.

2.5.3.2 Critère sémiologique

Le critère sémiologique se détermine à partir d'informations relatives à la nature de l'évènement indésirable, aux résultats d'examens complémentaires spécifiques qui ont pu être réalisés, ou à la réexposition ou non, au produit cosmétique.

La symptomatologie est définie comme un faisceau de symptômes, enregistrés de manière aussi exhaustive que possible au moment de l'étude du cas, permettant de présenter un diagnostic. Toutefois, on peut utiliser cette méthode même sans diagnostic.

On pourra classifier la symptomatologie en deux catégories dans cette méthode : soit elle sera évocatrice de l'utilisation d'un produit cosmétique, soit, elle n'est que peu ou pas évocatrice. Dans le premier cas les symptômes observés concordent au niveau de la localisation, de l'effet ou de l'évolution avec la nature ou le mode d'utilisation du produit. Dans le deuxième cas, les symptômes ne concordent pas.

Il est à noter que dans certains cas, les informations recueillies permettront de mettre en évidence d'autres facteurs ayant pu favoriser l'apparition de l'effet indésirable, cependant ils ne sont pas pris en compte dans la méthode pour des raisons de simplicité.

2.5.3.3 Les examens complémentaires

Dans le domaine des cosmétiques, les examens complémentaires sont le plus souvent des patch-test. Ils doivent être fiables et réalisés par des médecins spécialisés. Les résultats de ces examens sont cotés :

- EC (+) : l'examen a démontré des résultats positifs, c'est-à-dire une réaction au produit testé ;
- EC (-) : les résultats de l'examen sont négatifs, aucune réaction n'a été observée ;
- EC (?) : si aucun examen n'a été réalisé ou en cas de résultats douteux.

2.5.3.4 La réexposition

Lorsque l'effet indésirable a disparu, le consommateur peut de nouveau s'exposer ou non, au produit cosmétique. Ainsi il existe trois cas de figure :

- R (+, positive) : la symptomatologie de l'effet indésirable initial surgit de nouveau avec la même intensité ou de façon plus intense ;
- R (?) : il n'y a pas eu de réexposition au produit ou les conditions de la réexposition ne sont pas les mêmes que celles de l'exposition initiale ;
- R (-, négative) : la manifestation ne récidive pas lorsque l'utilisateur est réexposé au produit qu'il aura appliqué dans les conditions similaires à la première exposition.

2.5.3.5 Table et arbre de décision

La combinaison des critères chronologique et sémiologique permet d'établir une table de décision et un arbre de décision. Les deux sont équivalents, il s'agit juste d'une préférence de lecture pour l'évaluateur. Il existe cinq niveaux d'imputabilité : très vraisemblable, vraisemblable, possible, douteux et exclu.

Symptomatologie	ÉVOCATRICE de l'utilisation du produit cosmétique			PEU OU PAS ÉVOCATRICE de l'utilisation du produit cosmétique		
	R et/ou EC +	R et/ou EC ?	R et/ou EC -	R et/ou EC +	R et/ou EC ?	R et/ou EC -
Délai entre exposition et apparition des symptômes						
Compatible	Très vraisemblable	Vraisemblable	Possible	Vraisemblable	Possible	Douteux
Peu compatible ou inconnu	Vraisemblable	Possible	Douteux	Possible	Douteux	Douteux
Incompatible	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu	Exclu

Figure 11 - Table de décision pour déterminer l'imputabilité en cosmétovigilance

Si le délai est évalué comme incompatible alors le niveau d'imputabilité sera d'emblée « exclu ».

On peut observer que lorsque la symptomatologie n'est pas évocatrice, le degré final de relation causale diminue d'un niveau en comparaison avec la partie « évocatrice » de la table.

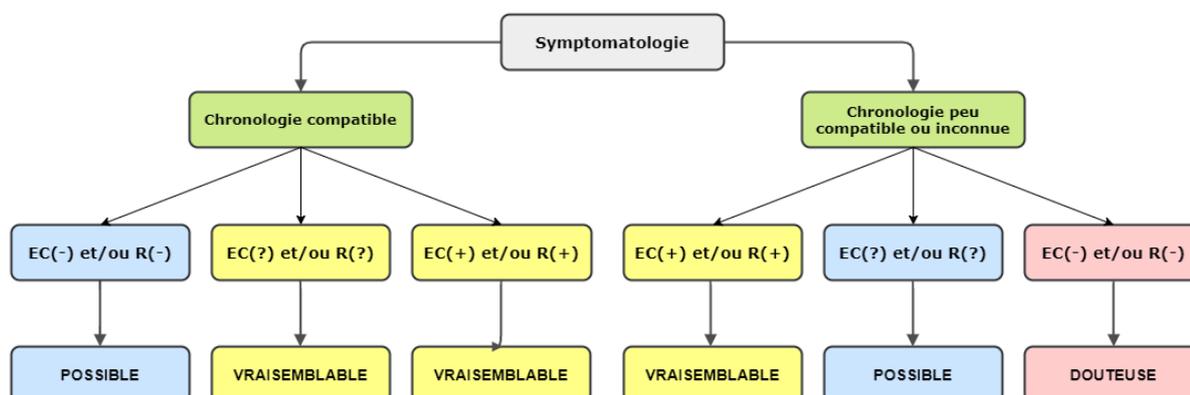


Figure 12 - Arbre de décision pour déterminer l'imputabilité en cosmétovigilance

L'évaluation de l'imputabilité est particulièrement pertinente lorsque le même produit intervient dans la survenue de plusieurs cas d'effets indésirables. Ainsi l'analyse et l'évaluation de ces effets indésirables peuvent rentrer en compte dans l'élaboration de mesures correctives comme des investigations, des recommandations sur le bon usage du produit ou une réglementation au niveau national ou européen (restrictions d'utilisation, mentions sur l'étiquette, limitation du dosage ou interdiction).

2.5.4 La déclaration

Pour qu'un effet indésirable soit évalué de la meilleure façon, il faut s'assurer que la documentation à disposition soit la plus complète possible. Ainsi quatre éléments sont nécessaires pour considérer un effet indésirable :

- Identification du notificateur et utilisateur final (si ceux-ci sont différents) ;
- Identification du(des) produit(s) suspecté(s) ;
- Description de l'effet indésirable ;
- Conditions associées.

Si ces informations ne sont pas disponibles, l'effet indésirable ne pourra pas être confirmé.

Le consommateur peut remplir le formulaire de déclaration d'un effet indésirable. Celui-ci est disponible sur le site de l'ANSM (Annexe 4). Il comprend deux parties. La première est à remplir par la personne faisant la déclaration. Elle doit, au moins, comporter les quatre éléments vus plus haut. L'autre partie est à remplir par un professionnel de santé, si l'utilisateur final en a consulté un. Elle va permettre d'affiner l'analyse en apportant des précisions sur l'effet indésirable, le patient ou les examens complémentaires

Concernant la notification d'un effet indésirable grave, trois formulaires différents ont été rédigés pour permettre une communication structurée et harmonisée.

- Le formulaire EIG A (Annexe 5) : il est destiné aux responsables ou aux distributeurs qui notifient des EIG aux autorités compétentes ;
- Le formulaire EIG B (Annexe 6) : il est destiné à être rempli par les autorités compétentes. Quand l'autorité compétente transmet le formulaire A à d'autres autorités compétentes et à la personne responsable, elle y joint ce formulaire afin d'exposer succinctement le cas et les suites données.

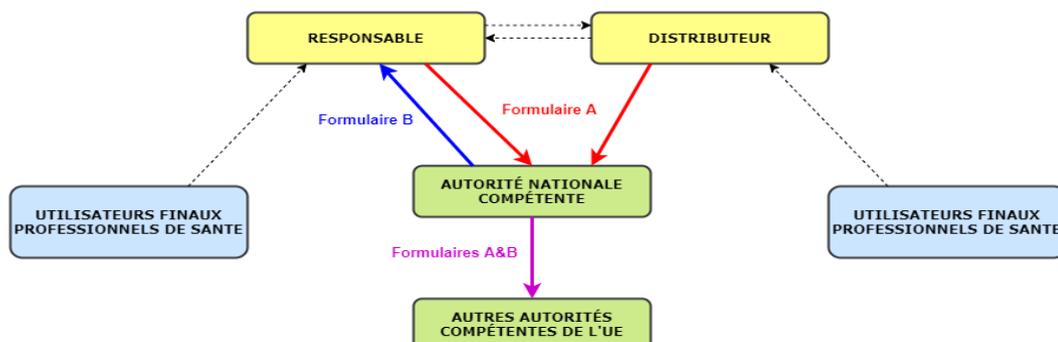


Figure 13 - Scénarios de notification des EIG. Formulaires A et B

- Le formulaire EIG C (Annexe 7) : il est destiné aux autorités compétentes qui transmettent à d'autres autorités compétentes et au responsable des EIG communiqués par des professionnels de la santé ou des utilisateurs finals.

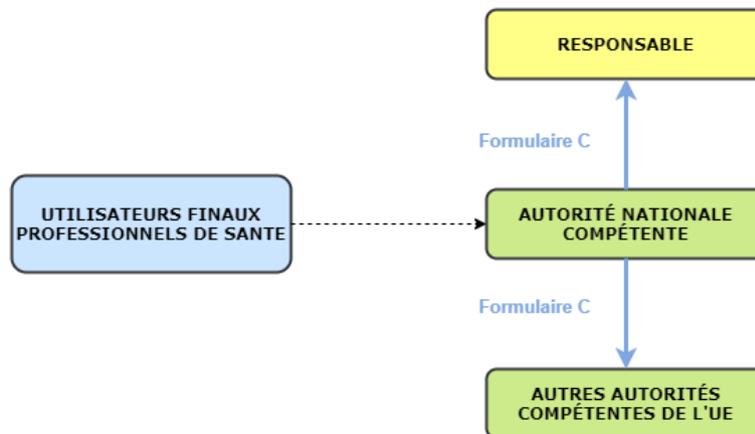


Figure 14 - Scénario de notification des EIG. Formulaire C

Il est à noter que les effets indésirables graves résultant d'un abus ou d'un mésusage d'un produit cosmétique ne sont pas à notifier, car ils sortent du cadre de l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible du produit.

2.6 EFFETS INDESIRABLES

Un effet indésirable est une réaction nocive pour la santé humaine imputable à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique. L'effet indésirable grave est un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès.

A l'inverse des médicaments pour lesquels des effets secondaires sont attendus, les produits cosmétiques ne sont pas censés en provoquer. Ils ne doivent pas nuire dans les conditions raisonnablement prévisibles d'emploi. Leurs effets indésirables sont donc toujours inattendus. Ils surviennent de manière aléatoire, ou dans certaines circonstances, ou sont liés à particularités individuelles. Il peut être utile, notamment au niveau épidémiologique, de recenser les effets déjà connus pour en définir la fréquence et en analyser plus finement les facteurs déterminants.

Comme il est défini dans l'Union Européenne, les produits cosmétiques sont appliqués de façon topique sur la peau, les cheveux, les ongles, les cavités orales et génitales. Les effets indésirables seront donc d'ordre dermatologique relatifs à la tolérance ou non du produit. Ils peuvent être soit de nature irritative soit de nature allergique. Cependant on peut également constater des effets indésirables d'ordre respiratoire avec des produits comme les parfums,

les poudres ou les aérosols qui peuvent être inhalés. Ainsi, ils peuvent être des manifestations locales ou systémiques de toxicité. Les effets dermatologiques peuvent être immédiats et se manifester par une irritation, cumulatifs et se présenter sous la forme d'allergie ou alors une combinaison des deux.

Dans les produits cosmétiques, l'effet indésirable est imputé à un produit et pas à une substance. Cependant il peut être dû soit à un ingrédient présent dans la formule, soit à la totalité de la formule. Il est donc important de réaliser une évaluation de la sécurité du produit à la fois sur les ingrédients individuellement et sur la formule entière. Dans le cas des réactions allergiques, la sensibilisation peut se faire avec un produit qui n'est pas cosmétique mais qui contient le même allergène (on parle de réaction croisée) et c'est le produit cosmétique qui se retrouve identifié comme étant la source du problème.

Les effets indésirables cosmétiques peuvent être classés selon leur nature : irritative, allergique ou autre. Il n'existe pas de classification officielle qui nous permettrait d'approfondir le sujet et d'obtenir des données homogènes lors de l'analyse d'effet indésirable.

Nous pouvons cependant faire un tour d'horizon des effets indésirables les plus fréquents.

2.6.1 Réactions d'irritation

La plus fréquente est la dermatite de contact. C'est une inflammation locale, réversible, après contact unique ou répété avec une substance ou un mélange. Il est cependant difficile de l'attribuer à l'utilisation d'un produit cosmétique tant son origine est multifactorielle et dépend à la fois de facteurs exogènes (le produit, le contact, l'environnement, ...) et endogènes (l'état basal de la peau, l'âge, le sexe, la zone d'application, ...).

La dermatite de contact se manifeste par des rougeurs sans vésicules, un œdème plus ou moins important, qui évolue vers la desquamation. Sont ressenties également des sensations de brûlures accompagnées de picotements et/ou tiraillements.

Elle est diagnostiquée grâce aux critères symptomatiques et chronologiques, accompagnés de résultats négatifs aux tests allergologiques.

2.6.2 Réactions allergiques

Les réactions allergiques ou d'hypersensibilité de contact sont d'origine immunologique et comprennent une première phase de sensibilisation initiale inapparente à un allergène. La deuxième phase est une phase de révélation lors d'une nouvelle exposition à cet allergène qui se traduit par des manifestations cliniques.

Dans les réactions aux produits cosmétiques, on constate soit une hypersensibilité retardée, soit une hypersensibilité immédiate.

2.6.2.1 *Hypersensibilité retardée*

Pour cette réaction on distingue les symptômes suivants : des rougeurs aux contours mal définis, un gonflement avec des vésicules pouvant évoluer jusqu'à des bulles, et très souvent une zone de survenue plus étendue que la zone d'application. Elle provoque également des démangeaisons.

L'hypersensibilité retardée apparaît en général, quelques heures à quelques jours après le contact avec un produit lorsque la personne est déjà sensibilisée. Elle guérit de façon lente malgré l'arrêt du produit.

Le diagnostic repose sur le tableau clinique (chronologie et symptômes) mais surtout sur les résultats des tests allergologiques sans lesquels on ne peut confirmer l'origine allergique de la réaction. Dans le cas de l'hypersensibilité retardée on effectue des patch-test et des Repeated Open Application Test (ROAT).

Les patch tests sont des tests épicutanés qui consistent à appliquer un produit sous un patch occlusif ou semi-occlusif dans le dos d'une personne. Ils s'effectuent six à huit semaines après la guérison de l'effet indésirable. Cette période est appelée « *wash out* ». L'application des patchs se fait pendant 48h. Ensuite les lectures se font à 48h, 72h ou 96h. Pendant cette période, le patient ne doit pas se doucher ou pratiquer du sport. Les signes objectifs sont évalués par un médecin qui établit un score en fonction de l'intensité de la réaction.

Les ROAT consistent en l'application du produit suspecté de façon répétée, une à deux fois par jour pendant une semaine, au creux du coude du patient. Les applications sont arrêtées si la réaction cutanée survient de nouveau.

2.6.2.2 *Hypersensibilité immédiate*

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont beaucoup plus rares et se présentent sous la forme d'une urticaire de contact. C'est-à-dire qu'on va pouvoir observer des plaques rouges et gonflées au point de contact avec le produit, accompagnées par des démangeaisons. Elles peuvent se généraliser et être associées à des manifestations extra-cutanée comme un bronchospasme, une rhinoconjonctivite ou des symptômes gastro-intestinaux. Elles peuvent exceptionnellement aller jusqu'au choc anaphylactique.

L'apparition de ces symptômes est rapide suite à l'utilisation du produit et disparaît de façon spontanée, dans les 24 heures suivantes.

Encore une fois, le diagnostic repose sur le tableau clinique et les résultats des tests allergologiques. Ici, ce sont des open-tests et de prick-tests qui sont réalisés.

L'open test est un test épicutané qui consiste à appliquer le produit sous un patch non occlusif sur l'avant-bras avec un témoin négatif et un témoin positif. La lecture se fait 2 à 4 jours après l'application.

Le prick-test consiste à piquer dans la peau une goutte d'allergène. La lecture peut être réalisée à 20 minutes.

2.6.3 Réactions photo-induites

Ce sont des réactions secondaires qui interviennent lors de l'utilisation d'un produit contenant une substance photo-sensibilisante et une photo-exposition. Il en existe deux types : les réactions photo-toxiques et les réactions photo-allergiques.

2.6.3.1 Réactions photo-toxiques

Les réactions photo-toxiques ou de photo-irritation peuvent survenir chez n'importe qui utilisant le produit cosmétique. Elles peuvent survenir dès la première exposition au soleil et se manifestent par des rougeurs semblables à des coups de soleils, parfois avec des bulles. Elles peuvent également se manifester par une simple pigmentation cutanée.

La réaction est limitée strictement aux parties exposées au soleil. Elle disparaît rapidement mais peut laisser des séquelles pigmentaires.

2.6.3.2 Réactions photo-allergiques

Les réactions photo-allergiques sont très rares et nécessitent une sensibilisation préalable. Elles ne surviennent donc pas chez toutes les personnes. Elles se manifestent par un eczéma ou une urticaire. Les limites de la réaction ne sont pas très nettes. Elles se cantonnent initialement aux régions découvertes mais peuvent évoluer vers les parties photo-protégées par des vêtements.

Ces réactions disparaissent lentement avec une possibilité de rémanence lors d'une future exposition solaire.

Elles sont diagnostiquées par le tableau clinique et par les résultats à des photo-patch-tests.

Il s'agit du même principe que les patch-tests, à l'exception du fait qu'ils sont collés en trois exemplaires dans le dos du patient. Le premier est soumis à la lumière polychromatique, le deuxième aux UVA et le troisième aux UVB. L'irradiation se fait à 24h et la lecture à 48h ou 96h.

2.6.4 Autres réactions

Ils existent d'autres types de réactions à des produits cosmétiques comme par exemple :

- des urticaires de contact non immunologiques ;
- des effets comédogènes ;
- des troubles de la pigmentation ;
- un syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques ;
- ...

3 COMPARAISON DES SYSTEMES DE PHARMACOVIGILANCE ET COSMETOVIGILANCE

		PHARMACOVIGILANCE	COSMETOVIGILANCE
Création		FR - 1973	FR - 2004
Champ d'application		Médicaments après AMM, après ATU Médicaments homéopathiques Médicaments à base de plantes Produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du CSP Allergènes Médicaments dérivés du sang	Produits cosmétiques
Règlementation		Règlement (EU) N° 1235/2010 Règlement (EU) N° 1027/2012 Directive 2010/84/EU Directive 2012/26/EU	Règlement CE n°1223/2009 Loi n°2004-806 du 9 août 2004 Décret n° 2015-1417 du 4 novembre 2015
Nb de produits sur le marché		13 180 ⁵⁰	?
Nb de déclarations annuelles⁵¹		71 130	231
Organisation		Régionale : CRPV Nationale : ANSM	Locale : Personne Responsable Nationale : ANSM/DGCCRF
Déclaration	Notificateur	Professionnels de santé, patients, association de patients	Fabricants, professionnels de santé, consommateurs et utilisateurs professionnels
	Destinataire	CRPV ANSM	ANSM
	Objet	Tout effet indésirable grave et non grave	Tout effet indésirable grave et non grave
	Délai	Sans délai (15 jours pour les EIG)	Sans délai (20 jours pour les EIG)
Type d'effets indésirables		Généralisés	Dermatologiques

Ce travail de comparaison est fondé sur l'analyse des processus de pharmacovigilance et cosmétovigilance en France et en Europe. Lors de mes recherches, aucune analyse comparative de ces systèmes entre eux n'a été trouvée. J'ai donc souhaité entreprendre ce travail afin de mieux connaître les tenants et les aboutissants de ces systèmes et observer comment l'un a bénéficié à l'autre ainsi que mettre en avant les forces et mais surtout les faiblesses qui entourent ces systèmes.

L'état des lieux des deux systèmes a été réalisé notamment à l'aide de documentation sur le site de l'ANSM, des sites gouvernementaux nationaux et des autorités compétentes européennes. Cet état des lieux a permis de mettre en évidence les disparités et similitudes entre la pharmacovigilance et la cosmétovigilance qui se ressemblent de prime abord.

La méthodologie de ce travail repose sur l'analyse et la comparaison de différents axes qui sont :

- la réglementation ;
- les acteurs ;
- la déclaration ;
- la méthode d'imputabilité ;
- les effets indésirables.

Afin de réaliser ce travail, il a fallu prendre en compte le nombre de spécialités et références présents sur le marché. Il est intéressant de constater que nous avons à disposition le nombre de médicaments disponibles, obtenu grâce au répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM. Cette information est cependant très difficile à trouver pour les produits cosmétiques. En effet, le volume de produits cosmétiques est surtout exprimé en chiffre d'affaires ou en pourcentage de produits vendus par rapport à l'année précédente. La DGCCRF et l'ANSM avec qui je suis rentrée en contact n'ont pas su répondre à cette demande. J'ai également contacté par mail la FEBEA (Fédération des Entreprises de la Beauté), COSMED (association des PME des filières de la beauté) et la Cosmetic Valley (pôle cosmétique des sciences de la beauté et du bien-être) mais je suis toujours en attente d'une réponse de leur part.

Dans cette partie, nous utiliserons le terme « *patient* » pour désigner les personnes ayant constaté un effet indésirable lié à un médicament et « *consommateur* » pour ceux utilisant un produit cosmétique.

3.1 LA REGLEMENTATION

Si ces deux systèmes se sont construits à la suite (à l'aide ?) de scandales sanitaires, c'est le système pharmacovigilance qui s'est vu encadrer bien avant celui de la cosmétovigilance.

Il possède un socle européen en la présence des directives 2010/84/EU et 2012/26/EU et des règlements 1235/2010 et 1027/2012. Nous avons pu observer que cette législation a permis d'instaurer un système qui tend de plus en plus vers l'harmonisation et la transparence des données collectées, tout en instaurant un climat de confiance avec l'intégration du patient dans le parcours de déclaration d'effets indésirables.

Mais c'est tout d'abord en France que son essor a eu lieu avec la création en 1973 des premiers CRPV suite aux recommandations de l'OMS et l'initiation de son programme international de surveillance des médicaments. La pharmacovigilance prend la place qui lui revient de droit dans la Santé Publique et s'étend également dans le privé avec l'obligation en 1995 pour les entreprises du médicament de mettre en place un système de pharmacovigilance. Les textes français viennent renforcer les textes européens et affiner au niveau national les champs d'application et d'actions de la pharmacovigilance.

Enfin, les GVP définissent la manière dont les acteurs du système de pharmacovigilance doivent remplir leurs obligations. Ces bonnes pratiques doivent être prises en compte lors de la mise en place d'un système de pharmacovigilance. Elles ont été revues au niveau national en février 2018 afin d'améliorer et simplifier les procédures mises en œuvre par l'ANSM.

En revanche, la cosmétovigilance a fait l'objet de réglementation bien plus tard. Ce n'est qu'en 1999 que ce mot sera évoqué pour la première fois. Avant cette date, les cosmétiques faisaient l'objet d'une loi française en 1975 stipulant que les cosmétiques ne doivent pas nuire à la santé. Puis en 1976 pour l'Europe avec la directive 76/768/CEE. Suite aux nombreux remaniements de cette dernière, elle est refondue en un règlement (CE) n°1223/2009 dont on se sert encore aujourd'hui. Il introduit des notions clés, tel que le principe d'innocuité, la personne responsable, la surveillance du marché avec la mise en place d'un système de cosmétovigilance au considérant 55, articles 10, 11, 21 et 23 et l'annexe 1.

Il n'existe uniquement qu'un article d'une loi française datant de 2004 pour ce qui concerne l'instauration du système de vigilance. Cependant celui-ci reste assez étroit dans la mesure où ce ne sont que les professionnels de santé qui peuvent déclarer un effet indésirable. Ce point est modifié avec l'entrée en vigueur du règlement cosmétique en 2013. Ce règlement fera l'objet de transposition dans le Code de la Santé Publique.

Ainsi nous avons pu constater que si ces deux systèmes se sont construits avec les scandales sanitaires, ils sont réglementés de façon bien différente. Le système de pharmacovigilance possède des textes relatifs à la sécurité sanitaire des médicaments mis sur le marché quand les textes concernant la mise en place de la cosmétovigilance sont plus généralistes, bien que le règlement cosmétique soit le plus strict qui puisse exister au niveau mondial.

3.2 LES ACTEURS

La pharmacovigilance et la cosmétovigilance répondent toutes les deux à l'ANSM. Cependant les produits cosmétiques étant aussi des produits de consommation de la vie courante, la DGCCRF est une actrice du système de cosmétovigilance au niveau national.

La pharmacovigilance possède un échelon régional en la présence des 31 CRPV de France qui font partis des CHU. Ces centres n'existent pas pour la cosmétovigilance.

A l'échelle locale se sont les professionnels de santé qui agissent. Les patients et les associations de patients font également partie de cet échelon. Au sein des deux systèmes, ils peuvent déclarer tout événement indésirable grave ou non grave.

Il est à noter que les deux systèmes s'intègrent dans une organisation européenne développée notamment avec le PRAC et la base de données de l'EMA : Eudravigilance pour la pharmacovigilance et le principe de communication des effets indésirables graves entre les Etats membres pour la cosmétovigilance.

3.3 LA DECLARATION

Toutes les vigilances sanitaires sont fondées sur la déclaration spontanée d'effet indésirable.

Dans les deux systèmes, pour que la déclaration soit considérée de bonne qualité et analysable, elle doit contenir au minimum ces trois informations :

- Un utilisateur ou déclarant/notificateur identifiable (si ceux-ci sont différents) ;
- Un produit suspecté ;
- Un effet indésirable identifié.

La pharmacovigilance requiert en plus de ces trois éléments, une identification du patient. La cosmétovigilance nécessite une description des conditions associées.

On notera qu'en pharmacovigilance les professionnels de santé ont l'obligation de signaler un effet indésirable lié à l'utilisation d'un médicament. Ce qui n'est pas le cas pour un produit cosmétique. Pour ce dernier la déclaration n'est obligatoire que lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable grave.

En pharmacovigilance, les médecins sont à l'origine de 74 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens de 19 %⁵¹. Aucune donnée n'est disponible pour la cosmétovigilance. Toutefois nous pouvons nous poser la question de la pertinence de cet élément de comparaison. En effet il existe un tel gouffre entre le nombre de cas signalés et remontés à l'ANSM en pharmacovigilance (71 130) et en cosmétovigilance (231) que cette analyse de la répartition des déclarations ne serait pas très juste. De plus il faudrait que la cosmétovigilance possède un échelon régional pour que cette analyse soit réalisable. Il serait judicieux de mettre en place cet échelon et d'établir un dialogue entre celui-ci et l'échelon local pour obtenir des données adaptées.

Dans le cas où ce sont les patients qui déclarent, ceux-ci peuvent notifier un événement indésirable à leur CRPV et plus rarement à l'entreprise du médicament concernée. Ils peuvent également faire une déclaration à l'ANSM directement à travers le portail du gouvernement. Les signalements de patients représentent environ 4,5 % des déclarations⁵¹.

Pour les consommateurs, le parcours sera différent. Nous avons également avisé qu'il n'existe pas d'antenne régionale pour la cosmétovigilance. Le plus fréquemment, le déclarant va contacter le fabricant du produit concerné pour signaler son événement indésirable. Si celui-ci est évalué comme grave, il sera notifié à l'Autorité compétente, sinon il sera conservé dans le système mis en place par le fabricant pour la cosmétovigilance. Le nombre d'effet indésirable réel est donc inconnu du grand public. Nous pouvons relever qu'en plus du biais de sous-notification, il existe un biais de communication qui engendre une mauvaise réflexion de la réalité des effets indésirables cosmétiques.

En pharmacovigilance, nous avons vu qu'il existait une base de données européenne appelée Eudravigilance. Initialement, l'ANSM collecte les effets indésirables qu'elle reçoit des CRPV ainsi que ceux transmis par les fabricants. Puis ces effets indésirables seront collectés par l'EMA dans cette unique base. Dans un souci de transparence, l'EMA met à disposition ces données afin que le grand public puisse accéder aux informations que les autorités compétentes utilisent pour évaluer la sécurité d'un médicament ou d'un principe actif. Il existe donc une base de données européennes des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation d'un médicament mais elle ne contient que des informations sur les effets indésirables suspectés « *pas obligatoirement liés ou dus au médicament* »⁵².

Une telle base, accessible « *au grand public* » n'existe pas pour la cosmétovigilance. Il existe cependant un échange d'informations sur des effets indésirables graves entre les autorités compétentes des États membres. Elle se fait grâce au Système d'information et de communication pour la surveillance des marchés 7 (ICSMS)⁴⁹. Comme nous l'avons vu précédemment, le règlement cosmétique prévoit que les données existantes en matière d'effets indésirables graves et non graves liés à l'utilisation d'un produit cosmétique soient rendues accessibles au public par des moyens appropriés. Les lignes directrices publiées par l'ANSM précisent que « *ces informations doivent être accessibles au public sur demande, elles ne doivent pas être publiées* »⁴⁹. De plus, les autorités compétentes peuvent publier des informations issues de la surveillance des produits cosmétiques.

Afin de pouvoir évaluer l'imputabilité, il convient d'avoir le plus d'informations possible sur le produit et l'effet indésirable. L'échange de toutes les données jugées pertinentes entre la personne responsable et l'autorité compétente est fondamental. De plus, lorsque l'autorité compétente reçoit des notifications de la part de la personne responsable, celles-ci devraient comporter une évaluation de l'imputabilité qui sera alors examinée. Selon l'ANSM, l'imputabilité estimée par l'autorité compétente est similaire à celle de l'industriel dans 86 % des cas⁵¹, ce qui reflète une évaluation homogène notamment grâce à la méthode d'imputabilité qui a été développée.

Lors de notre état des lieux, nous avons constaté qu'il existe d'autres façons de recevoir des données de pharmacovigilance notamment grâce aux Periodic Benefit Risk Evaluation

Report (PBRER), à la pharmaco-épidémiologie, et aux cas marquants du Comité Technique de Pharmacovigilance.

En cosmétovigilance, ces données s'obtiennent dans la littérature scientifique ou lors de demande d'informations à l'industriel sur un produit par consommateur.

La pharmacovigilance collecte beaucoup plus de cas (71 130 en 2018) que la cosmétovigilance (231 en 2018)⁵¹. Nous avons évoqué le problème de sous-notification dont souffrent les systèmes de vigilance. Nous pouvons constater que c'est particulièrement le cas pour la cosmétovigilance. Cela peut s'expliquer par le circuit que nous avons vu plus haut : les consommateurs déclarent au fabricant et non directement à l'ANSM ce qui ne donne pas une bonne représentation du nombre de déclarations qui ont lieu réellement. Nous pouvons nous poser la question : comment pallier ce problème pour les deux systèmes ?

En ce qui concerne la déclaration d'effets indésirables graves, nous constatons qu'en pharmacovigilance, ces déclarations concernent environ 40% des cas. Pour la cosmétovigilance, nous n'avons de la part de l'ANSM que cette information approximative que « *près de la moitié [sont] classés graves* »⁵¹. Le fait que la cosmétovigilance possède un pourcentage plus élevé d'effets indésirables graves peut s'expliquer par le fait que ce sont surtout les entreprises qui déclarent les effets indésirables à l'ANSM et qu'elles ont l'obligation de déclarer les cas graves. Ainsi nous nous retrouvons avec beaucoup d'effets indésirables graves et peu d'effets indésirables « *standards* ».

Nous pouvons mentionner que la notification d'un effet indésirable grave à une autorité compétente n'est pas à interpréter comme une reconnaissance de responsabilité de la part de l'entreprise concernant l'effet indésirable grave et les conséquences engendrées.

Pour la pharmacovigilance nous pouvons observer que les patients déclarent peu. Selon le site de statistiques Statista⁵³, en 2018 44% des français de plus de 18 ans consomment des médicaments quotidiennement ce qui représente 23 millions de français. Chaque patient ne ressent pas forcément des effets secondaires mais nous pouvons observer le grand écart entre le nombre de français consommant des médicaments et le nombre de déclarations d'effet indésirables faites à l'ANSM. Peut-être serait-il utile de communiquer d'avantage des effets indésirables liés aux médicaments. En effet, il faudrait éduquer le patient à identifier certains signes qui peuvent traduire un effet indésirable mais qu'il ne considère pas comme tel. Ainsi il serait apte à reconnaître ce signe, à se rendre compte que c'est un effet secondaire et à le signaler plus facilement.

Pour la cosmétovigilance, nous avons vu qu'au sein de l'ANSM la communication sur les effets indésirables graves et non graves est très bien établie avec des processus de transmission précis, des fiches de déclaration propres à chaque acteur... Cependant il serait judicieux de renforcer le lien entre les fabricants eux-mêmes, au sein de l'industrie cosmétique afin de pouvoir créer dans l'idéal une base de données communes et cela dans l'optique d'une déclaration homogène entre les différentes entreprises. De plus, le développement de l'expertise statistique et épidémiologique au sein des services de cosmétovigilance seraient de formidables outils qui permettraient de pouvoir mettre en évidence des signaux soit d'un produit, soit d'un ingrédient, soit d'une application etc.

3.4 L'IMPUTABILITE

Suite à nos observations nous pouvons affirmer que les méthodes d'imputabilité de la pharmacovigilance et de la cosmétovigilance sont très similaires et que la méthode d'imputabilité de la cosmétovigilance est inspirée de celle de la pharmacovigilance.

Références bibliographiques

1. B. Bégau, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments*. *Thérapie*, 1981, 36, 65-70.
2. H. Albin, B. Bégau, A. Boisseau, J. Dangoumeau. *Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité*. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
3. J.C. Péré, B. Bégau, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie*. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
4. J. Dangoumeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments*. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
5. B. Bégau, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France*. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frélon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance*. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.

Figure 15 - Références bibliographique de la méthode d'imputabilité établie pour la cosmétovigilance par l'ANSM

Ces méthodes ont toutes deux été élaborées dans un objectif de normalisation et reproductibilité au niveau national et européen.

Nous avons pu voir que la méthode d'imputabilité utilisée en France, dite du Pr. Bégau, inclut un score intrinsèque et extrinsèque ce qui n'est pas le cas pour la cosmétovigilance qui ne prend en compte que le score intrinsèque.

Pour la cosmétovigilance, nous noterons que le critère chronologique ne s'établit pas avec un tableau. Le « *rechallenge* » ou nouvelle application du produit se voit dans la table de décision finale comme un déterminant du critère sémiologique et non chronologique. Nous observerons également que l'évaluation de la chronologie en cosmétovigilance ne prend pas en compte l'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt de l'utilisation du produit. Cela nous donnera plus d'informations sur le type d'effet indésirable que sur la chronologie.

Concernant l'évaluation du score sémiologique : là où la méthode pharmacovigilance prend en compte le rôle évocateur, les facteurs favorisants, la réalisation de tests spécifiques et la possibilité de diagnostics différentiels, la cosmétovigilance considère la symptomatologie évocatrice de l'effet indésirable, la réalisation d'examen complémentaires, et comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, la réexposition au produit. Il est cependant intéressant de noter qu'en cosmétovigilance, des diagnostics différentiels peuvent intervenir dans la détermination du score d'imputabilité mais ne sont pas directement lisibles dans le tableau. En effet, dans la méthode d'imputabilité cosmétique de l'ANSM, nous pouvons lire : « *Lorsque d'autres étiologies sont possibles pour expliquer un effet indésirable observé, celles-ci*

diminueraient la force du lien présumé entre le produit cosmétique concerné et l'effet indésirable en question, et par conséquent, l'imputabilité serait diminuée d'un niveau sans jamais atteindre le niveau « exclu ». »

3.5 LES EFFETS INDESIRABLES

Pour rappel, en pharmacovigilance, un effet indésirable est défini comme une « *réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle* ». Nous constatons que l'effet indésirable médicamenteux englobe un grand nombre de situations. Ce qui n'est pas le cas pour la cosmétovigilance où un effet indésirable est une « *réaction nocive pour la santé humaine imputable à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique* ». L'effet indésirable cosmétique généré par un mésusage n'est pas considéré. Les entreprises cosmétiques peuvent comptabiliser ces effets dans une optique d'épidémiologie et de détection des signaux.

En effet certains cosmétiques peuvent avoir plusieurs usages détournés ou non. Il convient d'établir avec les toxicologues des modalités d'application du produit afin d'éviter des situations de flou. Il existe beaucoup de détournement de produits cosmétiques, d'autant plus en vogue qu'ils sont mis en avant sur des réseaux sociaux et parfois même promulgués par les marques. Comme par exemple l'application d'un rouge à lèvres au niveau des joues ou des paupières, l'utilisation d'un parfum en guise de déodorant ou plus simplement une utilisation beaucoup plus fréquente du produit que celle recommandée sur l'emballage.

Dans les deux systèmes, un effet indésirable grave est un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès.

Les effets indésirables médicamenteux peuvent revêtir bien des formes et font l'objet d'une classification de l'OMS qui est révisée et enrichie avec l'évolution de nos connaissances. En revanche, ceux dus aux cosmétiques ne font pas l'objet d'une classification officielle. Nous pouvons penser que de par leur caractère principalement dermatologique, ils constituent déjà une catégorie. Cependant, ces effets indésirables sont de natures différentes et font l'objet de littérature bien particulière, notamment du journal *Contact Dermatitis* qui vise à promouvoir et à maintenir la communication entre les dermatologues, les médecins industriels, les allergologues ainsi que les chimistes et les chercheurs impliqués dans l'industrie et la production de biens de consommation.

3.6 SYNTHÈSE DES OBSERVATIONS

Cette comparaison des vigilances met en évidence plusieurs points :

- le système de pharmacovigilance est encadré plus finement au niveau législatif, notamment dû aux scandales sanitaires ;
- le parcours de la notification est différent, la pharmacovigilance bénéficie d'un échelon régional et la cosmétovigilance s'appuie beaucoup plus sur le privé ;
- dans les deux systèmes, un bon système de communication entre le niveau national et européen est établi ;
- les systèmes sont similaires mais celui concernant les cosmétiques est plus léger, de par la nature des produits à analyser ;
- les deux systèmes souffrent de sous-notifications et gagneraient à déployer des stratégies de communication avec les professionnels de santé et de pédagogie avec les patients/consommateurs.

4 DISCUSSION

Les vigilances sont des systèmes de veille sanitaire permanente qui ont pour objectifs le signalement, l'enregistrement, le traitement et l'investigation des événements indésirables liés à l'utilisation des médicaments et produits de santé. Elles comprennent également la traçabilité de ces produits et les réponses aux alertes sanitaires. Les vigilances sanitaires s'intègrent dans la démarche de sécurité sanitaire et de santé publique.

La gestion des risques est une conséquence directe de l'action des vigilances. Elle correspond aux actions préventives ou correctives qui permettent d'éviter la reproduction d'un événement indésirable et ainsi limitent ses effets sur la santé des patients. De plus elle est bénéfique à tous les acteurs du système : les patients et leur santé, les entreprises avec leur image de marque et leur portefeuille, les institutions et la performance du système de santé.

4.1 LA SOUS NOTIFICATION

Il est intéressant de nous pencher d'abord sur les essais cliniques pour comprendre pourquoi la vigilance représente un si grand intérêt. En effet, pendant les essais cliniques, qu'ils concernent les médicaments ou les produits cosmétiques, c'est la validation de l'effet clinique qui est recherchée et non la détection d'effets indésirables. Les essais cliniques médicamenteux de phase I, II et III comprennent quelques milliers de personnes, alors que pour les essais cliniques cosmétiques, ce sont en général, au plus, une cinquantaine de personnes qui sont impliquées. Or certains effets indésirables sont peu fréquents et ne peuvent pas être détectés du fait du nombre limité de personnes. Cette difficulté à observer et à analyser les effets indésirables dans les essais cliniques est aussi due au fait que les patients/consommateurs évoluent au sein de protocoles bien définis, sous surveillance. Ces conditions sont loin d'être les conditions réelles d'utilisation du médicament ou du produit cosmétique. D'autant qu'il existe des critères d'inclusions ou exclusions de certaines populations. En effet, certaines sont « à risque » et ne sont pas retenues pour ces études (insuffisants rénaux ou hépatiques, personnes âgées, femmes enceintes, enfants...). Enfin ces essais se déroulent sur un temps relativement court qui ne met pas forcément en évidence des effets indésirables qui se déclareraient sur une période plus longue.

La notification est, nous l'avons vu, la pierre angulaire d'un système de vigilance. Cependant, elle ne permet jamais une collecte exhaustive de l'ensemble des effets indésirables survenus. En effet, même si la déclaration d'un effet indésirable permet de renseigner les conditions d'exposition au médicament/produit cosmétique, elle ne prend pas en compte la taille de la population qui l'utilise. Le calcul des taux de prévalence et d'incidence du risque devient alors peu significatif. Connaissant ce problème de sous notification, ces taux permettant de détecter un signal sanitaire sont recalculés pour pouvoir mieux refléter la réalité et permettent ainsi d'être le plus réactif possible. Néanmoins, il s'agit de la seule méthode permettant de surveiller le médicament durant toute sa vie publique et reste donc le moyen essentiel de collecter les effets indésirables inconnus.

Donc le principal point faible de ces deux systèmes est la sous-notification. Elle peut avoir pour conséquence le retard dans la détection de signal ou encore la sous-estimation de l'ampleur d'un problème sanitaire. La détection d'un signal ne dépend pas uniquement du nombre de notifications mais aussi de la pertinence des rapports et de la qualité des données collectées. Nous pouvons constater que d'autres éléments peuvent jouer dans la sous-notification et méritent que nous nous y intéressions. Tout d'abord, certains professionnels de santé peuvent craindre que la notification d'un effet indésirable puisse être un indicateur négatif de leur compétence et que cela entraîne des répercussions légales. De plus, certains sont réticents à déclarer un cas car le lien de causalité entre l'évènement indésirable et le médicament ou produit cosmétique n'est pas manifeste. Cela est d'autant plus difficile à établir avec les produits cosmétiques qui font partie de la vie courante et qui sont utilisés quotidiennement.

De nouvelles mesures ont été appliquées au fil du temps, notamment en permettant au patient/consommateur de notifier un évènement indésirable. C'est le cas depuis 2011 pour la pharmacovigilance et depuis 2013 pour la cosmétovigilance.

Afin d'alléger les procédures de notification, le gouvernement a mis en place un portail de déclaration en ligne en 2017. La première évaluation du portail des signalements en juin 2018, soit 9 mois après la mise en place de l'outil, rapporte qu' « avec plus de 40 000 signalements, le portail remplit son rôle de facilitation des déclarations pour les usagers qui se sont rapidement approprié l'outil. Il permet la promotion de la démarche de signalement. Néanmoins, il est toujours peu connu et peu utilisé par les professionnels de santé. [...] Les institutionnels notent qu'il est très apprécié des particuliers ; ils évoquent un véritable élément de démocratie sanitaire. »⁵⁴. Nous pouvons constater que 46% des cas de pharmacovigilance sont issus du portail et parmi ces 46%, les usagers représentent 93% des déclarants. C'est sensiblement la même chose pour la cosmétovigilance où 40% des cas sont rapportés, et 82% proviennent des usagers. L'intégration des patients au sein du système de vigilance est donc réussie.

Vigilance	Nombre de signalements	Signalements Usagers	Signalements PS
Pharmacovigilance	32649	30503	2146
Addictovigilance	1078	997	81
Cosmétovigilance	92	75	17
Erreur médicamenteuse	129	0	129
Défaut qualité	104	0	104
Pharmacovigilance vétérinaire	8	2	6
Matérovigilance	2606	1769	837
Réactovigilance	168	114	54
Tatouvigilance	8	6	2
Toxicovigilance	283	257	26
Nutrivigilance	21	21	0
Phytopharmacovigilance	0	0	0
Biovigilance	1	0	1
AMP Vigilance	0	0	0
EIGS Volet 1	1556	1	1555
EIGS Volet 2	515	1	514
Signalement générique ARS	663	471	192
IAS	9	0	9
Incident de sécurité des SI	230	0	230
Total des signalements	40120	34217	5903

Tableau 7 - Nombre de signalement par vigilance

Le rapport sur l'évaluation du portail indique que les signalements des usagers sont très majoritairement concentrés sur des produits pour lesquels le patient a conscience de la possibilité de survenue d'effets indésirables, comme les médicaments alors que le nombre de signalements est très faible.⁵⁴

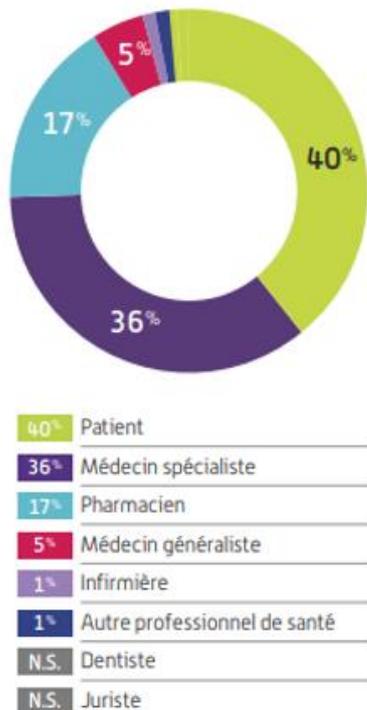


Figure 16 - Profil des déclarants des cas d'EI en pharmacovigilance en 2017. Source : rapport d'activité de l'ANSM 2017

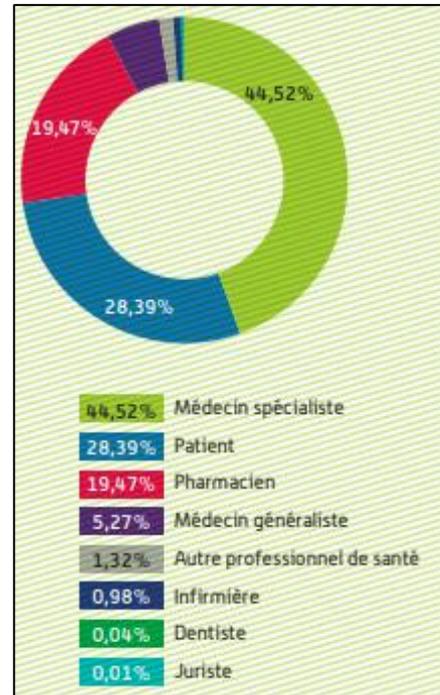


Figure 17 - Profil des déclarants de cas d'EI en pharmacovigilance en 2018. Source : Rapport d'activité de l'ANSM 2018

Nous pouvons observer qu'en 2017 et 2018, pour la pharmacovigilance, les parts des profils déclarant des effets indésirables restent les mêmes avec cependant un recul pour les patients qui déclarent à 40% en 2017 et 28,39% en 2018. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les patients ont plus déclaré en 2017 suite au changement de formule du Levothyrox®.

Ainsi l'ouverture du portail est bénéfique à l'inclusion du patient dans le système de vigilance. Il serait néanmoins bon de communiquer davantage pour qu'elle soit connue du grand public mais également des médecins. En effet, dans les rapports d'activité de l'ANSM de 2017 et 2018, nous observons que les médecins généralistes ne représentent que 5% des déclarations d'effet indésirable quand les médecins spécialistes sont à 36% en 2017 et 44,52% en 2018. Nous pouvons penser que les médecins généralistes manquent de pratique de signalement et qu'ils ne semblent pas non plus avoir connaissance de l'existence du portail ou alors ne l'utilisent guère.

Dans ces rapports d'activité, la cosmétovigilance n'est pas suffisamment analysée et ces profils de déclarants ne sont donc pas disponibles. Il existe cependant un bilan datant de 2010 (lorsque l'ANSM était encore l'AFSSAPS) qui met en avant le profil de déclarant :

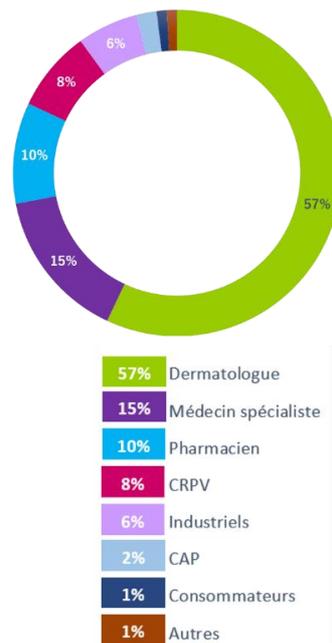


Figure 18 - Profil des déclarants en cosmétovigilance en 2010.
 Source : Bilan des effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS en 2010

Nous nous apercevons que ce sont surtout les dermatologues et les médecins spécialistes qui déclarent des effets indésirables. Cela semble tout à fait logique de par la nature de la spécialité (peau, allergies...). Contrairement aux chiffres que nous avons observés plus tôt, en 2010 les consommateurs sont seulement 1% à déclarer leurs effets indésirables. Nous ne pouvons que nous féliciter du chemin parcouru depuis et l'intégration actuelle du consommateur dans le circuit de déclaration.

La cosmétovigilance n'est pas un domaine très connu et cela se ressent dans le nombre de déclaration, le peu de communication et d'action mises en place par l'ANSM à son sujet. Ce qui nous amène à la partie suivante.

4.2 LA COSMETOVIGILANCE : UN SYSTEME SOUS-APPRECIÉ ?

Les produits cosmétiques sont utilisés quotidiennement : savon, gel douche, déodorant... Nous avons vu qu'ils ne doivent pas « nuire à la santé humaine dans les conditions normales d'utilisation ». Le rapport bénéfice/risque n'existe donc pas pour les produits cosmétiques. Cependant ils peuvent entraîner des effets indésirables. Généralement, ces effets ne sont pas rapportés car ce sont des effets modérés et passagers. De plus, peu de consommateurs savent qu'il existe un système de cosmétovigilance.

4.2.1 Le besoin d'un système performant

De par le nombre de produits utilisés, la croissance constante des produits cosmétiques dans l'ère du selfie et des réseaux sociaux ainsi que le développement des allergies, les cosmétiques nécessitent une surveillance accrue du marché. Selon le journal Les Echos « le nombre de consommateurs devrait augmenter de 40% d'ici 2030 pour atteindre 6,3 milliards d'acheteurs potentiels. »⁵⁵.

Cependant en l'absence d'AMM, le contrôle de sécurité du produit cosmétique avant mise sur le marché dépend entièrement de l'entreprise qui le fabrique. Ce contrôle est rendu de plus en plus difficile, notamment à cause de la disparition progressive de l'étude sur animal. D'autant que peu d'autres alternatives à l'étude sur animal existent et les contrôles sur l'homme peuvent poser des problèmes éthiques. Le règlement cosmétique impose la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques (en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste) ainsi que la liste des colorants, la liste des agents conservateurs et la liste des filtres ultra-violetes que peuvent contenir les produits cosmétiques. De plus, le règlement cosmétique prévoit que vingt-six substances allergènes soient déclarées dans la liste des ingrédients d'un cosmétique, dès qu'elles sont présentes à plus de 0,01 % dans les produits à rincer et à plus de 0,001 % dans les produits sans rinçage. Mais l'esprit d'innovation et l'ultra-compétitivité de ce milieu rendent immense le champ des possibles substances nouvelles et l'évaluation pertinente de l'innocuité se fait souvent des années après que la substance a été mise sur le marché.

C'est par exemple le cas du phénoxyéthanol, un conservateur, qui est venu remplacer en grande pompe les parabènes, une famille de conservateurs dont certains membres présentent un risque pour la santé humaine⁵⁶. Ce n'est qu'en 2019 que l'ANSM vient en restreindre l'usage après avoir mené « *depuis plusieurs années des investigations* » et « *demande de faire figurer sur l'étiquetage des produits cosmétiques dits "non rincés" contenant l'agent conservateur phénoxyéthanol qu'ils ne peuvent pas être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins* ». Cette substance fait toujours l'objet de débat, notamment de la part de la FEBEA et de la Commission européenne qui le considère sûr d'utilisation⁵⁷.

Nous pouvons constater que l'innocuité d'un ingrédient n'est souvent certaine qu'après une utilisation large et prolongée et n'est pas forcément mise en évidence lors des essais cliniques. En effet, ce sont les réactions cutanées qui seront les plus évidentes et les plus rapides à apparaître alors qu'a posteriori, certaines substances peuvent se révéler, à long terme, néfastes pour le corps humain. Ainsi, l'intérêt d'avoir un système de vigilance devient alors évident.

Comparé à l'utilisation quotidienne de cosmétiques, le nombre d'effets indésirables déclarés est dérisoire. Nous pouvons dire, que sur ce point, le système de cosmétovigilance n'est pas très performant. Il est nécessaire de trouver des outils pour renforcer, sécuriser et optimiser l'organisation actuelle de cette vigilance. La collecte des effets indésirables à la fois par l'ANSM et par les entreprises brouille la réalité. Nous avons précédemment vu que les consommateurs pouvaient demander à l'entreprise le nombre d'effets indésirables concernant un produit. L'entreprise en retour ne communiquait que ceux dont l'imputabilité était jugée « *Très vraisemblable* » ou « *Vraisemblable* ». Dans ce cas-là, pourquoi ne pas transmettre également les cas « *Très vraisemblable* » et « *Vraisemblable* » à l'ANSM et participer ainsi à la création d'un questionnaire unique ainsi qu'une base de données commune à toutes les entreprises cosmétiques ? Une piste que nous pourrions évoquer est le secret industriel qui prévaut actuellement. De plus quelle entreprise accepterait de dire que son produit provoque des effets indésirables quand il doit initialement « *ne pas nuire* » ? Cependant si un système de vigilance est efficace quand il agit dans un intérêt de santé

publique et de protection des consommateurs et non de l'entreprise. Rappelons que toutes les vigilances ont le même objectif « *assurer la sécurité du produit pour renforcer la sécurité des personnes* ». Ainsi le renforcement de la cosmétovigilance doit permettre d'améliorer la protection de la santé des consommateurs.

4.2.2 Communication mise en place par les entreprises

Nous avons précédemment observé que les entreprises étaient dans l'obligation de recueillir les effets indésirables et de déclarer les graves à l'ANSM et qu'elles pouvaient également communiquer le nombre d'effets indésirables graves et non graves d'imputabilité « *Très vraisemblable* » et « *Vraisemblable* » au consommateur si celui-ci en faisait la demande. La sécurité est une des dimensions majeures de la qualité des produits et correspond à une des attentes principales du consommateur. Lorsqu'un consommateur veut faire part d'une réaction à un fabricant, comment procède-t-il ? L'information est-elle communiquée clairement ? Il est en effet compliqué pour les entreprises de promouvoir la cosmétovigilance car cela serait l'aveu qu'un de leurs produits peut provoquer une réaction. Est-ce que les entreprises sont transparentes dans l'accès à l'information concernant les produits cosmétiques ? Nous allons analyser le discours de quelques marques : celle du groupe L'Oréal avec ses marques L'Oréal Paris (grande distribution), Yves Saint Laurent Beauté (Luxe), celle d'Yves Rocher (grande distribution) et celle du groupe Pierre Fabre et de sa marque Avène (dermo-cosmétiques).

Prenons tout d'abord l'exemple de L'Oréal, leader mondial des produits cosmétiques et ses marques L'Oréal Paris et Yves Saint Laurent Beauté. Nous trouvons bien un article sur la cosmétovigilance et la sécurité d'emploi des produits en effectuant la recherche « *L'Oréal cosmétovigilance* » sur le moteur de recherche Google. Celle-ci nous emmène sur un site annexe de L'Oréal qui consacre un unique paragraphe à la cosmétovigilance (<https://au-coeur-de-nos-produits.loreal.fr/notre-demarche/la-securite-de-nos-produits-notre-priorite-absolue>). Lorsque qu'on cherche le terme « cosmétovigilance » dans le moteur de recherche du site L'Oréal, nous n'aboutissons à aucun résultat.

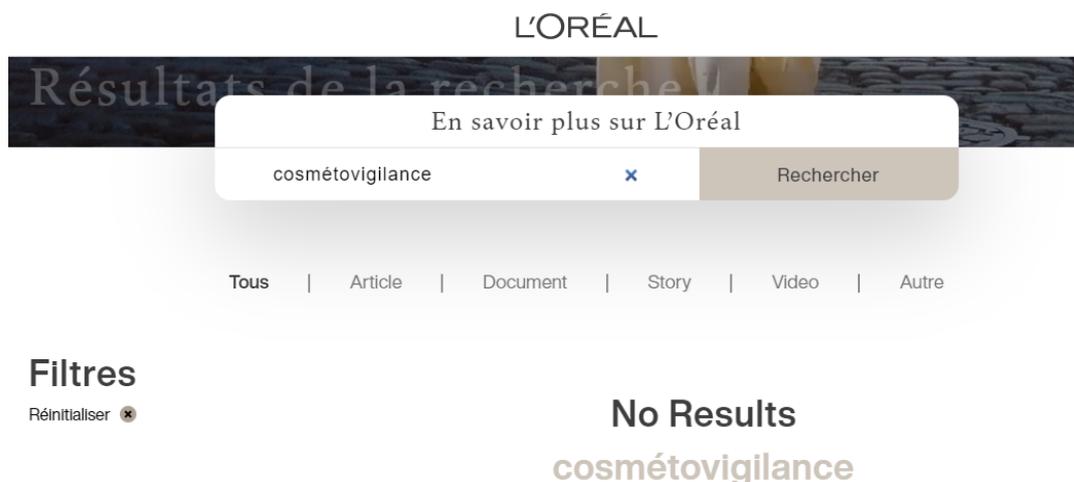


Figure 19 - Recherche du mot cosmétovigilance dans le moteur de recherche du site L'Oréal

Mais qu'est-il pour ces deux marques ? Sur leurs sites respectifs, aucune information n'est trouvée sur la possibilité de déclaration d'une réaction. Les formulaires à adresser au service client que nous trouvons, comportent les mêmes objets de demande :

Figure 18 - Objets de demande du service consommateur Yves Saint Laurent Beauté

Figure 19 - Objets de demande du service consommateur L'Oréal Paris

Nous pouvons constater que la communication sur les réactions indésirables ou les conduites à tenir en cas d'effets indésirables répondent absentes à l'appel.

Maintenant intéressons-nous à Yves Rocher. Celui-ci a été élu site de e-commerce de l'année 2019 par les internautes. Que propose-t-il en matière de communication sur les effets indésirables ? En effectuant la recherche « Yves Rocher cosmétovigilance » dans le moteur de recherche Google, nous trouvons un article qui évoque cette fois-ci les contrôles dermatologiques (<https://www.yves-rocher.fr/actbeautiful/fr/fr/teste-sous-contrôle-dermatologique>) et dans lequel est mentionné la cosmétovigilance. Nous n'obtenons rien non plus lorsque nous tapons « cosmétovigilance » dans le moteur de recherche du site.

Figure 20 - Recherche du mot « cosmétovigilance » dans le moteur de recherche du site Yves Rocher

Enfin leur service consommateur propose également des formulaires mais aucun ne mentionne « *réaction indésirable* » ou « *cosmétovigilance* ».



The image shows a screenshot of a web form's dropdown menu. At the top, it says "- Sélectionner un sujet -". Below this, there are several categories with their respective options:

- MA COMMANDE**
 - Suivi de ma commande
 - Modification de ma commande
 - Réclamation / remarque sur ma commande
 - Question sur le paiement de ma commande
- MON COMPTE**
 - Changement d'adresse postale ou e-mail
 - Abonnement / Désabonnement newsletter
 - Ajout de ma carte de fidélité sur le site Internet
- LES PRODUITS & CONSEILS YVES ROCHER**
 - Recevoir le catalogue Yves Rocher
 - Conseils beauté
 - Demande d'informations sur un produit
- DIVERS**
 - Autres questions

Figure 21 - Objets de demande du service consommateur Yves Rocher

Vers qui le consommateur doit-il se tourner pour déclarer sa réaction ? Bien sûr que le consommateur sera dirigé vers le service adéquat s'il mentionne sa réaction dans un commentaire. Nous observons cependant une certaine opacité qui nuit au fonctionnement du système de vigilance. De plus, si l'information n'est pas sur le site, le consommateur pourra s'en plaindre sur les réseaux sociaux, ce qui renverra une mauvaise image de marque. Alors que la vigilance est également là pour protéger l'image de marque, c'est un outil d'amélioration avec qui les entreprises doivent travailler. Nous pourrions de surcroît ajouter que les réseaux sociaux des marques sont gérés par des modérateurs ou Community manager. Ceux-ci ont la possibilité de supprimer des commentaires. Imaginons que les commentaires concernant les réactions soient supprimés ? Qu'advient-il de la transparence revendiquée par les marques ?

Pour finir, examinons le groupe Pierre Fabre qui possède le plus vieux service de cosmétovigilance du domaine privé. Pareil que précédemment, une recherche avec les termes « *Pierre Fabre cosmétovigilance* » est faite. Cette recherche nous renvoie à un article du site internet principal de Pierre Fabre qui est axé sur le développement du produit dont un paragraphe est consacré à la cosmétovigilance (<https://www.pierre-fabre.com/fr/notre-groupe/nos-engagements/developper-des-produits-surs/une-charte-de-developpement-dermo>). Maintenant, si nous effectuons la recherche du mot « *cosmétovigilance* » au sein même de ce site internet, on ne trouve aucun résultat.



Figure 22 - Recherche du mot « cosmétovigilance » dans le moteur de recherche du site Pierre Fabre

Mais, lorsque qu'on cherche à contacter le service consommateur d'une de leur marque cosmétique, Avène, cette fois-ci les termes « *effet indésirable* » apparaissent ! Nous pouvons nous interroger si cela est dû au fait que Pierre Fabre est également un groupe pharmaceutique et qui connaît donc déjà les intérêts d'avoir un système de vigilance.

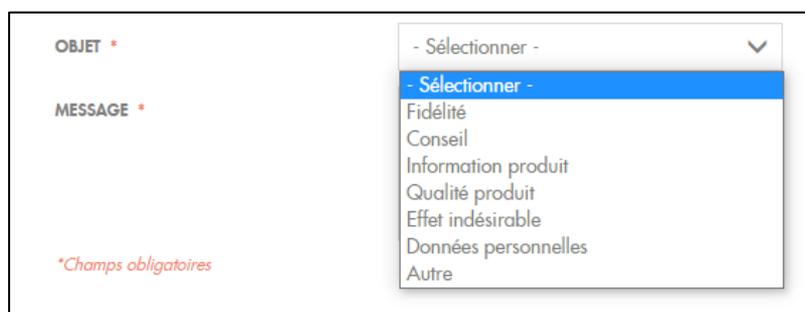


Figure 23 - Objets de demande du service consommateur Avène

Nous terminerons par dire qu'en plus d'avoir des modes de communication différents qui rendent difficiles l'accès à l'informations sur les effets indésirables et donc peu orientés vers la sécurité du patient, chaque entreprise possède son propre questionnaire et sa propre base de données. La vigilance peine à faire sa place dans le privé, elle est souvent sous-traitée chez des entreprises qui en ont l'expertise mais ne fait pas pleinement partie du dialogue lors du développement du produit. De plus, les questionnaires envoyés aux consommateurs sont encore majoritairement sous forme postale. La digitalisation des questionnaires est une vraie problématique qui gagnerait à être travaillée notamment pour l'allègement du système qui peut sembler lourd. Il serait intéressant d'y travailler avec l'ANSM dans l'optique d'avoir une base de données commune et ainsi un réel retour sur l'emploi et les effets indésirables des produits cosmétiques.

4.2.3 Quelles pistes pour l'avenir ?

L'ANSM publie chaque année des bulletins de vigilance qui sont bulletins d'informations relatifs aux différentes vigilances gérées par l'Agence. Sur le site de l'ANSM, nous noterons qu'il n'y en a plus aucun de disponible depuis 2017. Si nous analysons ces bulletins un peu plus en profondeur nous pouvons constater que le dernier qui fait mention de cosmétovigilance est le bulletin n° 69 datant du 15/04/2016. Or, à l'occasion d'un compte-rendu de séance d'un groupe de travail de l'ANSM datant du 23 mars 2015 et concernant les « *Recommandations de bon usage des produits cosmétiques et Cosmétovigilance* » il a été annoncé que les bilans de cosmétovigilance 2012, 2013 et 2014 seraient disponibles sur le site internet de l'ANSM à l'été 2015 et que la fréquence de ces bilans sera annuelle. A l'heure actuelle, n'est disponible que le bilan des effets indésirables déclarés en 2010 à l'Afssaps. Dans les rapports d'activités des années suivantes, nous trouvons seulement des données sur le nombre d'effets indésirables déclarés et la proportion d'effets indésirables graves. Cela est assez dommageable dans la mesure où le bilan publié de 2010 a permis d'avoir beaucoup d'informations sur la nature des réactions, le profil des déclarants, les mesures correctrices prises en regard de ces effets indésirables.

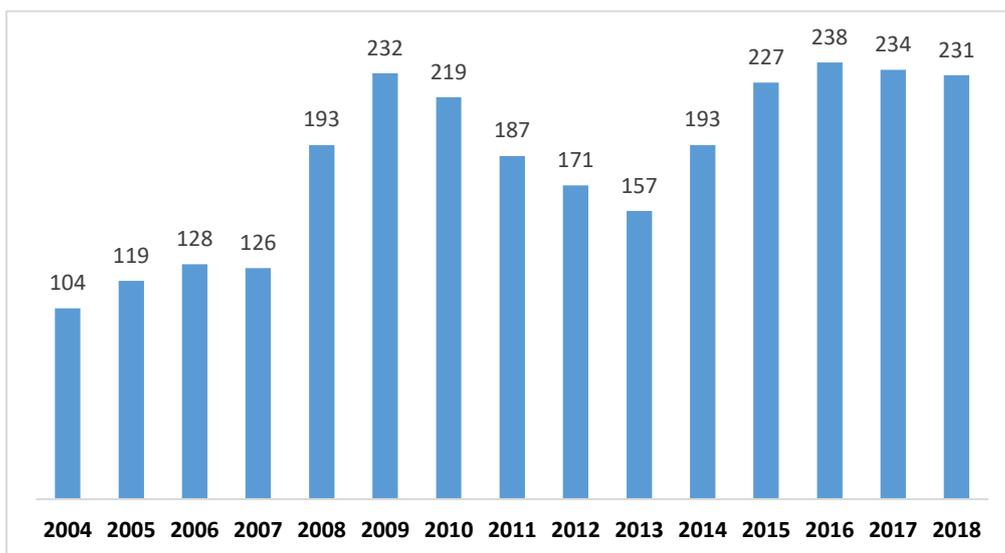


Figure 24 - Nombre d'effets indésirables déclarés à l'ANSM depuis la création du système de cosmétovigilance

Le nombre d'effets indésirables a certes, augmenté depuis 2004 et la création du système de cosmétovigilance mais la hausse n'est pas flagrante. Nous pouvons penser que la hausse des cas, qui a eu lieu en 2009, est due au règlement cosmétique et qu'il y a eu plus de communication à ce sujet. Nous pouvons également évoquer la même raison en 2013 avec l'entrée en vigueur dudit règlement. Le nombre d'effets indésirables déclarés a l'air de se stabiliser, cependant ce n'est pas suffisant. Combien d'articles web mentionnent des allergies cutanées dues à des cosmétiques ? Elles sont majoritairement solvables à la maison et les consommateurs n'ont pas le réflexe ou la connaissance de déclarer cela comme un effet indésirable. En dehors de l'annuel rapport d'activité sur le nombre de déclarations, la cosmétovigilance peine à avancer.

L'ANSM et la DGCCRF sont responsables de la surveillance des produits cosmétiques.

Cependant, en 2013, un rapport de l'assemblée nationale porté par Olivier Véran a suggéré qu'il pourrait en être autrement.

Un rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé dont une partie porte sur les cosmétiques et la cosmétovigilance a été enregistré le 11 décembre 2013 à l'Assemblée Nationale

En substance, ce rapport⁵⁸ s'interroge sur la question du transfert de la cosmétovigilance à l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Jean-Yves Grall, alors directeur général de la santé, indique dans un rapport de mission datant de juillet 2013 sur la « *Réorganisation des vigilances sanitaires* », qu'au sein du périmètre de surveillance de l'ANSM coexistent des vigilances qu'il nommera majeures (pharmacovigilance, hémovigilance, matériovigilance) et des vigilances dont l'activité et l'enjeu de sécurité sanitaire sont plus marginaux (cosmétovigilance, produits de tatouage,...) » en se basant sur le nombre de cas déclarés à l'ANSM. Celle-ci contrôle aux environs de 200 produits cosmétiques chaque année. Ce rapport rappelle également que la majeure partie des missions de l'ANSM sont liées à une évaluation du rapport risques/bénéfices des produits de santé. Il est donc constaté que cette approche est inopérante en matière de produits cosmétiques car ceux-ci sont « *sans effet bénéfique pour la santé* ». Les contrôles effectués par l'ANSM consistent généralement à vérifier des concentrations de substances. Il est proposé de transférer la cosmétovigilance vers l'ANSES car celle-ci est habilitée à proposer aux pouvoirs publics « *toute mesure visant à préserver la santé publique et participe aux travaux des instances européennes et internationales sur les thématiques qui la concernent* ». Il apparaît que certaines missions exercées par l'ANSES se rapprochent de la cosmétovigilance, notamment la nutrivigilance relative aux compléments alimentaires.

Ce rapport date de 2013 et la situation est restée la même depuis. Concernant ce sujet, nous pouvons pointer du doigt une certaine inertie de la part des instances en charge. Nous nous devons de rappeler que ce n'est pas parce qu'il y a peu de retour d'effets indésirables à l'ANSM qu'il n'y a pas de retour ailleurs : selon la taille des entreprises, celles-ci peuvent recueillir jusqu'à plusieurs milliers de cas par an, ce qui est beaucoup moins anodin que les 200 récoltés par l'ANSM. Certes les cosmétiques ne sont pas évalués avec une balance bénéfique/risque mais de là à dire qu'ils sont sans effet bénéfique pour la santé, c'est méconnaître son sujet. Avez-vous déjà passé plusieurs jours sans vous savonner ? Vous laver les dents ? Les cosmétiques sont très souvent associés au paraître et à ce qu'on projette comme image dans la société. Cependant nous oublions très souvent la dimension « *hygiène* » de ces produits qui nous servent tous les jours. Et rappelons également que le risque zéro n'existe pas. Un produit cosmétique peut provoquer une réaction mais ça ne veut pas forcément dire qu'il est directement responsable d'une réaction. La personne était déjà peut-être sensibilisée au préalable. D'où l'importance de consolider le système de cosmétovigilance et de communiquer davantage sur celui-ci et de montrer que l'enjeu de sécurité sanitaire n'est pas marginal.

4.3 VERS D'AUTRES FORMES DE COSMETIQUES

Les consommateurs signalent des effets indésirables très majoritairement pour des produits dont ils ont conscience de la possibilité de survenue d'effets indésirables, comme les médicaments ou les dispositifs médicaux. Ainsi en cosmétovigilance ces signalements sont moindres. Cependant les pistes se brouillent avec l'apparition des produits qualifiés de « frontières ». En effet de par leur fonction ou leur présentation, ceux-ci peuvent parfois se trouver aux limites de plusieurs catégories : biocide, dispositif médical ou même médicament. De ce fait ils répondent de plusieurs réglementations. Auparavant quand un produit avait un statut, il ne pouvait pas en avoir un autre. Mais depuis la fin de l'année 2013 ce n'est plus le cas. La Commission européenne a publié une note d'orientation sur les frontières entre les réglementations sur les cosmétiques et les biocides qui permet à un produit d'avoir deux statuts. Un produit peut alors être à la fois cosmétique et biocide (exemple : crème solaire anti moustique). Et donc devoir tenir compte des deux réglementations.

Une nouvelle tendance vient également compliquer les choses : les cosméceutiques. Il s'agit de produit cosmétique qui se situe entre la cosmétique traditionnelle, la dermo-cosmétique et le médicament. D'après la réglementation, il s'agit de soins cosmétiques mais qui présentent des concentrations d'actifs plus élevées que les produits conventionnels et nécessitent l'accompagnement du médecin pour les utiliser. Ce nouveau marché suit la tendance générale de la médecine et de la chirurgie esthétique. C'est actuellement une des tendances porteuses du marché des soins. Il suscite l'intérêt des fonds d'investissement et des grands groupes cosmétiques. Nous pouvons nous demander jusqu'où iront ces évolutions ? Quelle sera la place des cosmétiques dans le futur ? Comment évoluera le système de cosmétovigilance ? Avec l'intérêt croissant des nouvelles générations pour ce secteur, il est de plus en plus nécessaire de garantir la sécurité des produits une fois sur le marché.

CONCLUSION

L'histoire a montré que les vigilances se sont construites à la suite de nombreuses affaires sanitaires. C'est un milieu en constante évolution qui a encore besoin d'être consolidé. Notre état des lieux nous a permis de comprendre la structuration et l'organisation de la pharmacovigilance ainsi que de la cosmétovigilance aujourd'hui. La pharmacovigilance bénéficie d'une réglementation très stricte au niveau européen et national ainsi que des bonnes pratiques de pharmacovigilance, récemment revue au niveau national. La cosmétovigilance, qui a pour modèle la pharmacovigilance, est bien définie au niveau européen et retranscrite au niveau national. Cependant, nous observons une certaine étanchéité entre les instances publiques et les fabricants ce qui ralentit la progression de ce système.

Ces deux vigilances souffrent d'un problème commun : la sous-notification. C'est encore plus le cas pour la cosmétovigilance car les consommateurs n'ont pas conscience de la possibilité de survenue d'un effet indésirable. Pour les deux systèmes l'accent est mis sur le développement d'une communication à la fois dirigée vers les professionnels de santé et vers les utilisateurs. La création en 2017 d'un portail de déclaration en ligne est une solution possible à ce problème, il conviendrait d'éduquer davantage les déclarants à son sujet.

La cosmétovigilance de par la nature des produits qu'elle encadre se retrouve dans deux cadres : la santé et les biens de consommation de la vie courante. De plus c'est le fabricant qui s'assure de l'innocuité de ses produits ainsi que de leur surveillance. La communication avec l'ANSM ne se fait que dans le cas d'effets indésirables graves ce qui ne reflète pas la réalité du terrain et emmène les instances gouvernementales à considérer la cosmétovigilance comme une activité marginale. Une proposition de changement de tutelle a été faite en 2013, lorsqu'il a été proposé de confier la cosmétovigilance à l'ANSES. Mais rien n'a été fait depuis ce qui laisse à penser que le développement que ce système mérite n'est pas pour aujourd'hui.

Le domaine des cosmétiques est un milieu à forte croissance, qui évolue très rapidement et est quête d'innovation permanente. Nous voyons apparaître de nouveaux produits qui se rapprochent de plus en plus du médicament et du dispositif médical. La surveillance des produits cosmétiques a besoin d'évoluer, de s'améliorer afin d'optimiser, sécuriser et renforcer la sécurité d'emploi des produits et donc des consommateurs.

ANNEXES

Annexe 1 - Formulaire de déclaration par le patient d'évènement indésirable liés aux médicaments



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÈNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'évènement indésirable Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids _____ kg Taille _____ m Date de Naissance _____ Ou Age au moment de l'effet _____ ans Antécédents du patient	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'évènement indésirable) Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : <input type="checkbox"/> par le nouveau né directement <input type="checkbox"/> par la mère pendant l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du _____ (mestre(s)) <small>si disponible, indiquer la date des derniers règles</small> <input type="checkbox"/> par le père	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'évènement indésirable Nom _____ Prénom _____ E-mail _____ Téléphone _____ Adresse _____ Code postal _____ Commune _____ Qualification _____
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1		rectale				
2		rectale				
3		rectale				
4		rectale				
5		rectale				
6		rectale				

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

Évènement indésirable Date de survenue _____ Jour mois année _____ Durée de l'effet _____ ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles, lesquelles _____ <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) : NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Préciser : _____
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
 - il y a eu disparition de l'événement après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
 - un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
 - d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment
- Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Annexe 2 - Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**

N° 10011*07

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour [] mois [] année []</p> <p>Ou Age [] ans</p>	<p>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> directement</p> <p><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p><small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p><small>Jour mois année</small></p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

ANNEXE I

RAPPORT SUR LA SÉCURITÉ DU PRODUIT COSMÉTIQUE

Le rapport sur la sécurité du produit cosmétique comporte, au minimum, les éléments suivants:

PARTIE A – Informations sur la sécurité du produit cosmétique

1. Formule quantitative et qualitative du produit cosmétique

Formule qualitative et quantitative du produit cosmétique, y compris l'identité chimique des substances (nom chimique, INCI, CAS, EINECS/ELINCS, lorsque cela est possible) et leur fonction prévue. Dans le cas des compositions parfumantes et aromatiques, description du nom et du numéro de code de la formule et de l'identité du fournisseur.

2. Caractéristiques physiques/chimiques et stabilité du produit cosmétique

Caractéristiques physiques et chimiques des substances ou des mélanges, ainsi que du produit cosmétique.

Stabilité des produits cosmétiques dans des conditions de stockage raisonnablement prévisibles.

3. Qualité microbiologique

Spécifications microbiologiques de la substance ou du mélange et du produit cosmétique. Une attention particulière est accordée aux produits cosmétiques utilisés sur le contour des yeux, sur les muqueuses en général, sur une peau lésée, chez les enfants de moins de trois ans, chez les personnes âgées et chez les personnes au système immunitaire fragilisé.

Résultats du challenge test pour la conservation.

4. Impuretés, traces, informations concernant le matériau d'emballage

Pureté des substances et des mélanges.

En cas de présence de substances interdites sous forme de traces, éléments prouvant qu'elle est techniquement inévitable.

Caractéristiques pertinentes du matériau d'emballage, notamment sa pureté et sa stabilité.

5. Utilisation normale et raisonnablement prévisible

Utilisation normale et raisonnablement prévisible du produit. Le raisonnement est justifié en particulier à la lumière des avertissements et autres explications figurant dans l'étiquetage du produit.

6. Exposition au produit cosmétique

Données relatives à l'exposition au produit cosmétique compte tenu des observations faites au point 5 en ce qui concerne:

- 1) le ou les sites d'application;
- 2) la ou les zones d'application;
- 3) la quantité de produit appliquée;
- 4) la durée et la fréquence d'utilisation;
- 5) la ou les voies d'exposition normales ou raisonnablement prévisibles;
- 6) la ou les populations visées (ou exposées). Il convient de tenir compte également de l'exposition potentielle d'une population spécifique.

Le calcul de l'exposition prend aussi en considération les effets toxicologiques à envisager (il peut, par exemple, être nécessaire de calculer l'exposition par unité de surface de peau ou par unité de poids corporel). La possibilité d'une exposition secondaire par des voies autres que celles résultant d'une application directe devrait également être prise en compte (par exemple, inhalation involontaire de sprays, ingestion involontaire de produits pour les lèvres).

Une attention particulière est accordée à toute incidence possible sur l'exposition due à la taille des particules.

7. Exposition aux substances

Données relatives à l'exposition aux substances contenues dans le produit cosmétique pour les effets toxicologiques appropriés compte tenu des informations figurant au point 6.

8. Profil toxicologique des substances

Sans préjudice de l'article 18, profil toxicologique de la substance contenue dans le produit cosmétique pour tous les effets toxicologiques pertinents. Un accent particulier est mis sur l'évaluation de la toxicité locale (irritation de la peau et des yeux), de la sensibilisation cutanée et, en cas d'absorption UV, de la toxicité photo-induite.

Toutes les voies d'absorption toxicologiques importantes sont examinées ainsi que les effets systémiques, et la marge de sécurité basée sur une NOAEL (no observed adverse effects level - dose sans effet néfaste observé) est calculée. L'absence de ces considérations est dûment justifiée.

Une attention particulière est accordée à toute incidence possible sur le profil toxicologique résultant:

- de la taille des particules, y compris les nanomatériaux,
- des impuretés des substances et des matières premières utilisées, et
- de l'interaction des substances.

Toute utilisation d'une approche par références croisées est dûment étayée et justifiée.

La source des informations est clairement indiquée.

9. Effets indésirables et effets indésirables graves

Toutes les données disponibles sur les effets indésirables et les effets indésirables graves pour le produit cosmétique ou, le cas échéant, pour d'autres produits cosmétiques. Ceci inclut des données statistiques.

10. Informations sur le produit cosmétique

Autres informations pertinentes, par exemple études existantes chez des volontaires humains, ou résultats dûment confirmés et justifiés d'évaluations de risques qui ont été réalisées dans d'autres domaines pertinents.

PARTIE B – Évaluation de la sécurité du produit cosmétique

1. Conclusion de l'évaluation

Indication relative à la sécurité du produit cosmétique au regard de l'article 3.

2. Avertissements et instructions d'utilisation figurant sur l'étiquette

Indication de la nécessité de faire figurer sur l'étiquette des avertissements particuliers et les instructions d'utilisation conformément à l'article 19, paragraphe 1, point d).

3. Raisonnement

Explication du raisonnement scientifique aboutissant à la conclusion de l'évaluation indiquée au point 1 et aux informations prévues au point 2. Cette explication repose sur les descriptions visées à la partie A. Le cas échéant, des marges de sécurité sont évaluées et analysées.

Elle comprend, entre autres, une évaluation spécifique des produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de trois ans et des produits cosmétiques destinés exclusivement à l'hygiène intime externe.

Il convient d'évaluer les interactions éventuelles des substances contenues dans le produit cosmétique.

La prise en compte ou non des différents profils toxicologiques est dûment justifiée.

Les incidences de la stabilité sur la sécurité du produit cosmétique sont dûment examinées.

4. Références de la personne chargée de l'évaluation et approbation de la partie B

Nom et adresse de la personne chargée de l'évaluation de la sécurité.

Preuve de qualification de la personne chargée de l'évaluation de la sécurité.

Date et signature de la personne chargée de l'évaluation de la sécurité.

—

Annexe 4 - Fiche de déclaration d'effet indésirable suite à l'utilisation d'un produit cosmétique



Cette fiche est à faxer dans les plus brefs délais au 01 55 87 42 60 ou à renvoyer à l'adresse en bas de page ou par courriel à cosmetovigilance@ansm.sante.fr

FICHE DE DECLARATION D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) SUITE A L'UTILISATION D'UN PRODUIT COSMÉTIQUE

Merci de conserver au moins 3 mois le ou les produit(s) cosmétique(s) concerné(s) par l'effet indésirable constaté.

<p>Notificateur : médecin, pharmacien, dentiste, autres *</p> <p>Nom : Adresse :</p> <p>Téléphone : / / / / / Télécopie : / / / / / Mel : Date d'établissement de la fiche : / / / /</p>	<p>Utilisateur :</p> <p>Nom (3 premières lettres) : / / / Prénom : Date de naissance : : / / / / /</p> <p>Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/></p> <p>Grossesse en cours : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Profession :</p>
<p>Produit : N° Lot :</p> <p>Nom complet :</p> <p>Société /marque : Usage /fonction du produit : Lieu d'achat :</p>	<p>Exposition particulière au produit :</p> <p>Usage professionnel : OUI <input type="checkbox"/> Mésusage : OUI <input type="checkbox"/></p> <p>Localisation de l'effet indésirable :</p> <p>Sur la zone d'application du produit : Oui <input type="checkbox"/> Réaction à distance de la zone d'application : Oui <input type="checkbox"/></p>
<p>Utilisation</p> <p>Date de 1^{ère} utilisation du produit : Rythme d'utilisation (par jour / par semaine / par mois) : Date de survenue de l'effet indésirable : / / / /</p>	<p><input type="checkbox"/> peau zone(s) corporelle (s) concernée(s) :</p> <p><input type="checkbox"/> ongles <input type="checkbox"/> cheveux <input type="checkbox"/> dents <input type="checkbox"/> yeux</p> <p><input type="checkbox"/> muqueuses : oculaire *; auriculaire *; nasale *; buccale *; pharyngée *; pulmonaire *; génitale*; anale *</p>
<p>Conséquences de l'effet indésirable :</p> <p><input type="checkbox"/> Consultation pharmacien <input type="checkbox"/> Consultation médecin <input type="checkbox"/> Consultation dentiste <input type="checkbox"/> Gêne sociale (préciser) : <input type="checkbox"/> Arrêt de travail <input type="checkbox"/> Intervention médicale urgente (préciser) :</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation <input type="checkbox"/> Séquelles, invalidité ou incapacité <input type="checkbox"/> Autres (préciser) :</p>	<p>Signes d'accompagnement :</p> <p><input type="checkbox"/> respiratoires <input type="checkbox"/> digestifs</p> <p><input type="checkbox"/> généraux <input type="checkbox"/> neurologiques</p> <p>Si autre chose , préciser :</p>
<p>Description et délai de survenue de l'effet indésirable :</p>	

* entourer la bonne réponse

Diagnostic porté par le médecin ou le dentiste, le cas échéant :

Département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage, 143/147 Bd A. France, F-93285 Saint Denis cedex
Tél 01 55 87 42 59 - Fax 01 55 87 42 60

Nom utilisateur (3 premières lettres) :

PARTIE A REMPLIR PAR LE PROFESSIONNEL AYANT CONSTATE L'EFFET INDESIRABLE

Antécédents de la personne concernée par l'effet indésirable :

- Allergiques** (préciser)
 confirmation par des tests (préciser) :
- Pathologies cutanées** (préciser) :
- Pathologies autres** (préciser) :

Evolution de la réaction indésirable :

Résolution spontanée à l'arrêt des applications : Oui Non
si oui dans quel délai ?

Mise en œuvre d'un traitement symptomatique ? : Oui Non
si oui, lequel

Produits associés éventuels : (autres produits cosmétiques, médicaments, compléments alimentaires,...) :
préciser les dénominations commerciales

Enquête allergologique :

Test(s) sur le ou les produits finis concernés par la réaction indésirable :

Produit(s) testé(s)	Méthode(s) utilisée(s)	Délai de lecture	Résultats	Commentaires

Test(s) sur les ingrédients ou allergènes suspectés :

Allergène(s)	Méthode(s) utilisée(s)	Délai de lecture	Résultats	Commentaires

Test de réintroduction :

Le produit a-t-il été appliqué à nouveau : Oui Non
Si oui, l'événement indésirable a-t-il récidivé : Oui Non

Conclusions :

Y-a-t-il, selon vous, un lien de causalité entre l'effet constaté et le produit cosmétique concerné :
Oui Non Peut être

Autre(s) cause(s) possible (s) :

Commentaires :

Other:

9) Relevant underlying conditions

Yes No Unknown *If yes, specify :*
 Relevant treatment(s):

Additional concurrent use of other products (drugs, food supplements, ...):

10) Relevant medical information / history

Allergic diseases, specify: *If tests previously performed, specify the type and results:*

Cutaneous diseases, specify:

Other relevant underlying disease(s):

Skin specificities including phototype:

Others (*example: specific climatic conditions or specific exposure*):

11) Case management

a) Treatment(s) of SUE

Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration

b) Other measure(s):
Duration / complementary details:

c) Seriousness of undesirable effect

c-1) Functional incapacity (*if applicable*)
Description:

If temporary, specify the duration: Medical certificate available
 Expert evaluation available
 Corrective treatment of the functional incapacity:

c-2) Disability (*if applicable*), specify the %:
Description:

Expert evaluation available Medical certificate available

c-3) Hospitalization (*if applicable*):
Duration of hospitalization: Hospital name and address:
Corrective treatment received during the hospitalization:

Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration

Treatment /measure taken after hospitalization:

c-4) Congenital anomalies (*if applicable*) :

Detected during pregnancy Expert evaluation available
 Detected after delivery

c-5) Immediate vital risk (*if applicable*):
Treatment and specific measures:

c-6) Death (*if applicable*):
Date: dd/mm/yyyy Diagnosis: Medical certificate available

12) Complementary investigations			
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <i>If yes, specify :</i>			
<input type="checkbox"/> Allergic testing :			
<input type="checkbox"/> Skin test(s) performed with the suspected cosmetic product(s) :			
Product(s) tested	Method(s) used	Readings on	Results
<input type="checkbox"/> Skin test(s) performed with the substances (<i>if available, attach the complete results to this form</i>)			
<input type="checkbox"/> Other results of allergic testing:			
<input type="checkbox"/> Other additional investigation(s) (<i>specify, including results</i>):			
13) Summary from Responsible Person or Distributor			
a) Narrative			
b) Follow-up			
Specify Competent Authority case identification number (if available):			
c) Causality assessment			
<input type="checkbox"/> Very likely <input type="checkbox"/> Likely <input type="checkbox"/> Not clearly attributable <input type="checkbox"/> Unlikely <input type="checkbox"/> Excluded <input type="checkbox"/> Unassessable			
d) Management			
Has this SUE already been submitted to a Competent Authority?: <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown If yes, to which Competent Authority was it reported? :			
e) Corrective actions			
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <i>If yes, specify :</i>			
f) Comments			

**SUE FORM B: TRANSMISSION OF SUE BY COMPETENT AUTHORITY
TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

version : 1.0

1) Case report	
Competent Authority Case Identification Number:	<input type="text"/>
Type of the report:	<input checked="" type="radio"/> Initial <input type="radio"/> Follow-up <input type="radio"/> Final
Date received by Competent Authority (DD/MM/YYYY)	<input type="text"/>
Sending date to responsible person and other Competent Authorities: (DD/MM/YYYY)	<input type="text"/>
2) Competent Authority	
Member State:	<input type="text"/>
Competent Authority name:	<input type="text"/>
Address and local contact details:	<input type="text"/>
3) Suspected product	
Full name of suspected product	<input type="text"/>
Company:	<input type="text"/>
Notification number:	<input type="text"/>
4) Competent Authority summary	
a) Narrative	
<input type="text"/>	
b) Follow-up	
<input type="text"/>	
c) Responsible person causality assessment	
<input checked="" type="radio"/> Very likely <input type="radio"/> Likely <input type="radio"/> Not clearly attributable <input type="radio"/> Unlikely <input type="radio"/> Excluded <input type="radio"/> Unassessable	
d) Competent Authority causality assessment (if appropriate)	
<input checked="" type="radio"/> Very likely <input type="radio"/> Likely <input type="radio"/> Not clearly attributable <input type="radio"/> Unlikely <input type="radio"/> Excluded <input type="radio"/> Unassessable	
e) Corrective actions	
<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	

**SUE FORM B: TRANSMISSION OF SUE BY COMPETENT AUTHORITY
TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

f) Comments

5) Attachments

Form A should be attached. Other documents can be added.

IMPORTANT :

- 1) The more files you attach, the longer it takes to upload them .
- 2) This attachment files should have one of the format listed here : [zip](#), [jpg](#), [jpeg](#), [tiff](#), [tif](#), [xls](#), [doc](#), [bmp](#), [pna](#).
- 3) The total file size of the attached files should not exceed 2 500Kb (+- 2.5 Mb). You will receive a message while attaching when you try to load too much.
- 4) IT CAN TAKE **SEVERAL MINUTES TO UPLOAD** ALL THE ATTACHED FILES. Don't interrupt the uploading by closing the pdf and wait until you have received a Submission Number!
- 5) Zip files cannot be opened (by clicking on the Open button). All other file formats can be opened.

**Attach a
document**

**SUE FORM C: TRANSMISSION BY A COMPETENT AUTHORITY OF SUE
REPORTED BY HEALTH PROFESSIONALS OR END USERS
TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

version : 1.0

1) Case report	
Competent Authority Case Identification Number:	<input type="text"/>
Type of the report:	<input type="radio"/> Initial <input type="radio"/> Follow-up <input type="radio"/> Final
Date received by Competent Authority (DD/MM/YYYY)	<input type="text"/>
Sending date to responsible person and other Competent Authorities: (DD/MM/YYYY)	<input type="text"/>
2) Competent Authority	
Member State:	<input type="text"/>
Competent Authority name:	<input type="text"/>
Address and local contact details:	<input type="text"/>
3) Seriousness criteria	
<input type="checkbox"/> Temporary or permanent functional incapacity	
<input type="checkbox"/> Disability	
<input type="checkbox"/> Hospitalization	
<input type="checkbox"/> Congenital anomalies	
<input type="checkbox"/> Immediate vital risk	
<input type="checkbox"/> Death	
4) Primary reporter	
<input type="radio"/> Consumer <input type="radio"/> Health professional <input type="radio"/> Other	
Has the reported information been confirmed by a medical professional:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
5) End user	
Code:	<input type="text"/>
Age (at time of SUE):	<input type="text"/> <input type="text"/>
Year of birth: (yyyy)	<input type="text"/>
Sex:	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female <input type="radio"/> Unknown
Country of residence:	<input type="text"/>

**SUE FORM C: TRANSMISSION BY A COMPETENT AUTHORITY OF SUE
REPORTED BY HEALTH PROFESSIONALS OR END USERS
TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
(according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

6) Suspected product	
a) Full name of suspected product <input type="text"/>	
Company: <input type="text"/>	
Category of Product: <input type="text"/>	
Batch number: <input type="text"/>	
Notification number: <input type="text"/>	
b) Use of product	
Date of first ever use: (DD/MM/YYYY) <input type="text"/>	
Frequency of use: <input type="text"/> times per <input type="text"/>	
Professional use: <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No	
Application site(s): <input type="text"/>	
Product use stopped: <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> N/A <input type="radio"/> Unknown	
Date of stopping the product use: (DD/MM/YYYY) <input type="text"/>	
c) Re-exposure to the suspected product	
<input type="radio"/> Positive <input type="radio"/> Negative <input type="radio"/> Not performed <input type="radio"/> Unknown	
d) Other suspected cosmetic products used concomitantly: <input type="text"/>	
<i>Complementary information can be attached to the document /related in the narrative</i>	
7) Description of serious undesirable effect (SUE)	
a) Type of effect <input type="text"/>	
Country of occurrence: <input type="text"/>	
Date of onset: dd/mm/yyyy <input type="text"/>	
Time from the beginning of use to onset of first signs/symptoms: <input type="text"/>	
Time from last use to onset of first signs/symptoms: <input type="text"/>	
Reported signs/ symptoms: <input type="text"/>	
Reported diagnosis (if any): <input type="text"/>	
b) Location of the SUE	
<input type="checkbox"/> Skin, area(s) concerned: <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Scalp <input type="checkbox"/> Hair <input type="checkbox"/> Eyes <input type="checkbox"/> Teeth <input type="checkbox"/> Nails	
<input type="checkbox"/> Lips	
<input type="checkbox"/> Mucosae, specify: <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Others, specify: <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> SUE in area of product application	
<input type="checkbox"/> SUE out of area of product application	

**SUE FORM C: TRANSMISSION BY A COMPETENT AUTHORITY OF SUE
 REPORTED BY HEALTH PROFESSIONALS OR END USERS
 TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
 (according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

8) Outcome of SUE(s)

Recovered
 Improving
 Aftereffects (sequelae)
 Ongoing
 Unknown
 Other

9) Relevant underlying conditions

Yes
 No
 Unknown

Additional concurrent use of other products (drugs, food supplements, ...):

10) Relevant medical information / history

Allergic diseases, specify: _____
If tests previously performed, specify the type and results: _____

Cutaneous diseases, specify: _____

Other relevant underlying disease(s): _____

Skin specificities including phototype: _____

Others (example: specific climatic conditions or specific exposure): _____

11) Case management

a) Treatment(s) of the SUE

Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration	
			X
			X
			X
			X
			X

ADD A NEW ROW

b) Other measure(s):

Duration / complementary details: _____

c) Seriousness of undesirable effect

c-1) Functional incapacity (if applicable)

Description: _____

If temporary, specify the duration: _____

Expert evaluation available

Medical certificate available

Corrective treatment of the functional incapacity: _____

**SUE FORM C: TRANSMISSION BY A COMPETENT AUTHORITY OF SUE
 REPORTED BY HEALTH PROFESSIONALS OR END USERS
 TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
 (according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

c-2) Disability (if applicable), specify the %:

Description:

Expert evaluation available Medical certificate available

c-3) Hospitalization (if applicable):

Hospital name and address

Duration of hospitalization:

Corrective treatment received during the hospitalization:

Drug prescription: Name of product (INN)	Dose	Duration	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	X

ADD A NEW ROW

Treatment /measure taken after hospitalization:

c-4) Congenital anomalies (if applicable) :

Detected during pregnancy
 Detected after delivery
 Expert evaluation available

c-5) Immediate vital risk (if applicable):

Treatment and specific measures:

c-6) Death (if applicable):

Date:

Diagnosis:

Medical certificate available

12) Complementary investigations

Yes No

13) Competent Authority summary

a) Narrative

b) Follow-up

**SUE FORM C: TRANSMISSION BY A COMPETENT AUTHORITY OF SUE
 REPORTED BY HEALTH PROFESSIONALS OR END USERS
 TO OTHER COMPETENT AUTHORITIES AND RESPONSIBLE PERSON**
 (according to Article 23 of Regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetic products)

<p>c) <i>Responsible Person causality assessment</i></p> <p> <input type="radio"/> Very likely <input type="radio"/> Likely <input type="radio"/> Not clearly attributable <input type="radio"/> Unlikely <input type="radio"/> Excluded <input type="radio"/> Unassessable </p>
<p>d) <i>Competent Authority causality assessment</i></p> <p> <input type="radio"/> Very likely <input type="radio"/> Likely <input type="radio"/> Not clearly attributable <input type="radio"/> Unlikely <input type="radio"/> Excluded <input type="radio"/> Unassessable </p>
<p>e) <i>Management</i></p> <p>Has this case already been sent by the Responsible Person?</p> <p> <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Unknown </p>
<p>f) <i>Corrective actions?</i></p> <p> <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No </p>
<p>g) <i>Comments</i></p> <div style="background-color: #e0e0ff; height: 40px; width: 100%;"></div>

Attachments

IMPORTANT :

- 1) The more files you attach, the longer it takes to upload them .
- 2) This attachment files should have one of the format listed here : zip, jpg, jpeg, tiff, tif, xls, doc, bmp, pna.
- 3) The total file size of the attached files should not exceed 2 500Kb (+- 2.5 Mb). You will receive a message while attaching when you try to load too much.
- 4) IT CAN TAKE **SEVERAL MINUTES TO UPLOAD** ALL THE ATTACHED FILES. Don't interrupt the uploading by closing the pdf and wait until you have received a Submission Number!
- 5) Zip files cannot be opened (by clicking on the Open button). All other file formats can be opened.

Attach a document

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision* - [Internet]. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
- ² D.E.S. France - Réseau D.E.S. France [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.des-france.org/accueil/article.php?rubrique=8>
- ³ Smadja PF& C. Les dessous de l'affaire du sang contaminé [Internet]. Le Monde diplomatique. 1999. Disponible sur: <https://www.monde-diplomatique.fr/1999/02/FROGUEL/2747>
- ⁴ Institut National de l'Audiovisuel- *L'affaire du sang contaminé* - Archives vidéo et radio Ina.fr [Internet] [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.ina.fr/contenus-editoriaux/articles-editoriaux/l-affaire-du-sang-contamine/>
- ⁵ Directive 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE, 15 décembre 2010, JOUE 348 du 31.12.2010.
- ⁶ Actes juridiques de l'UE : le règlement | Vie publique.fr [Internet].
- ⁷ Règlement (UE) N° 1235/2010 du Parlement Européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), UE, Editor 15 décembre 2010.
- ⁸ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance*
- ⁹ Directive 2012/26/UE du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance. Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. 299, 32012L0026 27 octobre 2012
- ¹⁰ Règlement (UE) n° 1027/2012 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2012 modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 en ce qui concerne la pharmacovigilance Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE, L 316, 14 novembre 2012
- ¹¹ Code de la santé publique - Article R5144-19. Code de la santé publique.
- ¹² Les Entreprises du Médicament- *Pharmacovigilance* [Internet]. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/pharmacovigilance>
- ¹³ Décret n° 2012-1244 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance 8 novembre 2012.
- ¹⁴ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision*
- ¹⁵ European Medicines Agency, E. and H. heads of medicines agencies, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)*, 2012: London.
- ¹⁶ Bannwarth B. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Revue du Rhumatisme Monographies*. avr 2010;77(2):173-5.

-
- ¹⁷ Organisation Mondiale de la Santé, Benjelloun R., *Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance - Méthode d'imputabilité française* [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/2imputabilitefr.pdf
- ¹⁸ Ministère des Solidarités et de la Santé. *Signaler les effets indésirables d'un médicament* [Internet]. 2020 [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/article/signaler-les-effets-indesirables-d-un-medicament>
- ¹⁹ European Medicines Agency, E. and H. heads of medicines agencies, *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP), 2012: London.
- ²⁰ Organisation Mondiale de la Santé, Benjelloun R., *Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance - Les effets indésirables des médicaments* [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur : https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/4EFFETS_INDESIRABLES_MEDICAMENTS.pdf
- ²¹ Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug -reactions. In: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford:: Oxford University Press; 1977. p. 10.
- ²² Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. oct 2000;356(9237):1255-9.
- ²³ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *Produits cosmétiques*
- ²⁴ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – *Glossaire des vigilances*
- ²⁵ Coiffard, L.; Couteau, C. *De l'influence de scandales sanitaires sur la réglementation des produits cosmétiques*. 2017.
- ²⁶ Martin-Bouyer G, Toga M, Lebreton R, Stolley P, Jean L. *Out-break of accidental hexachlorophene poisoning in France*. *Lancet*1982;319(8263):91–5.
- ²⁷ Pierre Bienvault, « *Le talc Morhange a empoisonné et tué 36 bébés* ». *La Croix*, 14 septembre 2002
- ²⁸ Assemblée Nationale. *Débats parlementaires. Compte Rendu intégral-39° séance*. (JO n°27 du 21 mai 1975)
- ²⁹ Dictionnaire de français Larousse - Définitions : innocuité - [Internet] [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/innocuit%C3%A9/43189>
- ³⁰ European Chemicals Agency - *Comprendre REACH* [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
- ³¹ Commission des communautés européennes - Proposition de Règlement du Parlement Européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques COM 2008
- ³² Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques
- ³³ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - *Les autorités en charge des produits cosmétiques* [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: [https://www.an-sm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/\(offset\)/4](https://www.an-sm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Les-autorites-en-charge-des-produits-cosmetiques/(offset)/4)
- ³⁴ Article L.658-2 du Code de la Santé Publique
- ³⁵ Article L.658-3 du Code de la Santé Publique
- ³⁶ Loi n° 2014-201 du 24 février 2014 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé – Article 3 (JORF n°0047 du 25 février 2014)
- ³⁷ Décret n° 2015-1417 du 4 novembre 2015 (JORF n°0258 du 6 novembre 2015)

³⁸ Arrêté du 25 février 2015 relatif à la qualification professionnelle des évaluateurs de la sécurité des produits cosmétiques pour la santé humaine (JORF n°0064 du 17 mars 2015)

³⁹ Article L5131-2 du Code de la santé publique

⁴⁰ Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Article 139 (JO n° 185 du 11 août 2004)

⁴¹ Article L5131-5 du Code de la santé publique

⁴² Article L5431-8 du Code de la santé publique

⁴³ Article L5431-6 du Code de la santé publique

⁴⁴ Article R5131-12 du Code de la santé publique

⁴⁵ Article R5131-13 du Code de la santé publique

⁴⁶ Article R5131-14 du Code de la santé publique

⁴⁷ Article R5131-15 du Code de la santé publique

⁴⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - *Cosmétovigilance* [Internet]. [cité 15 août 2020]. Disponible sur : [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0)

⁴⁹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - *Lignes directrices pour la notification d'EIG*

⁵⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques* [Internet]. [cité le 06 septembre 2020]. Disponible sur : <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>

⁵¹ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - *Rapport d'activité 2018*

⁵² Base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.adrreports.eu/fr/index.html>

⁵³ Statista - *Les Français et les médicaments* [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/themes/3404/les-francais-et-les-medicaments/>

⁵⁴ Ministère des Solidarités et de la Santé - *Première évaluation du portail de signalement des événements sanitaires indésirables* [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/premiere_evaluation_du_portail_des_signalements_juin2018.pdf

⁵⁵ Les Echos – *Le salon Cosmetic 360 ouvre à Paris* [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/week-end/mode-et-beaute/actualites/030735641249-le-salon-cosmetic-360-ouvre-a-paris-2122928.php>

⁵⁶ Commission Européenne - Révision du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques en ce qui concerne les substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien du 7 novembre 2018

⁵⁷ Doctissimo - *Le phénoxyéthanol, un conservateur problématique ?* [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/beaute/ingredients-cosmetiques/phenoxyethanol>

⁵⁸ Assemblée Nationale - Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé. Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 11 décembre 2013.

RESUME

Les vigilances se sont construites avec des scandales sanitaires. Cependant certains produits faisant l'objet d'une vigilance particulière ne font pas l'objet d'une analyse bénéfico-risque. C'est le cas des cosmétiques. Produits de la vie courante dont l'utilisation ne cesse d'augmenter, ils sont au même titre que les médicaments, des produits de santé. Ils ne bénéficient pas d'autorisation préalable de mise sur le marché et c'est la personne responsable qui est garante de leur innocuité. Malgré leur injonction initiale qui est « *ne pas nuire* » ils peuvent parfois provoquer des effets indésirables. Un système de vigilance s'impose alors. Afin d'établir une comparaison entre ces deux systèmes, un état des lieux a d'abord été réalisé permettant d'observer sur quelles bases ils ont été construits en Europe et en France. La cosmétovigilance a été construite sur le modèle de la pharmacovigilance. Notre comparaison met en exergue des points communs avec notamment le problème de sous-notification qui affecte toutes les vigilances ; et des différences : le système de pharmacovigilance fait l'objet d'une législation beaucoup plus rigoureuse que le système de cosmétovigilance. Ce dernier en pâtit d'autant plus qu'il existe d'autres freins à son évolution : la communication entre les entreprises cosmétiques et l'ANSM est assez hermétique. Il en va de même pour la communication entre les entreprises et les consommateurs. La nécessité d'un système de cosmétovigilance n'est plus à prouver mais ce système doit être amélioré et consolidé pour permettre une meilleure protection des utilisateurs.

Mots-clés :

Pharmacovigilance – Cosmétovigilance – Innocuité – Effets indésirables – Comparaison

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque