

## éditorial

*Le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé présenté par Xavier BERTRAND, ministre du travail, de l'emploi et de la santé, prévoit la création de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), agence qui se substitue à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).*

*Le prochain bulletin initiatives innovations ne portera donc sans doute pas le logo « Afssaps » bien connu mais un nouveau, celui de l'« ANSM », plein d'espoir et de volonté. Vous l'avez constaté, depuis quelques mois, l'Agence a changé, elle changera encore plus dans les mois qui viennent.*

*Je vous invite tous à lire le projet de loi. Les changements, fruits des multiples rapports, des assises du médicament et des propositions de l'Afssaps sont nombreux, profonds. Les missions de l'agence seront élargies, avec un renforcement des outils juridiques et des ressources pour assurer la sécurité des produits de santé incluant le développement de la surveillance du marché et la vigilance.*

*Un exemple, puisque la thématique ici est l'innovation : l'Afssaps n'avait pas dans ses missions à encourager la recherche ou à coordonner des études sur la sécurité des produits de santé.*

*Le projet de loi prévoit de modifier l'article L. 5311-2 du code de la santé publique pour introduire un point 6 : « Encourage la recherche, assure la coordination et, le cas échéant, met en place, en particulier par voie de conventions, des études de suivi des patients et de recueil*

*des données d'efficacité et de tolérance ». Il devrait ainsi être mis à disposition de la future ANSM de nouveaux moyens pour assurer ses missions. Face aux multiples questions que posent les produits de santé et la nécessaire indépendance vis-à-vis des industriels, cette possibilité, associée à d'autres mesures, comme le nouvel article L. 5121-8-1 qui donne à l'ANSM la possibilité d'exiger du titulaire de l'autorisation qu'il effectue des études de sécurité et/ou efficacité post-autorisation, le cadre législatif et réglementaire français se donne les moyens de ses objectifs.*

*La future agence sera plus forte, avec un objectif majeur : assurer la sécurité des produits de santé et assurer la protection du patient tout en développant l'accès à l'innovation. En effet, la nouvelle réglementation peut favoriser celle-ci d'une part en révisant régulièrement les autorisations des anciens produits à la lumière des nouvelles connaissances et des nouvelles solutions thérapeutiques, et d'autre part en exigeant que les nouveaux produits apportent un bénéfice aux patients, mettant ainsi l'innovation au premier plan des attentes vis-à-vis des produits de santé. Dans cet objectif, les dispositifs mis en place par l'agence au niveau national (rencontre innovation, avis scientifiques...) et par l'EMA au niveau européen (innovation task force, scientific advice, certification...) seront des outils indispensables à disposition des développeurs.*

**François HÉBERT,**  
 Directeur général Adjoint de l'Afssaps.

## sommaire

### focus sur...

**Loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique**

### Actualités

- ▶ Du côté des essais cliniques de médicaments
- ▶ Du côté des essais cliniques des dispositifs médicaux (DM) et dispositifs médicaux de diagnostic *in Vitro* (DMDIV)
- ▶ À la frontière : les biomarqueurs
- ▶ Brèves
- ▶ Nouveaux Textes

### L'Europe et l'Innovation

- ▶ Côté médicament
- ▶ Côté dispositif médical

### Éclairage

**Développement de la filière française dans la concurrence internationale - Enquête du PIPAME**

### AGENDA

 FOCUS SUR...

## Loi du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

La loi de bioéthique encadre toutes les activités médicales et de recherche qui utilisent des éléments du corps humain. C'est en 1994 que la France s'est dotée, pour la première fois, d'une loi de bioéthique. Elle a permis, notamment, la création de l'Établissement français des greffes. Le principe d'une révision au terme de cinq années est inclus dans cette loi, afin de prendre en compte les évolutions de la science et de la médecine. La loi du 6 août 2004 constituait la première révision : elle a conduit à la création de l'Agence de la biomédecine qui s'est substituée à l'Établissement français des greffes tout en prenant en charge de nouveaux domaines de compétences (missions d'évaluation, de suivi et de contrôle dans les domaines de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines).

Le long processus de révision de la loi du 6 août 2004 est aujourd'hui terminé et la Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique a été publiée au journal officiel.

De nombreuses modifications ont été apportées au cadre existant. Quelques exemples :

- concernant la greffe, la loi autorise le don croisé d'organes entre personnes vivantes, élargit le cercle des donneurs d'organes entre vivants hors cadre familial et prévoit plusieurs mesures pour favoriser l'information du public ;
- le texte prévoit une harmonisation du régime juridique des cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse et du sang périphérique ainsi qu'un encadrement des conditions de collecte et d'utilisation des cellules du sang de cordon et de sang placentaire ;
- la loi précise les différentes étapes du diagnostic prénatal et du suivi de grossesse ;
- la loi supprime le caractère expérimental du double diagnostic pré-implantatoire et modifie la composition de l'équipe appelée à se prononcer sur une demande d'interruption médicale de grossesse en raison de la mise en péril de la santé de la femme ;
- en matière d'assistance médicale à la procréation, la loi limite l'accès à l'AMP aux couples médicalement stériles mais l'autorise pour des partenaires d'un pacte civil de solidarité sans condition de délai ;
- la loi permet le don de gamètes par des personnes majeures n'ayant pas encore procréé et conserve dans tous les cas l'anonymat des donneurs ;
- elle précise les conditions d'autorisation des procédés utilisés en AMP et autorise la congélation ultra-rapide des ovocytes ;
- en matière d'examen génétique, la loi encadre l'information de la parentèle en cas de détection d'une anomalie génétique grave. Elle détaille le régime d'autorisation des laboratoires de biologie médicale effectuant des examens génétiques et encadre le recours à des tests génétiques à des fins médicales ;
- enfin, la loi maintient l'interdiction de la recherche sur l'embryon, avec dérogations.

Pour plus d'information sur le bilan de la loi de bioéthique, consultez le site de l'agence de biomédecine et celui des états généraux de la bioéthique, vous y trouverez de nombreuses informations ainsi que les interrogations et discussions à l'origine de la loi.

## Actualités

### ► Du côté des essais cliniques de médicaments

#### Nouvelles consultations publiques : jusqu'au 15 février 2012

Deux nouveaux documents en consultation publique, jusqu'au 15 février 2012, sur le site de l'EMA en lien avec les recherches biomédicales.

- Un « Reflection paper on risk-based quality management in clinical trials ». Ce document, élaboré avec le clinical trials facilitation groupe (CTFG) du Heads of Medicines Agencies (HMA) décrit le concept du management de la qualité des recherches biomédicales basé sur l'analyse du risque.  
À lire aussi sur le site de l'EMA : [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500110059](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500110059)
- Un « Reflection paper on the use of interactive response technologies (interactive voice/web response systems) in clinical trials ». Au cours des dix dernières années, les systèmes informatiques destinés à faciliter la gestion des médicaments expérimentaux se sont généralisés (gestion des dates de péremption, randomisation, levé d'aveugle...). L'objectif de ce document est d'exposer aux promoteurs les attentes et exigences des autorités compétentes vis-à-vis de ces systèmes.

#### Réponses à la consultation publique sur la révision de la directive 2001/20/CE

Dans le cadre de la future révision de la directive 2001/20/CE, une consultation publique avait été lancée en février dernier sur diverses options possibles pour simplifier et optimiser les processus d'autorisation d'essai clinique.

Les résultats de cette consultation sont aujourd'hui disponibles sur le site de la commission européenne. Les 143 réponses reçues, une synthèse des réponses, ainsi que la position française et celle du CTFG sur ces importantes questions sont aussi disponibles sur le site.

#### EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (EVMPD) : communication de la commission européenne

La commission a publié au journal officiel le 11 juin 2011 une communication intitulée « Indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports sur les événements/effets indésirables fondés sur des essais cliniques de médicaments à usage humain CT-3 ». Cette communication est disponible sur Eudralex Vol 10.

À consulter aussi :

- le site Eudravigilance ;
- le site ICH en section DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT.

Pour anticiper les changements à venir et participer aux débats, regardez régulièrement le site de la commission Européenne et notamment les FAQ qui sont régulièrement mis à jour.

## ► DU CÔTÉ DES ESSAIS CLINIQUES DES DISPOSITIFS MÉDICAUX (DM) ET DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *in vitro* (DMDIV)

Depuis l'entrée en vigueur de la directive 2007/47/CE, les données cliniques sont une exigence essentielle pour le marquage CE de tous les dispositifs. Dans bien des cas, notamment pour les dispositifs innovants, cela passera par des recherches biomédicales.

À lire sur le site du LNE-GMED-America [l'article d'un organisme notifié sur ces données cliniques indispensables au marquage CE](#) qui indique quelques documents en consultation de la FDA. Bien que la réglementation américaine et européenne soient différentes en de nombreux points, ces documents peuvent représenter des aides et pistes de réflexions forts utiles.

- [Draft Guidance for Industry, Clinical Investigators, and Food and Drug Administration Staff - Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices](#)
- [Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; Factors to Consider When Making Benefit-Risk Determinations in Medical Device Premarket Review; Availability](#)
- [Guidance for Industry and FDA Staff - 510\(k\) Device Modifications: Deciding When to Submit a 510\(k\) for a Change to an Existing Device](#)

Pour faciliter la compréhension du cadre réglementaire de la recherche biomédicale en France par les promoteurs et les investigateurs, l'Afssaps publie régulièrement des documents d'aides tels que des avis aux promoteurs. Dans le cadre de cette politique, l'Afssaps vient de publier en anglais [un guide relatif aux essais cliniques en France sur les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic \*in vitro\*](#).

## ► À LA FRONTIÈRE : LES BIOMARQUEURS

De nombreuses publications le démontrent : les biomarqueurs sont de plus en plus présents dans le développement de nouveaux médicaments. Quelques documents récents intéressants si telle est votre stratégie :

- **Document de la FDA :** [Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - \*In Vitro\* Companion Diagnostic Devices](#)
- **Document EMA :** l'agence européenne du médicament vient de lancer une consultation sur les biomarqueurs génomiques dans le développement de médicaments. [Ce « reflection paper » est en consultation publique jusqu'au 25 novembre 2011.](#)
- **Sur le site de l'Afssaps :** [publication d'un cahier d'acteur sur les biomarqueurs.](#)

## ► BRÈVES

## La Commission Européenne et la lutte contre la contrefaçon

Dans le cadre de la lutte contre la contrefaçon des produits de santé, la directive 2011/62/UE vient d'être publiée ; elle modifie la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.

Cette nouvelle législation, applicable le 2 janvier 2013, est le résultat de la proposition de la Commission de décembre 2008.

La nouvelle loi introduit des règles plus strictes pour améliorer la protection de la santé publique et introduit de nouvelles mesures harmonisées pour assurer le contrôle rigoureux du commerce de médicaments, telles que :

- une Fonctionnalité d'authenticité obligatoire sur l'emballage extérieur des médicaments ;
- des règles plus strictes sur les contrôles et les inspections des producteurs d'ingrédients pharmaceutiques actifs.

### À lire aussi :

- [les pages sur les médicaments à usage humain de la commission](#) ;
- [la section « falsifications de produits de santé » sur le site de l'Afssaps.](#)

## Révision des AMM par l'Afssaps

Comme nouvel exemple de transparence et pour illustrer sa nouvelle vision de politique de sécurité des produits de santé, l'Afssaps a présenté en juillet la méthodologie des révisions des AMM antérieures à 2005.

La méthode a été validée par le conseil scientifique et le conseil d'administration de l'Afssaps ; elle a fait l'objet d'une publication sur le site de l'agence.

Pour rappel, [les médicaments sous surveillance font l'objet d'une section particulière sur le site de l'agence.](#)

## PHRC 2012

Dans l'attente de la publication de la circulaire relative au programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) 2012, l'Institut national du cancer (Inca) a mis en ligne [les orientations de ce futur appel à projets national sur l'axe cancérologie](#). La priorité est donnée à la pertinence, au pragmatisme des questions posées et à la simplification des essais, avec une attention particulière portée aux aspects méthodologiques et à la faisabilité des essais.

## Rapports d'activité

- [Afssaps](#)
- [Agence de la Biomédecine \(ABM\)](#)
- [Comité économique des produits de santé \(CEPS\)](#)
- [Haute Autorité de Santé \(HAS\)](#)

## Un nouveau service de l'Agence Japonaise (Pharmaceutical and Medical Device Agency - PMDA)

Celle-ci vient de mettre en place une activité d'avis scientifiques sur la stratégie R&D médicaments : [plus d'info disponible sur le site de PMDA.](#)

## Appels à projet

Quelques exemples d'appels à projets qui viennent d'être publiés :

### 7<sup>e</sup> PCRD

La Commission européenne vient de publier plusieurs appels à propositions dans le cadre du 7<sup>e</sup> programme cadre de recherche et de développement technologique. Ces appels à projets sont disponibles sur le site CORDIS de la Commission Européenne, section « appels à propositions ».

### Investissements d'avenir : Lancement de la seconde vague d'appel à projets « Santé et Biotechnologies »

Elle s'articule autour de quatre :

- les « **infrastructures nationales de recherche en biologie et santé** » qui assurent un développement technologique du plus haut niveau, permettant d'accompagner efficacement les avancées de la biologie ;
- les « **Démonstrateurs pré-industriels en biotechnologie** », qui permettent d'apporter plus rapidement la preuve de concept industriel, étape indispensable entre la recherche fondamentale ou appliquée et la production de masse, afin de développer les découvertes de la recherche en biotechnologie ;
- les projets « **Biotechnologies et Bioressources** » qui permettront, par l'utilisation de technologies haut débit, de réaliser des avancées significatives notamment dans la sélection végétale mais aussi de valoriser la biomasse par des procédés innovants faisant appel à des micro-organismes pour le développement de catalyseurs biologiques.

Les projets « **Nanobiotechnologies** », qui proposeront d'explorer les potentialités des nanotechnologies pour accroître les connaissances dans le domaine de la biologie et les exploiter. Ils apporteront ainsi des contributions significatives dans le domaine de la santé au travers d'un domaine émergent qui est celui de la nanomédecine et dans le domaine

de l'environnement au travers d'études concernant la nano-écotoxicologie.

**Pour plus d'information :** documents disponibles sur le site de l'ANR

### Développement de la recherche clinique et de l'innovation dans les établissements de santé.

Cet impératif stratégique, dont dépendent les avancées diagnostiques et thérapeutiques de demain, implique la mise en place d'une organisation renouvelée pour tenir compte des évolutions, notamment liées à la mise en œuvre de la loi HPST.

Deux appels à projets sont lancés par la DGOS en vue de soutenir et renforcer l'inclusion et l'investigation en recherche clinique :

- appel à projets de labellisation d'un centre de recherche clinique (CRC) ;
- appel à projets pour le renforcement de l'investigation clinique au sein des établissements de santé hébergeant un ou des CIC.

### Initiative Médicament Innovant (IMI)

Le texte officiel 4<sup>e</sup> appel à projet d'IMI a été publié. La date limite pour la remise des expressions d'intérêt est fixée au 18 octobre. L'ensemble des informations relatives à l'appel (contenu de l'AAP, grille d'évaluation, PI...) est disponible sur le site de l'IMI.

Ces différents appels à projet sont l'occasion d'évoquer la possible mise en place par l'Afssaps d'appels à projet en 2012 sous réserve que, dans le cadre du projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, ce soit inscrit dans les missions de la future Agence, comme proposé dans l'article L. 5311-2 « Encourage la recherche, assure la coordination et, le cas échéant, met en place, en particulier par voie de conventions, des études de suivi des patients et de recueil des données d'efficacité et de tolérance ».

À suivre dès fin 2011...

## Bulletins de l'Afssaps

L'Afssaps publie régulièrement des bulletins d'information ; ceux-ci sont disponibles dans la section publications du site de l'Afssaps.

À titre d'exemple :

le **Numéro 22 d'Août 2011 du bulletin d'Hémovigilance**. Ce numéro est consacré dans son éditorial à l'émergence de pathologies infectieuses et à leur gestion en hémovigilance et présente :

- un point sur le réseau de l'hémovigilance en France ;
- un article sur les spécificités de l'hémovigilance dans le service de santé des armées françaises ;
- un article sur la gestion des incidents de matériovigilance en transfusion sanguine ;
- le point sur un cas clinique à propos d'une hémolyse intravasculaire après allogreffe et transfusion ;
- un point d'information sur la lutte contre les Infections nosocomiales ;
- le bilan des signalements d'hépatite C au CCLIN Paris Nord depuis 2001.

## Autorisations temporaires d'utilisation

Mise au point de l'Afssaps sur sa politique en matière d'autorisations temporaires d'utilisation – Communiqué

## Nanotechnologies

La FDA vient de mettre en ligne, pour commentaires, son draft de guidance intitulé « Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology ».

Dans ce document, la FDA explique ses probables critères de décision sur le statut ou non de produit contenant des nanomatériaux ou faisant appel aux nanotechnologies.

À noter aussi la publication en anglais du rapport scientifique de l'Afssaps et de ses recommandations sur les dispositifs médicaux utilisant des nanomatériaux.

## ► NOUVEAUX TEXTES

### Loi

- Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

### Décrets, arrêtés

- Décret n°2011-969 du 16 août 2011 relatif aux modalités de déclaration et de communication des dispositifs médicaux à l'agence et permettant l'accès direct aux tests de grossesse et d'ovulation dans les officines de pharmacie >>JO du 18 août 2011
- Décret n°2011-968 du 16 août 2011 relatif à la revente des dispositifs médicaux d'occasion >> JO du 18 août 2011
- Décret n°2011-971 du 16 août 2011 relatif à la revente des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* d'occasion >> JO du 18 août 2011
- Décret n°2011-763 du 28 juin 2011 relatif à la gestion des déchets d'activités de soins à risques infectieux perforants produits par les patients en auto-traitement >>JO du 30 juin 2011
- Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique >>JO du 12 juin 2011
- Arrêté du 25 juillet 2011 portant classement sur les listes des substances vénéneuses
- Arrêté du 13 juillet 2011 abrogeant l'arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé
- Arrêté du 29 juin 2011 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux produits contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques et leurs isomères
- Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins
- Arrêté du 16 juin 2011 modifiant l'arrêté du 29 octobre 2009 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique

**Pour rappel: mise en ligne sur [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) les nouveaux textes en lien avec les missions de l'Afssaps**

### Bonnes Pratiques / Recommandations

- Publication du nouveau texte consolidé des Bonnes Pratique de Fabrication des Médicaments dans le BO n° 2011/08 bis
- Bonnes pratiques de pharmacovigilance
- Recommandations de bonnes pratiques: Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire.



## L'EUROPE ET L'INNOVATION

### ► côté médicament...

Cette rubrique ne se veut pas exhaustive mais tente de mettre en avant certains nouveaux documents à connaître dans le cadre du développement de nouveaux médicaments.

#### **Pour plus d'informations, consulter sur le site de l'EMA**

- [la section « what's new »](#)
- [la newsletter mensuelle de l'EMA sur la médecine humaine](#)

#### **Document en consultation**

- [Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection \(Deadline for comments: 25 November 2011\)](#)
- [Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product \(Deadline for comments: 31 January 2012\)](#)
- [Concept paper on the need for a guideline on the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy \(Deadline for comments: 30 September 2011\)](#)
- [Concept paper on the need for revision of guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis \(Deadline for comments: 30 September 2011\)](#)
- [Concept paper on the need for revision of the guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products \(Deadline for comments: 30 October 2011\)](#)
- [Concept paper on the revision of the guideline on nonclinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin \(Deadline for comments: 30 September 2011\)](#)
- [Concept paper on the revision of the guideline on nonclinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins \(Deadline for comments: 30 September 2011\)](#)
- [Draft guideline on stability testing for applications for variations to a marketing authorization \(Deadline for comments: 31 January 2012\)](#)
- [Concept paper on the need for a guideline on process validation of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance \(Deadline for comments: 31 August 2011\)](#)
- [Concept paper on revising chapter 8 of the European Commission guide to good manufacturing practice to introduce risk-based concepts and to provide for more effective investigations and CAPA actions \(Deadline for comments: 12 July 2011\)](#)

**Documents Adoptés**

- ▶ [Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products](#)
- ▶ [Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products](#)
- ▶ [Guideline on bioanalytical method validation](#)
- ▶ [Guideline on the treatment of premenstrual dysphoric disorder \(PMDD\)](#)
- ▶ [Guideline on quality aspects on the isolation of candidate influenza vaccine viruses in cell culture](#)
- ▶ [Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis](#)

**FAQ**

- ▶ [European Medicines Agency-Food and Drug Administration good-clinical-practice initiative](#)
- ▶ [FAQ general](#)

**Rapport**

- ▶ [Final report on the international active-pharmaceutical-ingredient inspection pilot programme](#)
- ▶ [Report on the pilot European Medicines Agency-Food and Drug Administration good-clinical-practice initiative](#)

**Workshops**

Mise en ligne des présentations des précédents workshops

- ▶ [Transatlantic workshop: drug-related progressive multifocal leukoencephalopathy](#)
- ▶ [Second stakeholder forum on the implementation of the new 2010 pharmacovigilance legislation](#)
- ▶ [Reinforcing patient safety in Europe](#)

À venir

- ▶ [26/10/2011 – 28/10/2011 : Second joint Drug Information Association/European Medicines Agency statistics workshop](#)
- ▶ [27/10/2011 – 28/10/2011 : Workshop on clinical development and scientific advice in ophthalmology](#)
- ▶ [07/11/2011: Second joint Drug Information Association/European Medicines Agency European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance \(ENCePP\) information day](#)
- ▶ [14/11/2011 - 16/11/2011 : A practical approach to effective lifecycle implementation of systems and processes for pharmaceutical manufacturing](#)
- ▶ [23/11/2011 - 23/11/2011 : European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance plenary meeting](#)
- ▶ [30 November – 01 December 2011 European Medicines Agency-European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations modelling and simulation workshop](#)

## Du côté des médicaments de thérapies innovantes-ATMP

Consultez régulièrement [les pages dédiées aux médicaments de thérapies innovantes sur le site de l'EMA](#).

Pas de nouveaux documents du CAT à consulter en dehors des avis de consultation et des minutes des réunions du CAT.

Sur les pages de l'EMA dédiées aux thérapies avancées, un accès direct est mis en place pour tous les documents en relation avec les ATMP, textes réglementaires européen, guidelines scientifiques, guidances réglementaires pour les différentes procédures en lien avec les ATMP et l'activité du CAT (qualification, certification...) ainsi que l'ensemble des membres du CAT, les dates des réunions du comité, les minutes des réunions... notamment :

- ▶ [l'ensemble des avis sur les classifications](#);
- ▶ [les minutes des réunions du CAT](#).

Au niveau national, il convient de suivre, comme évoqué en section nouveaux textes, les décrets de la loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques.

## Du côté des médicaments orphelins

[Pages dédiées aux médicaments orphelins sur le site de l'EMA à consulter régulièrement.](#)

- ▶ 10 et 11 novembre 2011 : [« Joint Drug Information Association/European Medicines Agency/Food and Drug Administration orphan-drug designation workshop »](#). L'objectif de cet atelier est d'expliciter le cadre réglementaire et d'apporter les éclairages nécessaires aux promoteurs de médicament orphelin
- ▶ Publication, en juillet 2011 par le nouveau Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) du rapport intitulé [« 2011 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe »](#)

Ce rapport est structuré en trois grandes parties :

- la première partie réalise un état des activités dans le domaine des maladies rares en Europe, aussi bien au niveau européen que des états membres;
- la deuxième partie développe les activités au niveau européen;
- et la troisième partie développe les activités au niveau des états membres.

## Du côté des médicaments pédiatriques

Pages dédiées aux médicaments pédiatriques sur le site de l'EMA à consulter régulièrement

- ▶ Nouvelle guideline en consultation « Draft guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use » (Deadline for comments: 31 December 2011)
- ▶ Mise à jour du FAQ sur le règlement pédiatrique
- ▶ 26/09/2011 et 27/9/2011 : Joint Drug Information Association/European Forum for Good Clinical Practice/European Medicines Agency paediatric forum 2011 - The paediatric regulation in its 5th year: Transition from toddler to school age
- ▶ 29 et 30 novembre 2011 Ethical considerations for paediatric trials - how can ethics committees in the European Member States and the Paediatric Committee at the European Medicines Agency work together?

Il est enfin rappelé que la liste des membres du comité pédiatrique est en ligne sur le site de l'EMA, ainsi que le calendrier des meetings et les minutes de ceux-ci.

À consulter aussi la section sur le site de l'Afssaps vous y trouverez les textes réglementaires, les guidelines, les liens vers site de l'EMA, les groupes de travail de l'Afssaps etc.

### **SME office de l'EMA: quoi de neuf ?**

Pour toutes les PME, le SME office est là pour vous aider: consultez régulièrement les pages dédiées sur le site de l'EMA

- ▶ Mise en ligne des présentations du 6<sup>e</sup> workshop destiné aux PME sur les avis scientifiques et réglementaires.
- ▶ Newsletter du SME office n°16

## Du côté de l'Afssaps

### ► État des lieux et point d'information sur médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires

Un médicament biosimilaire est semblable à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Les produits biosimilaires sont autorisés selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques, et non pas uniquement sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique.

Ainsi, et contrairement aux produits génériques, le dossier de demande d'AMM repose tout d'abord sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence et surtout nécessite de soumettre des données dans les trois domaines que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique. La démonstration de la biosimilarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques.

Quatorze spécialités pharmaceutiques ont été autorisées en Europe sous le statut de médicament biosimilaire.

Dans un rapport complet que l'Afssaps vient de publier, l'Agence revient à la fois sur le processus d'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments biosimilaires et en dresse un état des lieux précis.

### ► Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France

Depuis dix ans, tant au niveau français qu'europpéen, de nombreuses actions ont été entreprises pour lutter contre le développement des résistances aux antibiotiques. En France, sous l'égide du ministère de la Santé, deux plans pluriannuels ont déjà été mis en place pour préserver l'efficacité des antibiotiques et un troisième est en cours de finalisation. Ayant pour objectif de maîtriser et de rationaliser la prescription, ces plans doivent conduire à un moindre – et à un meilleur - usage des antibiotiques, tant en ville qu'à l'hôpital. Cet objectif paraît d'autant plus prioritaire que la France se caractérise par le niveau élevé de sa consommation, nettement supérieur à la moyenne européenne. Pour évaluer les résultats déjà obtenus, et mieux définir des axes de progrès, une connaissance précise des caractéristiques et des évolutions de la consommation d'antibiotiques est donc indispensable.

Aussi l'Afssaps a-t-elle décidé de réunir et de publier sous une forme synthétique les principales données dont elle dispose. Pour une grande partie d'entre elles, ces données sont inédites ou n'ont fait l'objet que d'une diffusion restreinte.

Ces données proviennent de deux sources. Les déclarations de ventes dont dispose l'Afssaps ont, bien entendu, été utilisées et, en raison de leur caractère exhaustif, permettent de mesurer la totalité de la consommation française. Des données complémentaires, portant sur la consommation en ville, traitées par l'Afssaps mais résultant d'une collaboration avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, ont également été utilisées. Elles permettent de connaître et d'analyser de façon plus détaillée les caractéristiques de la consommation de la population affiliée au régime général.

Ce nouveau rapport, que l'Afssaps vient de publier, met en évidence les tendances et les constats qui permettront de renforcer les efforts en cours visant à relancer la politique de maîtrise de l'antibiothérapie dans notre pays.

À consulter : dossier thématique « Bien utiliser les antibiotiques »

► **Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France données 1999-2009**

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) élabore chaque année, à partir des données sur les ventes de médicaments dont elle dispose, un Tableau de Bord consacré à la présentation et à l'analyse du marché pharmaceutique français. Il a pour objectif d'apporter à tous ceux qui recherchent des informations sur ce marché non seulement des statistiques précises, retraçant l'évolution des ventes sur une longue période, mais également des analyses et des éclairages aidant à mieux en comprendre les caractéristiques.

Cette onzième édition, qui présente l'ensemble des données de ventes de 2009 et introduit de premiers éléments concernant 2010, a été enrichie par des comparaisons internationales en matière de consommation pharmaceutique. Elle a, par ailleurs, été légèrement modifiée de manière à rendre son contenu encore plus directement accessible à des lecteurs qui ne seraient pas familiarisés avec l'univers du médicament.

► **Mise à jour du Thésaurus des interactions médicamenteuses**

► **Mise à jour des listes et répertoires**

- Liste des autorisations d'importation parallèle délivrées par l'Afsaps
- Liste des spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'une notification de distribution parallèle émise par l'EMA
- Mise à jour de la liste des Médicaments en accès direct (voir aussi le dossier thématique)
- Liste des unités de thérapie cellulaire autorisées par l'Afsaps
- Liste des produits thérapeutiques annexes autorisés par l'Afsaps

## ► côté dispositif médical...

Cette section ne se veut pas exhaustive, mais vise simplement à alerter sur de nouveaux documents important pouvant faciliter vos développements ou processus réglementaires

Pour vous tenir informé des nouveautés, connectez-vous régulièrement sur la page « Medical Devices: News » de la Commission Européenne

Attention, le site de la commission a évolué, les anciens liens ne sont plus à jour, de [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/index_en.htm) il est devenu [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index_en.htm) nous donnons ici les nouveaux liens vers les différentes sections du site sur les dispositifs médicaux.

### Guidelines MEDDEV

Indispensable de les connaître et de les respecter pour tous vos projets sur des dispositifs médicaux

Vous pouvez trouver les guidelines MEDDEV sur le site suivant : [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)

Pas de nouveau document depuis le dernier numéro

### Borderline and classification issues

Dispositif médical? Médicament? Cosmétique? des doutes sur le statut de votre produit, débiter votre analyse avec ces documents qui sont disponibles sur : [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/borderline/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/borderline/index_en.htm)

Une nouvelle version du guide (version 1.10) en date d'août 2011 est disponible; cette version précise le statut des gallipots, la classification des solutions d'irrigation de plaies contenant des agents microbiens et la classification des lentilles de contact.

### Les guides de consensus

Ces documents sont disponibles sur [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/consensus-statements/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/consensus-statements/index_en.htm)

Pas de nouveau document depuis le dernier numéro.

### Les documents d'interprétations

Ces documents sont disponibles sur : [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/interpretative-documents/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/interpretative-documents/index_en.htm)

Pas de nouveau document depuis le dernier numéro.

### FAQ

Une section sur les questions les plus fréquentes et sur « ou trouver de l'information » est d'autre part présente sur le site :

[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/faq/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/faq/index_en.htm)

### Documents du Global Harmonization Task Force (GHTF)

Pour rappel, l'ensemble des documents du GHTF sont disponibles sur <http://www.ghtf.org/studygroups.html>

Depuis le précédent bulletin :

- Study Group 1 - Premarket Evaluation: Aucun nouveau document depuis le précédent bulletin
- Study Group 2 - Post-Market Surveillance/Vigilance: Un nouveau document en consultation depuis juin 2011 (document commun avec le sous-groupe 5):
  - Reportable Events During Pre-Market Clinical Investigations
- Study Group 3 - Quality Systems: Aucun nouveau document depuis le précédent bulletin
- Study Group 4 - Auditing: Aucun nouveau document depuis le précédent bulletin
- Study Group 5 - Clinical Safety/Performance: Même document en consultation qu'au niveau du Sous-groupe 2.

À noter que l'agence japonaise (Pharmaceutical and Medical Device Agency - PMDA) a pris la présidence du GHTF depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2011.

### Quid des normes ?

Trop de normes sont publiées pour être listées ici. Nous vous invitons à suivre les informations du CEN, du CENELEC ou encore de l'AFNOR

À noter que le CEN publie régulièrement un « snapshot » qui regroupe, dans un même document, les normes en élaboration et les normes publiées dans les 6 derniers mois.

En savoir plus : <http://www.cen.eu/cenorm/sectors/sectors/healthcare/index.asp>

Le Journal Officiel de l'Union Européenne du 19 août 2011 a publié une « Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux » et une « Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs ». Il s'agit de la publication des titres et des références des incontournables normes harmonisées au titre de ces deux directives

Conclusions du Conseil sur l'innovation dans le secteur des dispositifs médicaux

Dans ce document publié au JO de l'Union Européenne le 8 juillet dernier, le Conseil invite la Commission et les États membres à :

- promouvoir des mesures qui font appel à des solutions innovantes intéressantes ;
- améliorer l'information et la formation des professionnels de la santé, des patients et de leur famille ;
- continuer à recenser et à partager les meilleures pratiques en matière d'innovation ;
- poursuivre le développement de la recherche et assurer une collaboration et un dialogue « plus intenses » entre les divers acteurs concernés par le processus d'innovation ;
- promouvoir les innovations intéressantes ;
- tenir compte des mesures existantes et, au besoin, envisager de nouvelles mesures destinées à renforcer la capacité d'innovation ;
- accorder une attention particulière aux questions relatives à l'interopérabilité et à la sécurité liées à l'intégration des dispositifs médicaux dans les systèmes de santé en ligne ;
- pour ce qui concerne la surveillance des organismes notifiés, il convient de continuer à améliorer la liste harmonisée des critères qui doivent être remplis avant que ces organismes puissent être désignés ;



- il convient de poursuivre le développement du système de vigilance existant pour les dispositifs médicaux ;
- il est souhaitable d'envisager la création d'un mécanisme de coordination européen fondé sur une base juridique et un mandat clairs, afin d'assurer une coordination efficace et utile entre les autorités nationales, tout en uniformisant les règles ;
- le secteur des dispositifs médicaux revêtant une dimension mondiale, il est souhaitable d'assurer une meilleure coordination avec les partenaires internationaux ;
- il est nécessaire de se doter, pour les dispositifs médicaux, d'un cadre législatif viable qui puisse garantir la sécurité et promouvoir l'innovation ;
- il conviendrait d'examiner de manière plus approfondie s'il y a lieu d'introduire des dispositions plus harmonisées portant sur le contenu, la présentation et l'intelligibilité des notices d'utilisation des dispositifs médicaux.

À noter : Un document à lire en miroir du rapport du PIPAME évoqué dans ce même bulletin en section « Éclairage ».

## Et du côté de l'Afssaps ?

**En juin et juillet 2011, l'Afssaps prend plusieurs mesures pour renforcer la surveillance des dispositifs médicaux et la sécurité des patients :**

### ► Exclusion de l'indication d'augmentation mammaire à visée esthétique pour les produits injectables de comblement

Malgré l'absence à ce jour de risque caractérisé, l'Afssaps a décidé d'exclure l'indication d'augmentation mammaire à visée esthétique pour les produits injectables de comblement. Sa décision est motivée par les risques de perturbation des clichés d'imagerie et les difficultés de palpation des seins que peuvent engendrer les substances lors des examens cliniques.

Lire aussi

- [le point d'information en ligne sur www.afssaps.fr](#)
- [la décision de police sanitaire du 26 août 2011](#)

### ► Lancement d'une opération de contrôle du marché des dispositifs médicaux sans phtalate

Utilisés comme plastifiants dans les matières plastiques, certains phtalates, présents dans les produits de santé, sont connus pour leur toxicité et sont classés comme substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Parmi ces phtalates, certains, comme le DEHP, sont présents dans de nombreux dispositifs médicaux.

Depuis 2010, de nouvelles exigences sont imposées aux fabricants avec l'entrée en vigueur des dispositions de la directive européenne 2007/47/CE qui incitent à limiter l'utilisation des phtalates dans les dispositifs médicaux, notamment ceux utilisés pour le traitement d'enfants ou de femmes enceintes ou allaitant. Ces nouvelles exigences se traduisent par :

- un renforcement de l'étiquetage avec apparition d'un symbole spécifique pour signaler la présence de phtalates ;
- une justification du recours aux phtalates lorsque le dispositif est destiné à être utilisé pour des populations à risque.

Ainsi, certains fabricants ont recherché des alternatives et remplacé les phtalates par d'autres plastifiants. Un an après, l'Afssaps engage une opération de contrôle du marché des dispositifs médicaux qui se revendiquent désormais sans phtalate, en privilégiant les situations à haut risque. Ce contrôle porte sur la mesure des phtalates dans les laboratoires de la DLC sur des produits utilisés pour les populations à risques et mentionnent être sans phtalates.

Lire aussi :

- [les recommandations de l'Afssaps qui incitent les industriels à utiliser des substances de substitution dans certaines situations pour des populations à risque](#)
- [la proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates parabènes et des alkylphénols.](#)

► **Création, avec l'Autorité de sûreté nucléaire – ASN – du portail VIGIE RADIOTHERAPIE pour la déclaration des événements significatifs de radiothérapie et des signalements de matériovigilance**

Ce nouvel outil doit faciliter la déclaration des événements significatifs de radiothérapie et des signalements de matériovigilance par les professionnels de santé. Il est une des mesures phares du plan national d'actions pour la radiothérapie lancé par le Ministre de la Santé en 2007 en partenariat avec les professionnels de santé du secteur. L'outil permet en une seule saisie d'informer l'Afssaps et l'ASN et l'agence régionale de santé (ARS). Seuls les incidents de matériovigilance survenus en radiothérapie ou curiethérapie peuvent être déclarés sur ce portail. Les autres incidents de matériovigilance, survenus dans d'autres domaines comme la radiologie ou avec des dispositifs médicaux qui ne sont pas des dispositifs de radiothérapie, doivent être directement déclarés à l'Afssaps par le dispositif habituel de matériovigilance. Le portail est accessible depuis l'adresse [www.vigie-radiotherapie.fr](http://www.vigie-radiotherapie.fr). Des liens ont été créés sur les sites internet de l'ASN et de l'Afssaps pour permettre également l'accès direct au portail depuis ces sites. Il rappelle les exigences réglementaires et contient un guide d'aide à la déclaration. Il a également vocation à recenser des retours d'expérience pour une amélioration continue de la sécurité des soins en radiothérapie.

Lire aussi

- [le bilan 2008-2009 des déclarations reçues par l'ASN et l'Afssaps au titre de la radioprotection et de la matériovigilance en radiothérapie](#)
- [rapport du Groupe de travail « Sécurité des dispositifs médicaux émetteurs de rayonnements ionisants » Articulation des exigences de radioprotection de la directive 97/43/Euratom et des recommandations de l'AIEA avec les exigences essentielles de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux utilisés en radiothérapie externe](#)

► **Mise à jour des FAQ**

Mise à jour de la liste des positionnements réglementaires et des qualifications des DM et DM DIV. Au programme un positionnement sur les appels malades, les couvertures de survie ou couvertures isothermiques, les baignoires pour accouchement, les désinfectants pour dentiers et les produits à usage vétérinaire.


 ÉCLAIRAGE

## Développement de la filière française dans la concurrence internationale - Enquête du PIPAME

Dans le cadre du Pôle Interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations Économiques (PIPAME), la Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services a lancé une étude prospective sur les dispositifs médicaux afin d'apprécier les opportunités et les modalités de développement de la filière en France. Cette étude permet de constituer une base de connaissances à l'éclairage des prises de décisions sur les dispositifs médicaux, en fournissant des informations clés sur le positionnement des entreprises françaises dans le contexte international, à travers une analyse comparative menée sur d'autres pays.

Le rapport rappelle le périmètre réglementaire et réalise un état des lieux de l'industrie des DM dans le monde, puis compare l'efficacité de la filière française avec les compétiteurs étrangers. Enfin, une mise en perspective des forces et faiblesses de la filière française amène les auteurs à proposer des axes de développement.

L'analyse des indicateurs économiques et financiers réalisés sur 12 pays note la France à 12/20 au même niveau que le Royaume Uni et le Japon, mais loin derrière les Etats-Unis et l'Allemagne, notés à 16/20.

Les 4 objectifs principaux pour la France d'évolution proposés sont :

- concernant la structure du tissu industriel : tendre vers un tissu industriel composé de 10 % d'entreprises de plus de 250 salariés en particulier sur le segment des DM à usage individuel ;
- concernant la balance commerciale : doubler le taux d'exportation des fabricants de dispositifs à usage individuel et dits d'équipement, et maîtriser les importations des DM sur le marché français en rendant visible l'offre développée et/ou produite en France ;
- concernant la recherche : atteindre un taux de 10 % du chiffre d'affaires investi en recherche par les entreprises des DM implantés en France ;
- concernant la mise sur le marché de produits : tendre vers une part des ventes de 25 % de nouveaux produits mis à disposition des patients en raccourcissant le temps d'accès au marché des nouveaux DM.

Cette étude montre que la France peut se doter de « champions » dans ce secteur en s'appuyant sur des efforts de recherche et de preuves cliniques plus importants, sur son marché national ouvert à l'innovation, et sur une politique volontariste de développement au plan international.

Le rapport est disponible sur le site du ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, si votre domaine de développement, une lecture de ce rapport est essentiel du fait des nombreuses informations clé sur le secteur et ses acteurs au niveau national, européen et mondial.



## ► AGENDA

- **2-4 octobre 2011 (Giens)**  
Les XXVII<sup>es</sup> Ateliers de Giens
- **7 octobre 2011 (Paris)**  
Journées nationales de médecine générale
- **11-13 octobre 2011 (Lyon)**  
Journées nationales d'études sur les dispositifs médicaux
- **12-13 octobre 2011 (Lyon)**  
Les rendez-vous Carnot 2011
- **13 octobre 2011 (Boulogne-Billancourt)**  
Séminaire de recherche interventionnelle, INCa
- **19 octobre 2011 (Paris)**  
Plan cancer 2009-2013 : vers des approches de plus en plus individualisées dans la lutte contre les cancers, INCa
- **21 octobre 2011 (Paris)**  
Regards croisés sur la relation patient-médecins, IRESP
- **27 octobre 2011 (Brighton, United-Kingdom)**  
Workshop on advanced therapy medicines, EMA / European Society for gene and Cell Therapy (ESGCT)
- **2-4 novembre 2011 (Montpellier)**  
Colloque Maladies Rares 2011 – Eurobiomed
- **17 et 18 novembre 2011 (Lyon)**  
Les Rencontres de la Haute Autorité de Santé
- **24 novembre 2011 (Saint-Denis)**  
Rencontre Afssaps - PME innovant dans le domaine de la santé  
Thème principal : les médicaments de thérapie innovante, les médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement et les préparations de thérapie cellulaire.
- **6 et 7 décembre 2011 (Paris)**  
Colloque scientifique consacré aux registres, à leur place dans la recherche et la surveillance et à leur contribution à l'évaluation des politiques de santé, ITMO santé publique, InVS, INCa
- **8 décembre 2011 (Paris)**  
Colloque « Sciences de la vie en société » Transformation des modes de production dans les sciences du vivant : biologie à haut débit, plateformes, brevets- Genopole®-IFRIS
- **8 décembre 2011 (Luxembourg)**  
Personalised Medicine : what will it take to succeed? EPEMED
- **15, 16 et 17 Mars 2012 (Lille)**  
Francophones d'Oncologie Médicale

**VOTRE AVIS  
NOUS INTÉRESSE !**

**Vous avez des commentaires, des suggestions, des informations à partager, n'hésitez pas à nous les faire parvenir : [stephane.palies@afssaps.sante.fr](mailto:stephane.palies@afssaps.sante.fr)**

*Les liens internet listés dans cette lettre sont susceptibles d'être modifiés indépendamment de notre volonté.*

**DIRECTEUR DE PUBLICATION :**

DOMINIQUE MARANINCHI

**RÉDACTEUR EN CHEF :**

STÉPHANE PALIÈS

**COMITÉ DE RÉDACTION :**

CAROLINE AURICHE

OLIVIER BALLAND

CHANTAL BÉLORGEY

LAURENT CORTEEL

PASCALE MAISONNEUVE

DOMINIQUE MASSET

**SECRÉTAIRE DE RÉDACTION :**

ISABELLE VERNHES