

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2005

THESE n°24

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 04 mars 2005

par

Melle COMTE Delphine

Née le 02 octobre 1980
à Annecy

**DEMARCHES POUR DETERMINER LE STATUT REGLEMENTAIRE
D'UNE CREME A BASE D'OXYGENE ET SES MODALITES
D'APPROVISIONNEMENT**

JURY

Mme PARIS Joëlle, Professeur de Chimie Thérapeutique

M. le Docteur BERTHIER J.-Claude, Praticien hospitalier, service réanimation
pédiatrique

Mme BLEYZAC Nathalie, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier

L'oxygène joue un rôle prépondérant au niveau de la peau, notamment dans la cicatrisation. Une revue de la littérature a permis de mettre en évidence son importance. En effet, son défaut d'approvisionnement conduit à des nécroses cutanées telles que les escarres ou les éléments nécrotiques retrouvées dans les purpuras fulminans. Dans les cas extrêmes, le manque d'oxygène peut conduire à la mort des tissus. Ainsi, l'oxygénothérapie a été découverte et utilisée pour ce type d'affections cutanées et éviter les greffes de peau voire les amputations.

Notre travail présente les différentes démarches entreprises par la pharmacie de l'hôpital pédiatrique Debrousse afin de mettre à disposition du corps médical une crème à base d'oxygène.

Depuis de nombreuses années, une émulsion à base de peroxyde d'hydrogène, « Original Oxygen », a été utilisée dans les services hospitaliers pour diverses indications telles que les escarres du nouveau-né, les nécroses cutanées liées à l'extravasation de médicament et les nécroses cutanées lors de purpura fulminans.

Or, ce produit, fourni à titre d'échantillons gratuits par un laboratoire suisse, ne disposait pas de statut en France ce qui a conduit à l'arrêt de son emploi. Cependant, les cliniciens ont jugé beaucoup moins efficaces les produits disponibles sur le marché et réclamaient le retour de « Original Oxygen ». Cette situation nous a amené à contacter l'Afssaps en vue de qualifier cette crème et l'importer légalement. Les différents statuts possibles, médicament, dispositif médical et cosmétique, ont été successivement étudiés pour voir à quelle définition le produit répondait le mieux.

De plus, une enquête sur les cas d'escarres déclarés à l'hôpital et les cas de purpura fulminans de 1992 à 2003 a été réalisée afin d'estimer les besoins du corps médical pour pouvoir approvisionner les services.

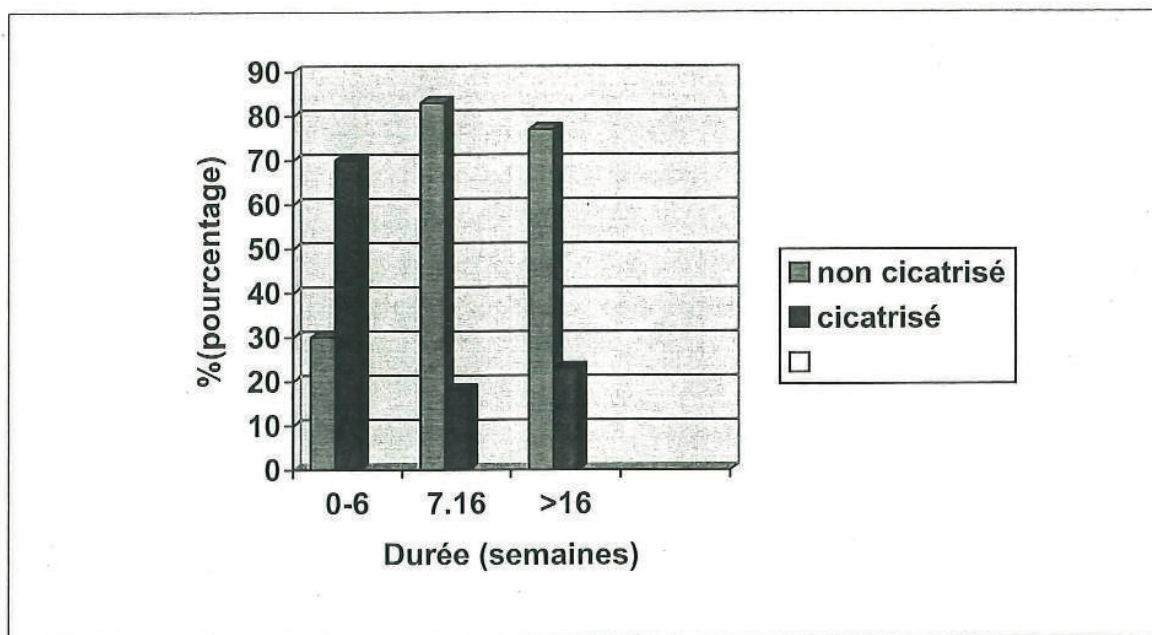


Figure 7: Taux de cicatrisation en fonction de la durée de traitement

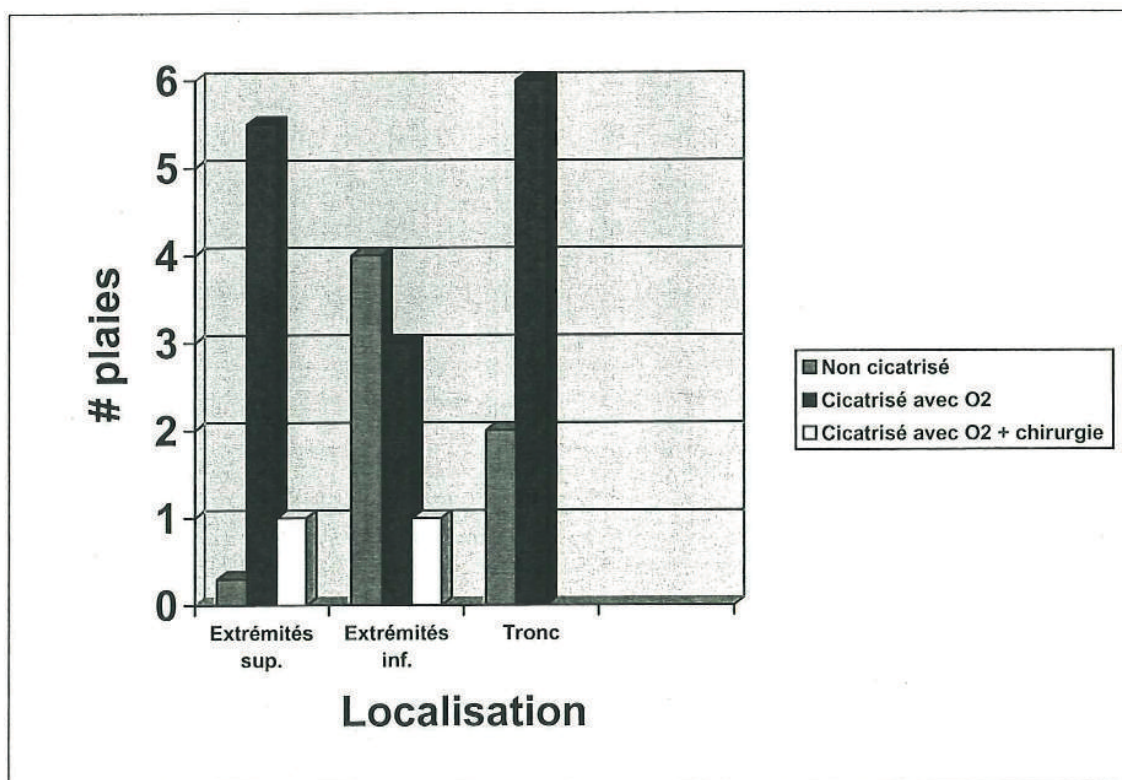


Figure 8 : Réponse du traitement en fonction de la localisation de la plaie

Enfin, les acides gras hyperoxygénés sont utilisés en émulsion pour prévenir et traiter les troubles de la circulation dermique due à un défaut d'oxygénation. En effet, Mepentol® a fait l'objet de recherches dans les indications d'escarres. Ce produit, à base d'acide linoléique, acide γ -linoléique, acide oléique, acide

palmitique, acide stéarique, acide palmitoléique, acide arachidonique et eicosanoïque, a montré trois actions bénéfiques : il augmente autant que possible la résistance de l'épiderme, répare les dommages de l'épiderme produit par une pression prolongée, et restaure la circulation capillaire ainsi que contre les effets des radicaux libres de l'oxygène produits à la suite de l'hyperhémie. Les effets observés ont pu être quantifiés à l'aide d'un débit-mètre laser Doppler. Après application du produit, les auteurs ont noté une augmentation de $122.29 \pm 68.74\%$ des unités de flux par rapport aux valeurs de base. Ainsi, ce type d'émulsion à base d'acides gras hyperoxygénés peut être employé pour des défauts d'oxygénation dermique ⁽³⁰⁾.

♦ **Comparaison de l'oxygénothérapie hyperbare et de l'oxygénothérapie topique**

Le tableau IV ci-dessous résume brièvement les avantages et inconvénients des deux types d'oxygénothérapie actuellement pratiqués.

Tableau IV : Avantages et inconvénients des deux types d'oxygénothérapie ⁽²¹⁾

Oxygénation hyperbare systémique	Oxygénation topique
- Oxygène systématiquement le sang à 2-3 ATA	- Oxygène topiquement le tissu de la plaie à 1 ATA
- Requier des équipements et du personnel spécialisé	- Dispositifs médicaux portables
- Coût relativement élevé	- Coût peu élevé
- Dépendant d'un système vasculaire pour délivrer l'oxygène au niveau de la plaie	- Peut délivrer directement au tissu superficiel de la plaie
- Pauvre vascularisation de plaie ce qui limite la diffusion de l'oxygène	- Oxygénation non dépendante de la vascularisation
- Risque de toxicité multi-organe de l'oxygène	- Pas de risque de toxicité multi-organe de l'oxygène
- Relativement bien étudié	- Recherche limitée sur les résultats et le mécanisme

Kéotyl® possède un marquage CE qui est mentionné sur les conditionnements. Le numéro 0459 est apposé à côté du marquage ce qui correspond au numéro d'identification de l'organisme notifié, le G-MED.

2.3.3.3. Etudes cliniques réalisées

Aucune étude clinique n'a été publiée.

2.3.4. Etude de « Original Oxygen »

2.3.4.1. Recherches et découverte

La crème « Original Oxygen » a été élaborée et formulée par le Docteur Paul Herzog afin de servir de base pour ses produits cosmétiques.

Le Dr Paul Herzog mène ses études de médecine à Bucarest, puis à Vienne, à la veille de la Seconde Guerre mondiale. Il acquiert ensuite une formation d'épidémiologiste en Suède. En 1948, il lutte contre l'épidémie de poliomyélite qui s'est abattue sur le Danemark. Le virus attaque les poumons et les malades meurent d'étouffement sous les yeux des médecins impuissants. On dispose bien de quelques poumons d'acier, mais cet appareillage coûteux et encombrant permet, au mieux, de retarder l'échéance fatale. C'est pour le Dr Paul Herzog l'occasion de manifester son génie inventif. En collaboration avec le Professeur Clarence Crafoord, il crée un appareil qui supplée à toute défaillance du système respiratoire. On peut, désormais, soigner les gens atteints. Et lorsque la maladie s'étend à la Suède, en 1950, puis à la Suisse, en 1953, les hôpitaux sont équipés du "respirateur" du Dr Paul Herzog. Issu de la lutte contre la poliomyélite, le "respirateur" devient de plus en plus un instrument de travail privilégié des chirurgiens et, particulièrement des anesthésiologistes. Car, entre-temps, le Dr Paul Herzog a mis au point un système complémentaire pour analyser la composition de l'air inhalé et rejeté par les individus, en fonction de leur âge et de leur constitution, de façon à pouvoir reproduire cet air lors d'opérations sous narcose. Ces découvertes lui valent la remise du titre de Docteur Honoris Causa de l'Institut Nobel ⁽⁸⁴⁾.

Le Dr Paul Herzog, et d'autres avant lui, n'ignorent pas que l'oxygène naissant est le meilleur désinfectant. Malheureusement, il s'agit d'un élément volatil qui ne se conserve pas dans une crème ou dans une autre substance équivalente. Lorsqu'il se penche sur le problème, il y a déjà plus d'un demi-siècle que des médecins essaient de fixer l'oxygène. Il s'agit de remplacer le principe de l' "intoxication" des bactéries par celui de leur "oxydation ", procédé qui n'est pas nocif pour les cellules et pour le médecin traitant. Comment stabiliser cet oxygène providentiel? Depuis longtemps déjà, le Dr Paul Herzog a une idée à ce sujet qu'il met toutefois en veilleuse pour se consacrer à ses recherches sur les épidémies. Dès les années 70, il est disponible pour relever le défi. Son épouse Karin l'assiste dans ses travaux et teste l'effet de l'oxygène sur la peau. Il s'agit en fait d'une double découverte. D'une part, le Dr Paul Herzog a réussi à stabiliser l'oxygène, à le "fixer" dans une crème. D'autre part, cet oxygène, contenu sous forme liquide dans l'émulsion, se libère sous forme gazeuse, au contact de la peau, et provoque une pression, soit un effet mécanique qui injecte littéralement l'oxygène sous la peau. La pression libérée exerce un effet de massage sur les couches superficielles de la peau, de sorte que le sang peut apporter plus facilement les substances vitales aux cellules de la peau.

Pour son inventeur, l'avantage de cette formule saute aux yeux: la même émulsion conviendra à tous les types de peau, dans la mesure où l'action de l'oxygène normalise les fonctions de l'épiderme. Ses fonctions rétablies, il suffira de donner à la peau les vitamines et les substances indispensables à son bon équilibre. La troisième carrière du Dr Paul Herzog débute alors en Suisse, son pays d'origine, où au terme d'années de recherche dans ce sens, il crée sa gamme de produits basés sur l'émulsion à l'oxygène. Il la teste d'abord longuement en clinique, à Stockholm. Encouragés par les résultats, Paul et Karin Herzog décident de commercialiser mondialement leur ligne de soin qui porte le nom de Karin Herzog⁽⁸⁴⁾.

2.3.4.2. Composition et mécanisme d'action

L'émulsion « Original Oxygen » contient 2% de peroxyde d'hydrogène, de l'eau, de la paraffine liquide, de la glycérine, de l'alcool stéarylique, du polysorbate

20, de l' α -tocophérol et du rétinol. Elle est conditionnée en tube de 200 mL et porte les mentions légales obligatoires pour les produits cosmétiques en Suisse.

2.3.4.3. Avantages

L'utilisation pendant de nombreuses années par les services hospitaliers a permis de mettre en évidence son efficacité par les cliniciens. En comparaison avec d'autres produits à base d'oxygène disponibles sur le marché actuellement, cette émulsion a été jugée supérieure. La méthode de libération de l'oxygène au niveau de l'épiderme et des couches profondes de la peau est particulièrement performante pour assurer l'oxygénation défailante. Son mécanisme d'action reste à étudier par le biais d'essais cliniques.

2.4. Estimation du besoin en « Original Oxygen »

2.4.1. Etudes de cas à l'hôpital Debrousse

Précédemment, nous avons détaillé les démarches nécessaires pour conclure un marché public en vue de l'approvisionnement d'un établissement hospitalier en produits du domaine pharmaceutique. Une étape indispensable citée est la définition du besoin en l'occurrence pour l'hôpital Debrousse. La crème « Original Oxygen » était utilisée dans les cas d'escarres et les purpura fulminans ce qui nous a conduit à réaliser deux enquêtes pour estimer ce besoin. La première a permis de définir grossièrement l'incidence des escarres dans la population pédiatrique de l'hôpital. La seconde enquête a mis en évidence les cas de purpura fulminans déclarés et soignés au moyen de cette crème dans le service de réanimation entre 1992 et 2003.

2.4.1.1. Cas d'escarres

◆ Matériel et méthode

- Recueil et traitement des données

Une enquête sur les escarres de l'enfant a été réalisée dans cinq services de l'hôpital pédiatrique Debrousse. Ce travail n'est pas totalement complet mais il donne une idée générale sur l'incidence des escarres en pédiatrie et leur prise en

charge dans cet établissement. Cette étude a permis de mettre en évidence les cas avérés d'escarre et de montrer l'utilité d'une éventuelle utilisation d' »Original Oxygen » comme traitement. Pour mener à bien ce travail, les cadres infirmiers de chaque service ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire composé de cinq questions à réponses courtes.

◆ Résultats

Les fiches de recueil des données peuvent être consultées en annexe 5. Les cinq services interrogés sont concernés par les escarres mais de manière différente. En effet, la fréquence de ces affections cutanées varie selon le type d'unité pédiatrique car les enfants hospitalisés sont atteints de maladie plus ou moins grave ce qui conditionne la survenue d'escarres. Le service de réanimation est particulièrement concerné par ce problème car il rencontre plus de cinq cas avérés par an. Dans les quatre autres unités de soin, moins de trois cas par an sont recensés mais ceux-ci restent au stade de phlyctène et ne s'aggravent pas.

En ce qui concerne les localisations, elles sont aussi spécifiques aux services. Les régions les plus fréquemment touchées par les escarres sont les talons, l'occiput, les ailes du nez, le sacrum, le dos et les extrémités. L'âge des enfants atteints par ce problème ne semble pas être un facteur prédictif car toutes les tranches d'âge sont impliquées. Ainsi, l'incidence est plutôt corrélée à la pathologie de l'enfant qui conditionne son temps de séjour à l'hôpital. La prévention est présente dans tous les services même si elle ne fait l'objet d'un protocole que dans une unité. Ce dernier inclut des gestes à pratiquer afin de limiter la survenue d'escarres chez les enfants :

- changement de position régulièrement.
- utilisation de matelas anti-escarre de type Cliniplot.
- massage et effleurage des zones à risque avec des huiles indiquées.

◆ Discussion

Ce travail a permis de montrer que les escarres sont peu rencontrées à l'hôpital Debrousse à l'exception du service de réanimation. Ceci s'explique par le fait que l'état général des patients est beaucoup plus altéré que dans les autres services.

Les escarres au niveau du talon, de l'occiput et du sacrum sont la conséquence d'un séjour prolongé alité relativement long. En effet, l'immobilité favorise l'ischémie et empêche une oxygénation correcte des tissus. Par contre, les ailes du nez sont quant à elles touchées par ce phénomène à cause des lunettes à oxygène utilisées comme assistant respiratoire.

De plus, de nombreux enfants ont un état de conscience limité ce qui réduit leur mobilité. Ainsi, l'appui prolongé de certaines parties du corps favorise l'apparition des escarres par manque d'oxygénation. Pour oxygéner les zones à risque, le personnel infirmier utilise des huiles à base de glycérides peroxygénés favorisant l'oxygénation tissulaire et la crème « Original Oxygen » quand elle était disponible.

◆ **Conclusion**

Même si l'incidence des escarres n'est pas élevée à l'hôpital Debrousse, la crème « Original Oxygen » peut avoir une réelle utilisation pour favoriser l'oxygénation cutanée des zones d'appui. De part l'action de l'oxygène contenu, elle permettrait de lutter contre l'apparition des escarres surtout dans le service de réanimation. Le confort et la qualité de vie des enfants hospitalisés pourraient être améliorés.

2.4.1.2. Cas de Purpura fulminans

◆ **Matériel et méthode**

- Sélection des dossiers

Ce travail est basé sur une enquête rétrospective de patients ayant présenté un PF sur une période de 11 ans, de janvier 1992 à mai 2003, dans le service de réanimation de l'hôpital pédiatrique Debrousse. Les dossiers d'enfants concernés ont pu être retrouvés en consultant minutieusement le cahier d'admission du service de réanimation pédiatrique. Après un passage en revue des 11 cahiers correspondant aux 11 années, nous avons noté le numéro et le nom des patients atteints de PF afin de rechercher leur dossier archivé.

Devant la relative rareté de la pathologie, seuls 16 dossiers de patients ont été retrouvés sur cette période. Parmi eux, 13 ont été inclus dans l'enquête car

pour les 3 autres les données concernant le patient et le traitement n'étaient pas suffisamment détaillés pour être exploitables.

- *Recueil et traitement des données*

Chacun des 13 dossiers a été étudié à l'aide d'une fiche de recueil standard (Annexe 6). Cette fiche comporte plusieurs parties : des renseignements administratifs (nom, prénom, sexe, date de naissance, poids), des renseignements concernant l'hospitalisation (durée, motif, état général et état des lésions à l'admission, évolution de l'état général et des lésions, traitement) et une évaluation du traitement « Original Oxygen ».

Les données anamnestiques et cliniques ont été documentées à l'aide du dossier médical et du dossier infirmier. Les informations concernant la thérapeutique ont été relevées sur la feuille de réanimation, le dossier de prescription médicale et la feuille récapitulative des conduites et traitements quotidiens.

◆ **Résultats**

Cette série de 13 enfants concernait 9 filles (69,2%) et 4 garçons (30,8%).

L'âge moyen des 13 enfants était de 3,2 ans avec un âge minimum de 0,3 an et un âge maximum de 8,5 ans. La répartition par sexe et par classe d'âge est rapportée dans le tableau VI.

Tableau VI : Caractéristiques des patients étudiés

	Nombre	Pourcentage
Garçon	4	30,8
Fille	9	69,2
0 - 12 mois	5	38,5
1 - 3 ans	2	15,4
3 - 6 ans	4	30,8
6 - 10 ans	2	15,4

Comme nous l'avons cité précédemment dans la partie bibliographique, plusieurs germes sont responsables de PF. Dans les cas présentés, le méningocoque est particulièrement responsable car 23,1% des cas sont dus au

méningocoque B et 15,4% des cas au méningocoque C comme le montre le tableau VII ci-dessous.

Tableau VII : Germes mis en cause dans les cas de PF

Type de germe	n (%)
Méningocoque	8 (61,5%)
Méningocoque B	3 (23,1%)
Méningocoque C	2 (15,4%)

A partir de leurs dossiers, nous avons pu observer l'évolution des 13 patients au cours de leur séjour hospitalier. En terme de complication, 3 enfants (23,1%) sont décédés des suites du PF et 1 enfant (7,7%) présentait des lésions cutanées qui ont nécessité une greffe de peau. 4 actes chirurgicaux (30,8%) ont été nécessaires pour nettoyer les lésions cutanées. De plus, un patient (7,7%) a subi une amputation suite à une atteinte nécrosante des membres inférieurs. Ces résultats sont résumés dans le tableau VIII.

L'enquête réalisée à l'hôpital Debrousse avait pour but de montrer l'utilisation de la crème « Original Oxygen » pour traiter des lésions cutanées causées par un PF et d'évaluer grossièrement son efficacité sur les 13 PF. 12 enfants ont reçu un traitement à base de cette crème pour des lésions de stade et de localisations variables. Les durées de traitement ont différées de manière importante suivant l'état des lésions purpuriques. La durée moyenne calculée était de 18 jours avec une durée minimale de 1 jour et une durée maximale de 120 jours. La prise en charge par la crème « Original Oxygen » a été estimée, d'après les informations recueillies dans le dossier médical, efficace pour 9 patients. Pour 3 patients, elle n'a pas été suffisamment efficace au vu de l'importance des nécroses. L'oxygénation cutanée n'a pas suffi. Dans 38,5% des cas, ce type de traitement s'est révélé très efficace car les lésions purpuriques n'étaient pas trop profondes et la mise en place du soin a été rapide. Enfin, en ce qui concerne la consommation de crème, elle varie selon l'étendue des zones à traiter et la sévérité des lésions ce qui nécessite un renouvellement plus rapide de l'application. Ces données sont rapportées dans le tableau IX.

Tableau VIII : Complications du PF des patients étudiés.

Type de complication	n (%)
Décès	3 (23,1%)
Greffe de peau	1 (7,7%)
Chirurgie réparatrice	4 (30,8%)
Amputation	1 (7,7%)

Tableau IX : Traitement par « Original Oxygen » ou « Voile O₂ »

Traitement "Voile O ₂ "	n (%)
Durée	
- 1 jour	1 (7,7%)
- 2 jours	2 (15,4%)
- 7 jours	5 (38,5%)
- 6 jours	1 (7,7%)
- 24 jours	1 (7,7%)
- 37 jours	1 (7,7%)
- 1120 jours	1 (7,7%)

◆ Discussion

L'étude présente certaines limites quant à l'interprétation des données. Elle a été réalisée sur un petit nombre de dossiers patients et seul le dossier clinique a permis de documenter les informations nécessaires à notre étude. En effet, les données inscrites concernant l'utilisation de la crème « Voile O₂ » ne sont pas toujours suffisamment précises dans les fiches de soins infirmiers tels que le nombre d'application, le lieu d'application et la durée du traitement. De plus, en interrogeant les médecins du service de réanimation, nous avons pu constater que la crème a sans doute été utilisée sans que ce ne soit noté dans le dossier.

Cependant, les données recueillies donne une idée de l'importance de cette crème dans le traitement des lésions cutanées du PF.

Toutefois, nous pouvons interpréter les résultats obtenus tout en émettant des réserves.

◆ Conclusion

La crème « Original Oxygen » semble avoir une efficacité certaine sur les lésions cutanées provoquées par un purpura fulminans. En effet, les nécroses sont dues à un manque d'oxygène mobilisé par le germe responsable tel que le méningocoque, *Neisseria meningitidis*. En hiver et au printemps, les sérogroupes les plus rencontrés sont B et C tout comme le montre l'enquête. Cette bactérie,

utilise l'oxygène pour survivre dans l'organisme et prive celui-ci pour nourrir les tissus cutanés. Cette hypooxygénation est à l'origine des nécroses cutanées mais elle peut être diminuée voire contrecarrée par l'utilisation de l'émulsion « Original Oxygen » qui met à disposition de la peau de l'oxygène indispensable à la cicatrisation.

2.4.2. Démarches entreprises par la pharmacie de Debrousse

2.4.2.1. Auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)

La pharmacie Debrousse a souhaité engager des démarches auprès de l'Afssaps afin de pouvoir acquérir la crème « Original Oxygen » de façon légale. Nous avons choisi de contacter l'autorité compétente française pour avoir un avis sur le statut possible de ce produit.

L'Afssaps est un établissement public de l'Etat placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Ses missions et prérogatives, son organisation et son fonctionnement ainsi que l'inspection sont décrits à l'article 6 du livre VIII du code de la santé publique ⁽⁶⁶⁾, chapitre VI. Nous pouvons résumer les principales missions de cette autorité.

« L'agence participe à l'application des lois et règlements relatifs à l'importation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'exportation, à la distribution en gros, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation de produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle... »

« L'agence procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation de ces produits et objets à tout moment opportun et notamment lorsqu'un élément nouveau est susceptible de remettre en cause l'évaluation initiale. Elle assure la mise en œuvre des systèmes de vigilance et prépare la pharmacopée. ».

L'agence est administrée par un conseil d'administration et dirigée par un directeur général nommé par décret tout comme le président du conseil

d'administration. Les décisions concernant les produits mentionnés à l'article L. 793-1 relèvent de la compétence du directeur général qui agit au nom de l'Etat.

Pour notre dossier, les démarches auprès de l'autorité de santé ont débuté en Octobre 2003. Nous avons pris contact par téléphone avec Madame Hool, chargée de mission pédiatrique. Celle-ci nous a orientés vers le service des « Affaires Juridiques » dont la responsable est Madame Herail. Madame Herail étant absente, notre interlocutrice a été Madame De Keroz. Nous avons exposé la situation délicate du fait que la demande émanait des cliniciens et non du laboratoire lui-même. Les démarches allaient alors être entreprises par la pharmacie de l'hôpital. Ainsi, Madame De Keroz nous a expliqué la marche à suivre. Nous avons alors adressé un courrier en date du 05 Novembre 2003 accompagné de la composition du produit à ce service (Annexe 7). Nous avons attiré leur attention sur le fait qu'il existe sur le marché actuellement trois produits équivalents. Le dossier sera suivi par la suite par Madame De Keroz et Monsieur Machado.

Le produit « Original Oxygen » a été examiné par un groupe d'experts en vue de sa qualification. Ce groupe de travail est constitué de scientifiques, médecins et pharmaciens non nommés par le directeur général, qui détermine le statut réglementaire possible du produit exposé. Cette commission s'est réunie le 02 Décembre 2003 afin de qualifier cette crème. Les membres de la commission ont étudié les différents statuts réglementaires possibles, médicament, dispositif médical ou cosmétique. Le statut réglementaire de cosmétique sera retenu devant celui de médicament et dispositif médical. En effet, l'attribution du terme médicament est réservé aux produits ayant une action pharmacologique sur l'organisme, en l'occurrence sur la peau. D'autre part, un dispositif médical répare une fonction délétère de l'organisme grâce à une action mécanique. Un compte-rendu a été rédigé pour nous rendre la réponse en Janvier, puis il a été approuvé en Février et signé en Mars (Annexe 7). En effet, le groupe de qualification se réunit tous les mois et le circuit officiel d'une réponse sur le statut d'un produit comprend la décision, l'approbation du compte-rendu et la signature de celui-ci avant envoi à la personne détenant le produit.

Cependant, nous avons téléphoné maintes fois pour signaler à l'agence que le courrier ne nous était toujours pas parvenu. Différents interlocuteurs nous ont

répondu par téléphone, chacun n'étant pas au courant du dossier et auquel il a fallu fournir à nouveau toutes les explications. Devant l'attente du courrier qui semblait être en rédaction depuis plusieurs semaines, nous avons signalé au directeur général les dysfonctionnements qui semblaient régner au sein du service des Affaires Juridiques. Trois mois ont été nécessaires pour la rédaction du compte-rendu, sa relecture et la signature !

Après la réponse du service Affaires Juridiques de l'afssaps en faveur du statut cosmétique, le 23 mars 2004, nous avons contacté l'unité d'évaluation des produits cosmétiques et particulièrement Madame Florence Le Pagnol. Cette dernière a fait partie de la commission de qualification citée précédemment. Elle nous a renseignés sur les démarches à réaliser pour l'importation du cosmétique.

Premièrement, une déclaration de l'établissement importateur dans un pays de la Communauté Européenne, en l'occurrence en France, est nécessaire. Pour ce faire, nous avons été dirigés vers la Direction de l'inspection et des établissements qui nous a envoyé le formulaire requis pour cette démarche. Celui-ci doit être complété et renvoyé à cette même unité. Un responsable de l'importation, de formation scientifique Bac +5, doit être nommé.

Parallèlement, une Déclaration de la formule doit être faite aux 3 centres antipoison en France présents à Lyon, Marseille et Paris (Annexe 8). De plus, il faut monter un dossier de sécurité à présenter en cas d'effet indésirable imputé au produit ou d'inspection par les autorités compétentes.

Enfin, le 29 Mars 2004, nous avons reçu le courrier de l'afssaps comprenant le compte-rendu de la commission de qualification qui avait eu lieu début décembre soit 4 mois après ! La lettre confirme les données obtenues par téléphone, le produit « Original Oxygen » correspond plutôt à la définition d'un cosmétique qu'à celle d'un médicament. Ainsi, l'hôpital Debrousse peut acheter ce produit en tant que cosmétique et l'utiliser comme bon lui semble. Ainsi des démarches d'approvisionnement seront entreprises comme nous le verrons par la suite.

Le 29 mars 2004, nous avons contacté le Docteur Campo-Paysaa, ancien chirurgien plastique à l'hôpital Debrousse. Ce dernier a eu l'opportunité de rencontrer le Docteur Paul HERZOG par l'intermédiaire de connaissances dans les

années 70-75. Monsieur Herzog lui a fait découvrir son laboratoire de recherche et fabrication qu'il avait construit lui-même. Ses travaux sur l'oxygène ont permis la découverte du « Voile d'Oxygène ». Monsieur Campo-Paysaa importa alors plusieurs kilogrammes de Suisse de ce produit. Il en a distribué dans plusieurs hôpitaux de Lyon afin de pallier aux problèmes de retard de cicatrisation. Des préparations cutanées à base de cette crème étaient élaborées pour être appliquées avant les greffes de peau. Puis Monsieur Herzog a breveté son produit qui a par la même occasion changer d'appellation. Le « Voile d'Oxygène » est devenu « Original Oxygen ». Sur le territoire suisse, le produit est vendu comme cosmétique en pharmacie.

2.4.2.2. Auprès du laboratoire Herzog

Nous avons contacté le laboratoire Herzog en Suisse le 16 Mars 2004. Nous leur avons demandé de fixer un prix pour la crème afin que les Hospices Civils de Lyon puissent conclure un marché et acheter librement le produit.

Très humaniste et sensible au service rendu par leur produit aux enfants, Madame Herzog souhaitait fournir le cosmétique en échantillons gratuits. Toutefois, la publicité des médicaments et des cosmétiques est régie par des lois au niveau français et au niveau européen et ne permet pas cette forme d'approvisionnement.

2.4.2.3. Auprès de la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon

Les démarches pour conclure un marché entre un laboratoire et la Pharmacie Centrale des HCL suivent le schéma décrit précédemment dans le chapitre consacré à cet effet.

La première étape a été de définir les besoins de l'hôpital Debrousse concernant l'utilisation de la crème « Original Oxygen ». Une enquête des cas d'escarres et de PF au sein de l'établissement a permis d'estimer assez précisément la quantité nécessaire pour une année.

Par la suite, le laboratoire fabricant a été contacté afin d'obtenir une offre de prix. Devant le montant du marché à conclure pour une année qui est inférieur à

230 000€ HT, la procédure envisagée est une procédure adaptée sans appel d'offre. Les démarches vont être entamées prochainement afin d'obtenir la crème « Original Oxygen » au sein de l'hôpital.

COMTE Delphine

Démarches pour déterminer le statut réglementaire d'une crème à base d'oxygène et ses modalités d'approvisionnement.

Th. D. Pharm., Lyon I, 2005

RESUME

L'oxygénation est un phénomène indispensable au niveau de la peau, où il est nécessaire à la cicatrisation. Le défaut d'approvisionnement en oxygène entraîne des troubles de la microcirculation cutanée, état pathologique retrouvé au niveau des escarres et des purpuras fulminans.

L'oxygénothérapie topique a montré son intérêt dans le traitement de ce type de lésions nécrotiques. Aussi, une émulsion oxygénée, « Original Oxygen », s'est révélée particulièrement efficace en réanimation à l'hôpital Debrousse sur les nécroses cutanées débutantes apparaissant à la suite d'un purpura fulminans. Cependant, cette crème, élaborée par un laboratoire suisse à des fins cosmétiques, ne possède pas de statut réglementaire actuellement. La pharmacie hospitalière a souhaité entamer des démarches auprès de l'Afssaps afin de s'approvisionner légalement pour pallier aux besoins du service de réanimation pédiatrique.

MOTS CLES

Oxygénation tissulaire
Escarres
Purpura fulminans
Oxygénothérapie topique
Réglementation

JURY

Président : Mme PARIS Joëlle
Membres : Dr BERTHIER Jean-Claude
Mme BLEYZAC Nathalie

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 04 mars 2005

ADRESSE DE L'AUTEUR

Le Pont - 74290 ALEX