



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n°2

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 10 janvier 2014

par

Mme BENOIT Charlotte

Née le 13 Septembre 1988

A Beauvais (60)

\*\*\*\*\*

**LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* :  
NOUVELLE RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE**

\*\*\*\*\*

JURY

M. HARTMANN Daniel, Professeur des Universités

Mme BERTRAM Delphine, Docteur en Pharmacie

M. FLEURY Bernard, Docteur en Sciences

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directeur : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : M. Pierre FARGE

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Claude COLLIGNON
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : Mme Véronique MAUME-DESCHAMPS
- I.U.F.M. Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon**

**Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA**

**Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS Madame S. SENTIS,  
Monsieur M. TOD**

**Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)  
Monsieur Alain BANNIER (MCU)  
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)  
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)

• **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)  
Monsieur Plawen KIRILOV (MCU)  
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)  
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU - PH)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU – PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Mademoiselle Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur François COMET (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Roland BARRET (Pr)  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)
- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)  
Monsieur Michel TOD (PU - PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)  
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)  
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)  
Madame Emilie FROBERT (MCU – PH)  
Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE ET ORGANISATION ANIMALE**

Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**  
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)  
Madame Valérie VOIRON (PAST)
- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**  
Madame Emilie BLOND  
Madame Christelle MOUCHOUX  
Madame Florence RANCHON
- **Attachés Temporaires d’Enseignement et de Recherche (ATER)**  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85ème section  
Monsieur Boyan GRIGOROV 87ème section  
Madame Faiza LAREDJ 85ème section  
Monsieur Waël ZEINYEH 86ème section

**Pr : Professeur**

**PU-PH : Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier**

**MCU : Maître de Conférences Universitaire**

**MCU-PH : Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier**

**HDR : Habilitation à Diriger des Recherches**

**AHU : Assistant Hospitalier Universitaire**

**PAST : Personnel Associé Temps Partiel**

**ATER : Attaché Temporaire d’Enseignement et de Recherche**

## **REMERCIEMENTS**

### **Aux membres de mon jury de thèse,**

A Monsieur le Professeur Daniel HARTMANN, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le président de ce jury de thèse, pour vos conseils avisés et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Delphine BERTRAM, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir encadrée pendant ces longs mois de rédaction. Merci pour vos encouragements et vos précieux conseils.

A Monsieur le Docteur Bernard FLEURY, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Veuillez trouver ici mes vifs remerciements et ma sincère gratitude.

### **Merci également,**

A Alice Fouretier, pour ton aide et tous tes conseils pendant l'écriture de cette thèse.

A Monsieur Dubois et toute votre équipe, pour m'avoir accueillie à plusieurs reprises dans votre officine. Merci pour tous vos enseignements et votre soutien.

### **A ma famille,**

En particulier à mes parents qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mes études afin que je trouve ma voie et puisse m'épanouir.

A mon frère Florian et ma sœur Pauline, pour m'avoir supportée pendant tout ce temps et pour tous ces moments partagés.

Sans oublier mes grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines, merci à tous pour votre soutien depuis ma plus tendre enfance.

### **A mes amis,**

A Emilie, d'abord binôme puis véritable amie, pour tous ces moments partagés ensemble que ce soit pendant les TP, les soirées, les voyages, ou les simples instants de vie. Merci pour cette amitié qui m'est chère.

A Isabelle et Remy, pour votre bonne humeur durant toutes ces années d'études et toutes ces soirées partagées.

A Stéphanie et Louis, notamment pour ce trip asiatique partagé avec bonheur ensemble.

A la super promo 2013-2014 du Master Eudipharm.

A Sarah, Gaëlle, Caroline, Thomas, Olivier, Laetitia et tous les autres, merci.



## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>REMERCIEMENTS .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>LISTES DES ABRÉVIATIONS .....</b>  | <b>12</b> |
| <b>LISTE DES FIGURES .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>INTRODUCTION.....</b>  | <b>15</b> |
| <b>1. LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC <i>IN VITRO</i> .....</b>            | <b>17</b> |
| <b>1.1. La nouvelle approche et l'approche globale .....</b>                      | <b>17</b> |
| <b>1.2. Définition des DMDIV .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>1.3. Le marché du DMDIV .....</b>  | <b>20</b> |
| 1.3.1. En France.....   | 20        |
| 1.3.2. Dans le monde.....   | 23        |
| <b>1.4. Les différentes catégories de DMDIV.....</b>                              | <b>24</b> |
| <b>1.5. Classification des DMIV .....</b>   | <b>24</b> |
| 1.5.1. Classification selon la directive 98/79/CE.....                            | 24        |
| 1.5.2. La Global Medical Device Nomenclature (GMDN) .....                         | 26        |
| 1.5.3. La Global IVD (GIVD) Classification .....                                  | 28        |
| <b>1.6. Sécurité des DMDIV.....</b>   | <b>30</b> |
| 1.6.1. Marquage CE.....   | 30        |
| 1.6.1.1. Conformité européenne .....  | 30        |
| 1.6.1.2. Modes d'évaluation de la conformité .....                                | 31        |
| 1.6.1.3. Les acteurs du marquage CE.....  | 33        |
| 1.6.1.3.1. La Commission Européenne.....  | 33        |
| 1.6.1.3.2. Autorité compétente nationale : ANSM .....                             | 33        |
| 1.6.1.3.3. Organisme notifié : évaluation de la conformité selon la classe.....   | 34        |
| 1.6.1.3.4. Fabricant : déclaration de conformité et dossier technique .....       | 36        |
| 1.6.1.4. Les limites .....  | 39        |
| 1.6.1.5. Normes harmonisées et Spécifications Techniques Communes .....           | 40        |
| 1.6.2. La surveillance du marché .....  | 41        |
| 1.6.2.1. Déclaration et enregistrement du DIV et des opérateurs économiques ..... | 41        |
| 1.6.2.2. Opérations d'évaluations et de contrôles.....                            | 42        |
| 1.6.2.3. Réactovigilance.....   | 43        |
| 1.6.2.3.1. Définition .....   | 43        |
| 1.6.2.3.2. Organisation du système de réactovigilance .....                       | 43        |
| 1.6.2.3.3. Statistiques.....  | 44        |

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| 1.6.2.3.4.   | Signalement .....  | 46        |
| 1.6.2.3.5.   | Actions de l'ANSM .....  | 46        |
| 1.6.2.3.6.   | Exemple de cas de réactovigilance .....                                    | 47        |
| 1.6.3.       | Evaluation clinique et DMDIV.....  | 48        |
| 1.6.3.1.     | Réglementation.....  | 48        |
| 1.6.3.2.     | La recherche biomédicale en France.....                                    | 49        |
| 1.6.3.2.1.   | Les différents types de recherches biomédicales .....                      | 50        |
| 1.6.3.2.2.   | La recherche biomédicale et les DMDIV .....                                | 51        |
| 1.6.3.2.3.   | Etapes dans la réalisation de l'évaluation clinique d'un DMDIV .....       | 54        |
| 1.6.3.2.3.1. | Demande d'autorisation d'essai clinique .....                              | 54        |
| 1.6.3.2.3.2. | Modifications de l'essai.....  | 58        |
| 1.6.3.2.3.3. | Vigilance .....  | 58        |
| 1.6.3.2.3.4. | Fin et résultats de l'essai.....   | 66        |
| <b>2.</b>    | <b>LE NOUVEAU REGLEMENT EUROPEEN ET SES CONSEQUENCES.....</b>              | <b>67</b> |
| <b>2.1.</b>  | <b>Les contextes .....</b>   | <b>68</b> |
| 2.1.1.       | Le contexte Européen .....   | 68        |
| 2.1.2.       | Le système américain.....  | 68        |
| <b>2.2.</b>  | <b>Les textes impactés en France et en Europe .....</b>                    | <b>69</b> |
| 2.2.1.       | Différents actes législatifs européens.....                                | 69        |
| 2.2.2.       | La directive européenne 98/79/CE .....                                     | 69        |
| 2.2.3.       | La transposition en droit français.....                                    | 70        |
| <b>2.3.</b>  | <b>Les objectifs du nouveau règlement .....</b>                            | <b>70</b> |
| <b>2.4.</b>  | <b>Les changements majeurs .....</b>                                       | <b>70</b> |
| 2.4.1.       | Champ d'application étendu .....   | 71        |
| 2.4.2.       | Nouvelle classification selon le risque (A, B, C, D) .....                 | 71        |
| 2.4.3.       | Evaluation de la conformité en fonction de la classe du DMDIV.....         | 73        |
| 2.4.4.       | Organismes Notifiés.....   | 75        |
| 2.4.4.1.     | Nouvelles règles de désignation des ON.....                                | 75        |
| 2.4.4.2.     | Surveillance des ON .....  | 76        |
| 2.4.4.3.     | Rôle renforcé des ON.....  | 77        |
| 2.4.5.       | Spécifications Techniques Communes (STC) .....                             | 77        |
| 2.4.6.       | Nouveaux acteurs .....   | 77        |
| 2.4.6.1.     | Personne qualifiée.....  | 77        |
| 2.4.6.2.     | Création du Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux..... | 78        |
| 2.4.6.2.1.   | Définition .....   | 78        |
| 2.4.6.2.2.   | Rôles/Missions.....  | 78        |
| 2.4.6.3.     | Laboratoires de référence de l'Union européenne .....                      | 79        |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| 2.4.7.      | Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances (C et D) .....           | 80        |
| 2.4.8.      | Création de l'UDI : Unique Device Identification .....                               | 80        |
| 2.4.8.1.    | Objectifs de l'UDI.....  | 80        |
| 2.4.8.2.    | Caractéristiques de l'UDI.....   | 81        |
| 2.4.9.      | Tests diagnostiques compagnons .....   | 82        |
| 2.4.9.1.    | Définition.....  | 82        |
| 2.4.9.2.    | Intérêts .....   | 82        |
| 2.4.9.3.    | Evaluation de conformité des tests diagnostiques compagnons.....                     | 83        |
| 2.4.10.     | Preuves cliniques .....  | 83        |
| 2.4.10.1.   | Détermination de la validité scientifique .....                                      | 84        |
| 2.4.10.2.   | Evaluation des performances analytiques.....   | 84        |
| 2.4.10.3.   | Evaluation des performances cliniques .....  | 84        |
| 2.4.10.3.1. | Introduction du terme « promoteur ».....   | 85        |
| 2.4.10.3.2. | Etapes d'une étude interventionnelle de performance clinique .....                   | 85        |
| 2.4.10.3.3. | Etudes menées dans plusieurs Etats Membres.....                                      | 86        |
| 2.4.10.3.4. | Vigilance des investigations cliniques.....  | 86        |
| 2.4.10.4.   | Rapport de preuves cliniques.....  | 87        |
| 2.4.11.     | Identification client/fournisseur.....   | 87        |
| 2.4.12.     | Poursuite du développement de la banque de données européenne : EUDAMED88            |           |
| 2.4.13.     | Renforcement de la vigilance et de la surveillance du marché .....                   | 91        |
| 2.4.13.1.   | La base européenne EUDAMED.....  | 91        |
| 2.4.13.2.   | Obligations du fabricant.....  | 91        |
| 2.4.13.3.   | Rôle des Etats membres.....  | 92        |
| <b>2.5.</b> | <b>Révision, adoption et application de la nouvelle réglementation .....</b>         | <b>93</b> |
| <b>2.6.</b> | <b>Amendements du Parlement Européen après 1<sup>ère</sup> lecture .....</b>         | <b>95</b> |
| 2.6.1.      | Amendements communs aux DM et DMDIV [75].....  | 95        |
| 2.6.1.1.    | Organismes notifiés .....  | 95        |
| 2.6.1.2.    | Création d'un comité d'évaluation en matière de dispositifs médicaux (CEDM).....     | 95        |
| 2.6.1.3.    | EUDAMED .....  | 96        |
| 2.6.1.4.    | Vigilance et surveillance du marché.....   | 96        |
| 2.6.1.5.    | Sanctions.....   | 96        |
| 2.6.2.      | Amendements spécifiques aux DMDIV [76].....  | 96        |
| 2.6.2.1.    | Implication d'un comité d'éthique .....  | 96        |
| 2.6.2.1.    | Création comité consultatif multidisciplinaire des dispositifs médicaux (MDAC) ..... | 96        |
| 2.6.2.2.    | Tests génétiques.....  | 97        |
| 2.6.2.3.    | Ordonnances médicales.....   | 97        |
| 2.6.2.4.    | Délais d'application.....  | 97        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>3. Exemple d'application de la nouvelle réglementation à un DMDIV : mise sur le marché d'un nouveau test rapide d'orientation diagnostique du HIV .....</b> | <b>99</b>  |
| <b>3.1. Classification .....</b>   | <b>99</b>  |
| <b>3.2. Transparence .....</b>   | <b>100</b> |
| 3.2.1. Enregistrements EUDAMED.....  | 100        |
| 3.2.2. Traçabilité et UDI.....   | 100        |
| 3.2.3. Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances.....  | 100        |
| <b>3.3. Marquage CE .....</b>  | <b>101</b> |
| <b>3.4. Surveillance post commercialisation et réactovigilance.....</b>  | <b>102</b> |
| <b>CONCLUSIONS .....</b>   | <b>104</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>   | <b>106</b> |
| <b>Annexe I : Formulaire de déclaration d'un incident ou d'un risque d'incident de réactovigilance.....</b>  | <b>112</b> |
| <b>Annexe II : Organigramme de l'ANSM (Juillet 2013) .....</b>   | <b>114</b> |

## LISTES DES ABRÉVIATIONS

|         |   |
|---------|---|
| AC      | Autorité Compétente   |
| AEC     | Autorisation d'Essai Clinique                                       |
| ANSM    | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| CPP     | Comité de Protection des Personnes                                  |
| CSP     | Code de la Santé Publique   |
| DM      | Dispositifs Médicaux  |
| DMDIV   | Dispositifs Médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>                  |
| DMIA    | Dispositifs Médicaux Implantables Actifs                            |
| EDMA    | European Diagnostic Manufacturers Association                       |
| EIG     | Événement Indésirable Grave   |
| EIGI    | Effet Indésirable Grave Inattendu                                   |
| EMA     | European Medicines Agency   |
| EUDAMED | European Databank on Medical Devices                                |
| FDA     | Food and Drug Administration  |
| GCDM    | Groupe de Coordination des Dispositifs Médicaux                     |
| GHTF    | Global Harmonization Task Force on medical devices                  |
| GIVD    | Global <i>in vitro</i> diagnostic                                   |
| GMDN    | Global Medical Device Nomenclature                                  |
| JOCE    | Journal Officiel de des Communautés Européennes                     |
| ON      | Organisme Notifié   |
| PIP     | Poly Implant Prothèses  |
| PME     | Petites et Moyennes Entreprises                                     |
| STC     | Spécifications Techniques Communes                                  |
| TROD    | Test Rapide d'Orientation Diagnostique                              |
| UDI     | Unique Device Identification  |
| UE      | Union Européenne  |

## LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| Figure 1: Modules d'évaluation de la conformité [6].....  | 18 |
| Figure 2: Les étapes du marquage CE par la "Nouvelle Approche"[8].....  | 19 |
| Figure 3: Evolution du nombre total de laboratoires en France entre 2009 et 2012 [12] .....                       | 21 |
| Figure 4: Répartition par domaine du marché des réactifs de laboratoires en France en 2012 [11].....              | 22 |
| Figure 5: Répartition de la clientèle des industries du DMDIV en France en 2012 [11] .....                        | 22 |
| Figure 6: Répartition du marché mondial du DMDIV en 2012 [11].....  | 23 |
| Figure 7: Catégories de DM de la classification GMDN [18].....  | 26 |
| Figure 8: Structure par "Collective Terms" de la classification GMDN [19].....                                    | 27 |
| Figure 9: Catégories de la classification GIVD [20] .....   | 28 |
| Figure 10: Exemple dans la classification GIVD .....  | 29 |
| Figure 11: Correspondance entre les classifications GMDN et EDMA [21] .....                                       | 29 |
| Figure 12: Logo du marquage CE [10].....  | 30 |
| Figure 13: Les procédures d'accès au marquage CE [6][9] .....   | 31 |
| Figure 14: Exemple de certificat CE [29] .....  | 35 |
| Figure 15: Exemple de déclaration CE de conformité [29] .....   | 37 |
| Figure 16: Les étapes du marquage CE [24].....  | 39 |
| Figure 17: Exemple de normes harmonisées [30].....  | 40 |
| Figure 18: Exemple de STC applicables aux tests de dépistage [33] .....   | 41 |
| Figure 19: Signalements de réactovigilance pour les DMDIV [13] .....  | 45 |
| Figure 20: Répartition des signalements 2012 par type de déclarants (en %) [13] .....                             | 45 |
| Figure 21: Répartition des signalements 2012 par type de DMDIV (en %) [13] .....                                  | 45 |
| Figure 22: Bandelette réactive dans le système Accutrend Plus [38].....   | 48 |
| Figure 23: Différents types de recherches cliniques en France [43].....   | 50 |
| Figure 24: Organigramme relatif aux études DMDIV [44].....  | 53 |
| Figure 25: Extrait du formulaire de demande d'AEC - Description du DM/DMDIV [45]....                              | 55 |
| Figure 26: Formulaire de déclaration initiale de vigilance de l'ANSM [51].....                                    | 62 |
| Figure 27: Extrait du formulaire de déclaration de vigilance relatif à l'EI et la relation de causalité [51]..... | 63 |
| Figure 28: Tableau pour la phase pilote de déclaration des EIG (ANSM) [52] .....                                  | 65 |
| Figure 29: Procédure d'évaluation de la conformité des DMDIV à haut risque [65] .....                             | 74 |
| Figure 30: Procédure de désignation d'un organisme notifié.....   | 76 |

|   |     |
|---|-----|
| Figure 31: Etiquette de DM avec le code barre UDI [68].....     | 82  |
| Figure 32: Procédure législative ordinaire européenne [74]..... | 94  |
| Figure 33: STC des tests rapides pour le VIH ½ [33].....        | 101 |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|   |    |
|---|----|
| Tableau I: Classification des DMDIV selon la Directive 98/79/CE.....                        | 25 |
| Tableau II : Tableau récapitulatif des données de sécurité à déclarer à l'ANSM et au CPP .. | 61 |
| Tableau III : Classification des DIV proposée par le GHTF [64].....                         | 71 |
| Tableau IV: Classification des DMDIV du nouveau règlement [5] .....                         | 72 |
| Tableau V : Procédure d'évaluation de conformité selon la classe du DIV [5] .....           | 73 |
| Tableau VI : Données du système EUDAMED. ....   | 89 |

## INTRODUCTION

Des analyses sériques qui permettent l'identification de l'antibiotique approprié pour combattre une infection, aux tests génétiques qui fournissent des informations personnalisées pour le traitement du cancer, en passant par les tests d'auto-surveillance glycémique réalisés par les patients eux-mêmes, les tests de diagnostic *in vitro* fournissent des informations cruciales à chaque étape clé du parcours de soins du patient. Ils sont en effet présents dans le dépistage, la prévention, la détection, le diagnostic, ainsi que dans l'évaluation et le suivi thérapeutique. La réalisation de ces tests à partir de prélèvements humains (sang, urine, salive etc) donne une information essentielle qui influence aujourd'hui de 60 à 70% des décisions médicales au quotidien [1] et ce à moindre coût. En effet, les DIV représentent environ 1% de la consommation de soins et de biens médicaux en France en 2012 [2], les médicaments en représentant environ 19% en comparaison [3]. L'industrie du DIV constitue alors un acteur incontournable de santé publique.

Le cadre réglementaire actuel du diagnostic *in vitro* s'appuie sur le principe de la «nouvelle approche», mis en œuvre en 1985 par la Commission Européenne [4], et vise à garantir le fonctionnement du marché intérieur et à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de sécurité de la population. Or la réglementation du DIV n'a que très peu évolué depuis sa mise en place en 1998 avec la directive 98/79/CE et n'est plus en adéquation avec la situation actuelle du secteur du DIV. Durant ces 20 dernières années, les progrès technologiques et scientifiques constants de ce secteur au potentiel innovant ont permis le développement de nouveaux produits, bien loin des dispositifs traditionnellement utilisés à l'époque du « test en tube » avec, la découverte de nouveaux biomarqueurs qui participent à l'avènement de la médecine personnalisée. Ajouté à cela, d'importantes divergences sont apparues dans l'interprétation et l'application des règles par les Etats Membres de l'Union Européenne, ce qui a nui aux grands objectifs de la directive : la sécurité des DIV, leur performance et leur libre circulation.

Pour remédier à ces carences et divergences, la Commission Européenne a proposé le 26 septembre 2012 un nouveau projet de réglementation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* [5]. Ce règlement a pour objectif de garantir aux patients et aux professionnels de santé des DMDIV sûrs et efficaces, à travers une transparence et une traçabilité améliorées



des DMDIV, et une évaluation des performances, tout en définissant les rôles et responsabilités des acteurs de l'industrie du DIV et en assurant aux fabricants un cadre propice à l'innovation et la compétitivité au sein de l'Union Européenne.

Cette thèse a pour objectif d'analyser le projet de réglementation européenne relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. La première partie présentera le DMDIV, détaillera les étapes de son cycle de vie, du marquage CE à la surveillance post-commercialisation, selon la législation actuelle en France. La deuxième partie s'attardera sur les changements majeurs apportés par le nouveau règlement et ses conséquences sur le cycle de vie du DMDIV. Enfin, une dernière partie montrera par un exemple concret l'impact du nouveau règlement du développement jusqu'à la mise sur le marché d'un DMDIV du point de vue du fabricant.

## 1. LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO*

### *1.1. La nouvelle approche et l'approche globale*

Le principe de nouvelle approche en matière d'harmonisation technique et de normalisation a été mis en œuvre en 1985 par la Commission Européennes, et correspond à une nouvelle méthode d'élaboration des directives européennes. A l'inverse des anciennes directives, qui imposaient aux fabricants des dispositifs techniques précis et stricts, ce concept permet d'harmoniser les législations des Etats membres tout en laissant le choix aux entreprises des moyens techniques pour les appliquer dans la fabrication de leur produit. Ainsi, les directives « nouvelle approche » fixent de manière réglementaire et obligatoire des exigences essentielles de sécurité, de santé, d'environnement et de protection du consommateur pour les produits fabriqués dans l'Union européenne et dans les autres Etats de l'Espace Economique Européen comme la Norvège ou l'Islande. Ces directives « nouvelle approche » doivent se référer aux normes européennes harmonisées pour les spécifications techniques du produit lors de sa mise sur le marché [6].

La Nouvelle approche repose sur quatre grands principes :

- L'harmonisation est limitée à des exigences essentielles de sécurité à respecter pour pouvoir bénéficier de la libre circulation.
- Les spécifications techniques correspondantes aux exigences essentielles sont énoncées par des normes harmonisées européennes.
- L'application de ces normes reste à la discrétion du fabricant, qui peut choisir d'appliquer d'autres spécifications techniques pour satisfaire aux exigences.
- L'application de ces normes emporte présomption de conformité aux exigences essentielles correspondantes.

L'objectif de ce concept est double :

- Assurer la libre circulation des produits au sein du marché intérieur de l'Union Européenne
- Garantir la sécurité des consommateurs et des utilisateurs de ces produits.

On compte aujourd'hui une vingtaine de directives qui ont été adoptées sur la base de la « nouvelle approche ». Divers produits sont concernés (jouets, ascenseurs, etc) et parmi eux trois catégories de produits de santé :

- les Dispositifs Médicaux avec la directive 93/42/CEE
- les Dispositifs Médicaux Implantables Actifs avec la directive 90/385/CEE
- les Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* avec la directive 98/79/CE

L'approche globale résulte de la résolution du Conseil de 1989 [7] (mise à jour par les décisions 90/683/CEE et 93/465/CEE) et vient compléter la nouvelle approche en définissant les modalités générales de preuve de conformité. Elle consiste à fixer des lignes directrices générales et des procédures détaillées en matière d'évaluation de la conformité qui doivent être utilisées dans les directives « nouvelle approche ». Ainsi, l'évaluation est divisée en plusieurs « modules » qui diffèrent selon la phase de développement du produit, le type d'évaluation en cause, ainsi que la personne procédant à l'évaluation. On retrouve par exemple le contrôle interne de la fabrication, l'examen "CE" de type et l'assurance qualité production. Les procédures d'évaluation de la conformité des DMDIV seront détaillées plus tard dans cette présentation. La figure 1 ci-après décrit succinctement les huit différents modules qui peuvent composer la procédure d'évaluation d'un produit répondant à une directive de la « nouvelle approche ».

|   |  |
|---|--|
| A. Contrôle interne de la production    | Porte sur le contrôle interne de la conception et de la production. Ce module n'exige pas l'intervention d'un organisme notifié.   |
| B. Examen «CE de type»                  | Porte sur la phase de conception et doit être complété par un module prévoyant l'évaluation en phase de production. L'attestation d'examen «CE de type» est délivrée par un organisme notifié.   |
| C. Conformité au type                   | Porte sur la phase de production et complète le module B. Fournit la conformité au type décrit dans l'attestation d'examen «CE de type» délivrée en vertu du module B. Ce module n'exige pas l'intervention d'un organisme notifié.  |
| D. Assurance de la qualité production   | Porte sur la phase de production et complète le module B. Inspiré de la norme de la EN ISO 9002 relative à l'assurance de la qualité, avec l'intervention d'un organisme notifié chargé d'approuver et de contrôler le système de qualité mis en place par le fabricant pour la production, le contrôle final du produit et les essais.    |
| E. Assurance de la qualité des produits | Porte sur la phase de production et complète le module B. Inspiré de la norme EN ISO 9003 relative à l'assurance de la qualité, avec intervention d'un organisme notifié chargé d'approuver et de contrôler le système de qualité mis en place par le fabricant pour le contrôle final du produit et les essais.                           |
| F. Vérification sur produits            | Porte sur la phase de production et complète le module B. Un organisme notifié contrôle la conformité au type décrit dans l'attestation d'examen «CE de type», délivrée en vertu du module B, et délivre un certificat de conformité.  |
| G. Vérification à l'unité               | Porte sur les phases de conception et de production. Chaque produit individuel est examiné par un organisme notifié qui délivre un certificat de conformité.   |
| H. Assurance de la qualité complète     | Porte sur les phases de conception et de production. Inspiré de la norme EN ISO 9001 relative à l'assurance de la qualité, avec intervention d'un organisme notifié chargé d'approuver et de contrôler le système de qualité mis en place par le fabricant pour la conception, la fabrication, le contrôle final du produit et les essais. |

Figure 1: Modules d'évaluation de la conformité [6]

La décision 93/465/CEE harmonise les règles d'approbation et d'utilisation du marquage CE. Le marquage CE est le symbole visuel qui atteste qu'un produit a subi des contrôles vérifiant sa conformité à des exigences essentielles, notamment de santé et de sécurité, définies par des textes européens. Ce marquage est obligatoire pour certains produits et permet leur libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne. La figure 2 ci-dessous présente les grandes étapes du marquage CE appliqué aux produits de la « nouvelle approche ».

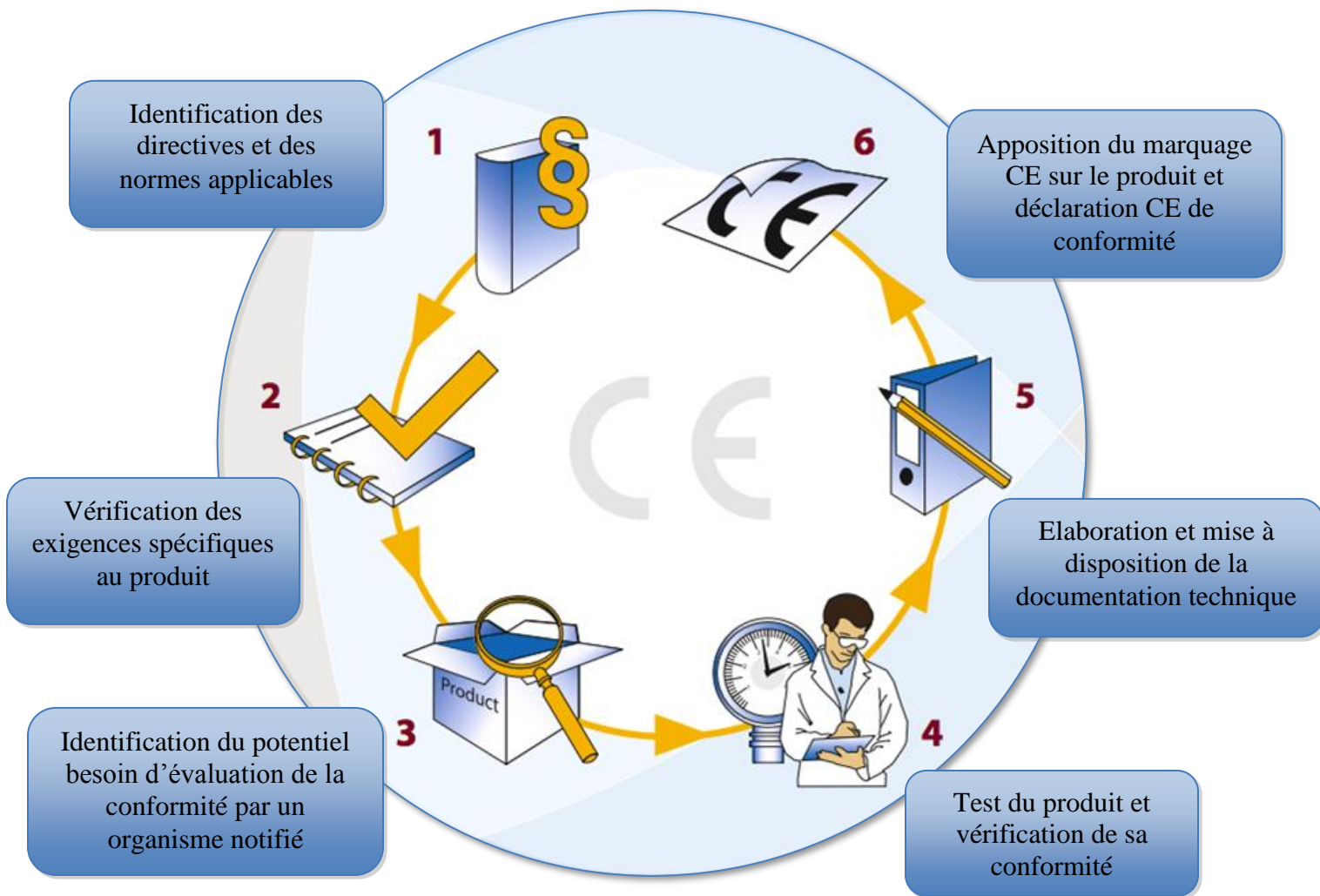


Figure 2: Les étapes du marquage CE par la "Nouvelle Approche"[8]

## **1.2. Définition des DMDIV**

Les DMDIV constituent un sous-ensemble des dispositifs médicaux et ont été réglementés au niveau européen en 1998 par la directive 98/79/CE selon la définition suivante [9]:

*« tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information :*

- concernant un état physiologique ou pathologique ou*
- concernant une anomalie congénitale ou*
- permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou*
- permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. »*

L'ordonnance n° 2001-198 du 1 mars 2001 a permis la transposition des directives européennes relatives aux DMDIV en droit français. D'après l'article L.5221-1 du Code de la Santé Publique, *« constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels »* [10].

## **1.3. Le marché du DMDIV**

### **1.3.1. En France**

Le marché français du DMDIV regroupe environ 100 entreprises, 90% étant des PME, et a réalisé en 2012 un chiffre d'affaires de 1,76 milliards d'euros, soit une baisse de -1,3 % par rapport à 2011. Il se divise actuellement en deux grandes catégories : le marché l'auto-surveillance glycémique (ASG) qui représente 18 % du secteur et celui du diagnostic *in vitro* des laboratoires avec 82 % [11].

La volonté des pouvoirs publics de réduire les dépenses de santé durant ces dernières années en France peut expliquer la baisse de -1,3 % du chiffre d'affaires global du marché des DMDIV. La politique générale inclut une réduction des remboursements des tests et la consolidation de l'activité des laboratoires. En effet, la mise en place de l'ordonnance 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la réforme de la Biologie Médicale, qui autorise notamment le regroupement des laboratoires d'analyses biomédicales, a engendré une forte baisse du nombre des établissements. Les chiffres de l'ANSM [12], basés sur les statistiques du Contrôle National de Qualité (CNQ), montrent une diminution de -34 % entre 2010 et 2011 du nombre total de laboratoires, les plus touchés étant les laboratoires privés. Ainsi regroupés et centralisés, les laboratoires peuvent plus facilement négocier les prix de vente des réactifs et autres produits auprès des industriels du DIV.

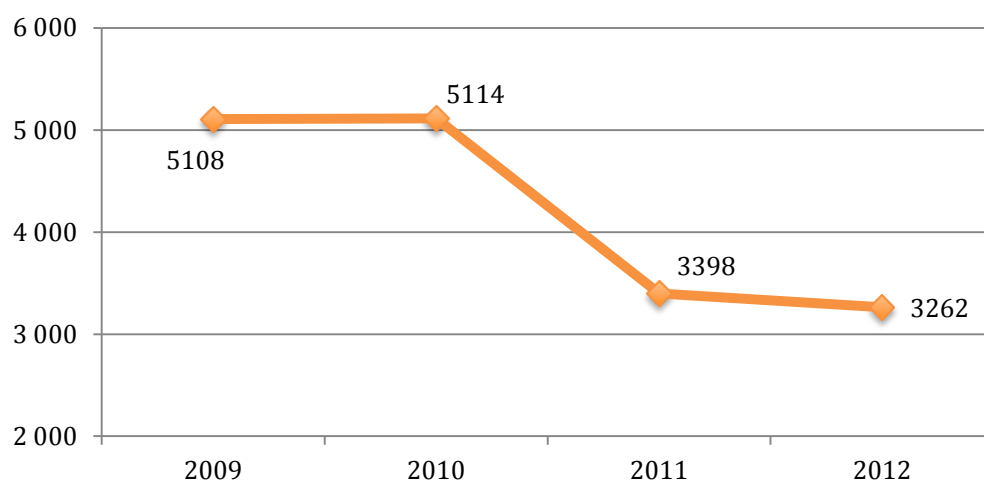


Figure 3: Evolution du nombre total de laboratoires en France entre 2009 et 2012 [12]

Le marché du diagnostic *in vitro* des laboratoires comporte lui-même deux catégories : le marché des instruments (15 %) et celui des réactifs (85 %) qui a atteint un chiffre d'affaires de 1,219 milliards d'euros en 2012 avec une légère progression de +0,4 % par rapport à 2011.

La répartition par domaine du marché des réactifs de laboratoires (hors ASG, hors instruments) est présentée dans la figure 4.

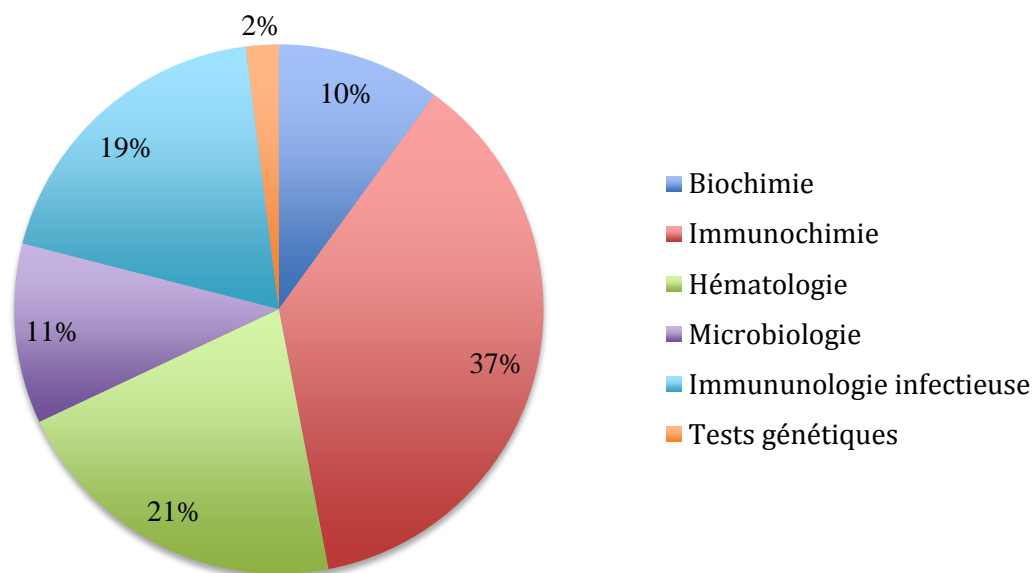


Figure 4: Répartition par domaine du marché des réactifs de laboratoires en France en 2012 [11]

Dans la clientèle des industriels de DMDIV, on retrouve trois grandes catégories : les laboratoires privés de biologie médicale représente un peu plus de la moitié du chiffre d'affaires, viennent ensuite les Centres hospitaliers publics et privés puis les Etablissements Français du Sang. La catégorie « autres » recouvre les produits vendus en médecine du travail ou pour l'enseignement et la recherche (Figure 5).

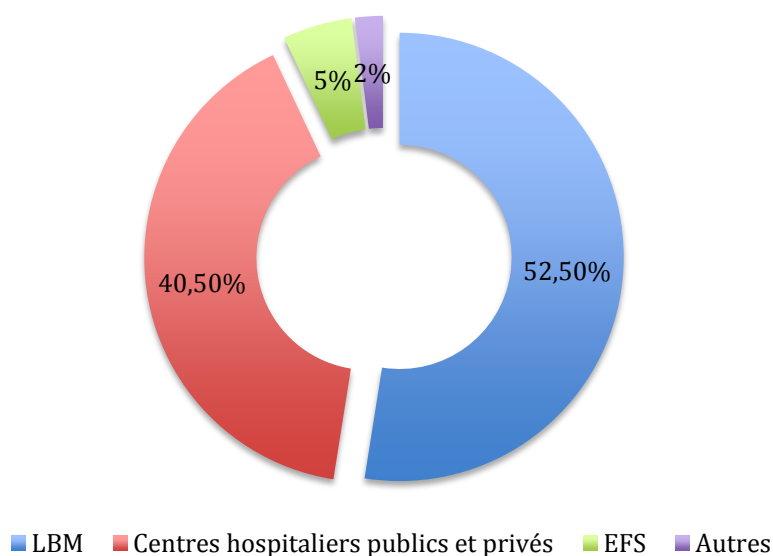
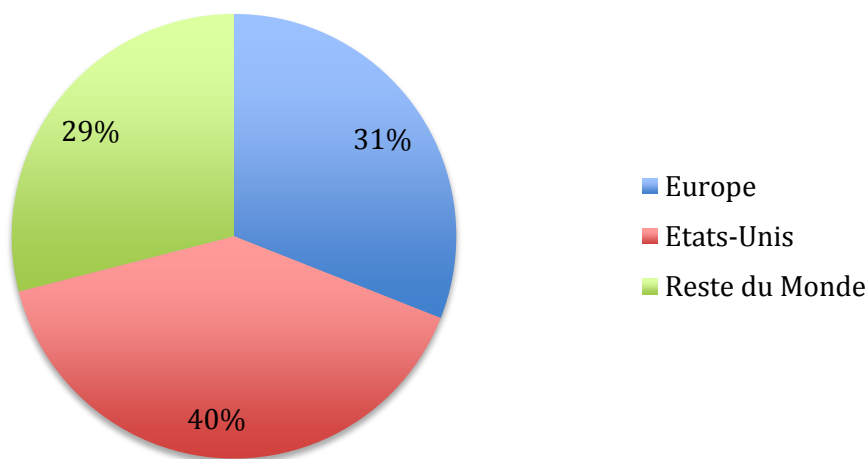


Figure 5: Répartition de la clientèle des industries du DMDIV en France en 2012 [11]

### 1.3.2. Dans le monde

Les Etats-Unis et l'Europe occupent une place prépondérante sur le marché mondial des DMDIV estimé à environ 37 milliards d'euros en 2012 [11] (Figure 6).



**Figure 6: Répartition du marché mondial du DMDIV en 2012 [11]**

Parmi les leaders mondiaux sur le marché du DMDIV, on retrouve six grandes entreprises : Roche, Abbott, Siemens, Johnson & Johnson, Beckman et bioMérieux qui représentent à eux seuls 60 % du marché mondial [13].

À l'échelle européenne, le chiffre d'affaires du marché du DMDIV s'est élevé à 10,8 milliards d'euros en 2011 [14]. L'Allemagne représente le leader européen avec 20 % du marché suivie par la France qui compte 17 % du marché.

La récession économique de 2008 a affecté le marché du DIV en Europe, particulièrement en Grèce, au Portugal (-9.3 %), en Espagne, et dans une moindre mesure, l'Italie, la France (-1.3 %) et l'Allemagne (-1.2 %), les effets de la crise reflètent l'évolution négative du marché européen estimé à -2.0% entre 2011 et 2012 [11].



#### ***1.4. Les différentes catégories de DMDIV***

Les DMDIV incluent ainsi un grand nombre de dispositifs [15] retrouvés le plus souvent dans les laboratoires d'analyses biomédicales:

- les réactifs de biologie médicale dont les étalons et contrôles,
- les automates d'analyse de biologie médicale, logiciel embarqué compris,
- les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), qui incluent les dispositifs d'autodiagnostic,
- les dispositifs d'anatomo-cytopathologie,
- les récipients pour échantillons.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont des DMDIV considérés comme des tests analytiques. Ils relèvent d'une réalisation rapide au sein et en dehors du laboratoire, d'une obtention précoce des résultats, et d'une utilisation simple sans interférence sur la qualité du résultat [16]. Dans la catégorie des TROD, les dispositifs d'autodiagnostic ou autotests sont destinés au public et accessibles en officine. Ils doivent pouvoir être utilisés par des non professionnels de santé dans un environnement domestique [9].

Les récipients pour échantillons entrent aussi dans la définition des DIV. Ce sont des dispositifs, qu'ils soient vides ou non, spécifiquement destinés par leur fabricant à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic *in vitro* [9].

#### ***1.5. Classification des DMIV***

##### **1.5.1. Classification selon la directive 98/79/CE**

La réglementation actuelle ne classe pas les DIV de façon proprement dite mais reconnaît cinq groupes de DIV. Cette classification prescriptive établit des « listes » qui incluent les DMDIV présentant un risque élevé pour les patients et pour la santé publique. On les retrouve dans l'annexe II de la directive 98/79/CE (cf. Tableau I). En fonction de leur appartenance ou non à ces listes, les DIV en question ne répondent pas aux mêmes exigences de conformité.

Tableau I: Classification des DMDIV selon la Directive 98/79/CE

| CLASSE   | CARACTERISTIQUES  | EXEMPLES  |
|--|---|---|
| <p><b>DMDIV de l'annexe II, Liste A</b></p>                  | <p>Dispositifs pour transplantations et transfusions sanguines</p>  | <p>Liste exhaustive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupes sanguins ABO, Rhésus (C, c, D, E, e), anti-Kell</li> <li>- VIH (1 et 2), HTLV (I et II), hépatites (B, C et D)</li> </ul>  |
| <p><b>DMDIV de l'annexe II, Liste B</b></p>                  | <p>Dispositifs à risques moins élevés que ceux de la liste A, mais risques pour le patient critiques.</p> | <p>Liste exhaustive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupes sanguins : anti-Duffy, anti-Kidd</li> <li>- Détection d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires</li> <li>- Infections congénitales : Rubéole, Toxoplasmose</li> <li>- Maladie héréditaire : Phénylcétonurie</li> <li>- Infections : Cytomégalovirus, Chlamydia</li> <li>- Groupes tissulaires HLA : DR, A et B</li> <li>- Marqueur tumoral : PSA</li> <li>- Evaluation du risque de trisomie 21</li> <li>- Autodiagnostic de mesure de la glycémie</li> </ul> |
| <p><b>DMDIV d'autodiagnostic</b></p>                         | <p>Dispositifs destinés à être utilisés par le patient</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tests de grossesse, tests d'ovulation</li> <li>- Bandelettes urinaires,</li> <li>- Tests de recherche</li> </ul>   |
| <p><b>Autres DMDIV</b></p>                                   | <p>Dispositifs qui ne sont ni de la liste A, ni de la liste B, ni des autodiagnostic.</p>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupes sanguins non cités dans l'annexe II</li> </ul>   |
| <p><b>DMDIV destinés à l'évaluation des performances</b></p> |   |   |

Les DMDIV destinés à l'évaluation des performances sont définis comme « *tout dispositif destiné par le fabricant à subir une ou plusieurs études d'évaluation de ses performances dans des laboratoires d'analyses médicales ou dans d'autres environnements appropriés extérieurs à ses propres installations* » [9].

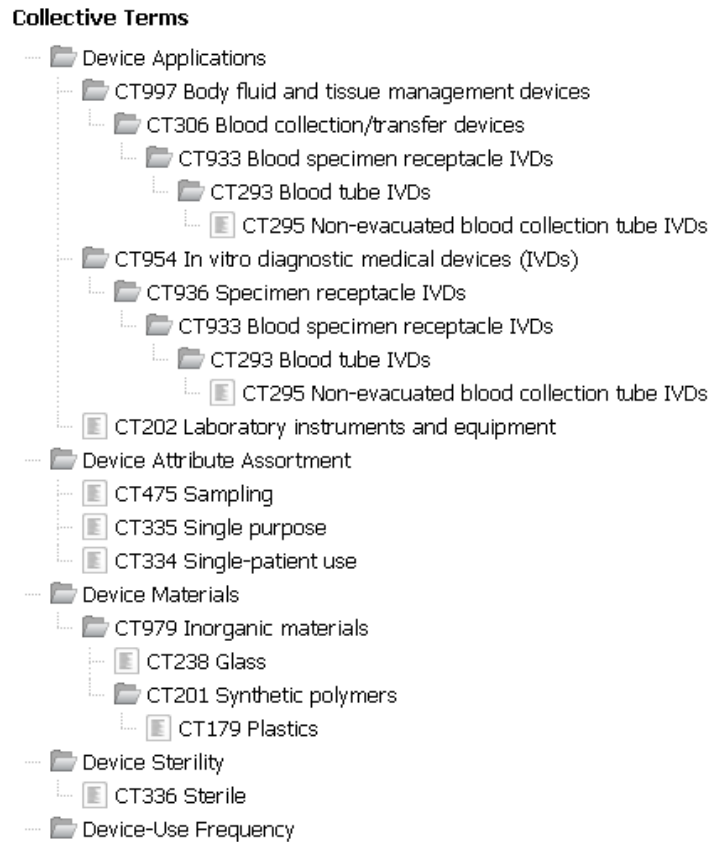
#### 1.5.2. La Global Medical Device Nomenclature (GMDN)

La première publication de la Global Medical Device Nomenclature [17] (GMDN) en 2001, répond à un besoin initié par le GHTF (Global Harmonization Task Force on medical devices, devenu International Medical Device Regulator Forum en 2011) afin d'établir une structure globale de classification des DM. Cette classification répond aux standards internationaux de la norme ISO 15225. Son développement pendant les années 90 s'est basé sur les six systèmes de nomenclature déjà existants, locaux ou nationaux, dont ceux utilisés en Europe, aux USA ou au Japon.

1. Active implantable devices
2. Anaesthetic and respiratory devices
3. Dental devices
4. Electro mechanical medical devices
5. Hospital hardware
6. In vitro diagnostic devices
7. Non-active implantable devices
8. Ophthalmic and optical devices
9. Reusable devices
10. Single-use devices
11. Assistive products for persons with disability
12. Diagnostic and therapeutic radiation devices
13. Complementary therapy devices
14. Biologically-derived devices
15. Healthcare facility products and adaptations
16. Laboratory equipment

**Figure 7: Catégories de DM de la classification GMDN [18]**

La nomenclature GMDN comprend 16 catégories de DM (incluant les DMDIV dans la catégorie 6), 1 980 termes de référence (« collective terms ») et 18 933 termes privilégiés (« privileged terms ») chacun caractérisé par un code unique à 5 chiffres et une définition [18].



**Figure 8: Structure par "Collective Terms" de la classification GMDN [19]**

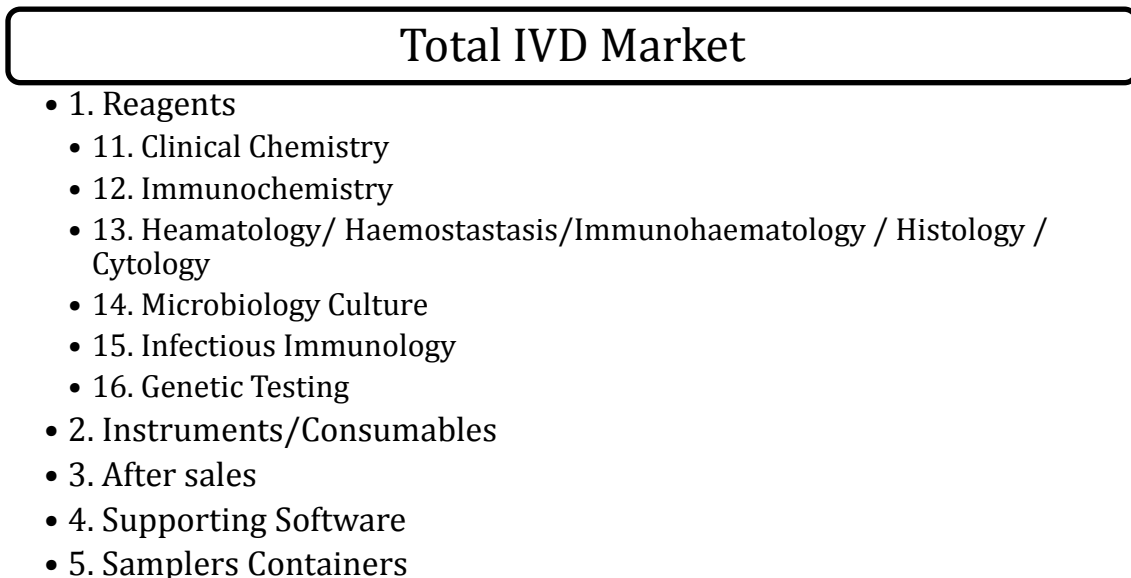
Les termes de références correspondent à la racine de plusieurs termes privilégiés. L'ensemble formant un système dit « poly-hiérarchisé ».

L'objectif de la GMDN est de faciliter les échanges de données réglementaires entre les autorités compétentes, les organismes notifiés et les fabricants en éliminant les problèmes de langues et traduction. De plus, la base de données européenne des DM (EUDAMED) utilise la classification GMDN comme référence. Enfin, cette nomenclature sert de base à l'utilisation du système d'identification unique des DM (IUD) qui est actuellement en cours de développement en Europe et déjà utilisé par la FDA [19].

La base de données GMDN est seulement accessible aux membres sur le site de la GMDN Agency (<http://www.gmdnagency.com/>).

### 1.5.3. La Global IVD (GIVD) Classification

L'European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA) est le syndicat de l'industrie du DIV à l'échelle européenne. L'association représente plus de 500 entreprises engagées dans la recherche, le développement, la fabrication ou la distribution de DMDIV. L'EDMA a mis en place la « Global in-vitro diagnostic Classification » (anciennement classification EDMS ou European Diagnostic Market Statistics) spécifique aux DMDIV. Cette classification, basée sur un système de codage unique pour chaque type ou classe de dispositif, a été développée pour permettre la collection et l'analyse de données statistiques concernant le marché des DMDIV en Europe [20].



**Figure 9: Catégories de la classification GIVD [20]**

Il existe 5 catégories, la première étant la plus importante et divisée en 6 sous-catégories, comme présenté sur la figure 9. Chaque type de DMDIV est identifié par un code à 8 chiffres.

|    |    |    |    |             |  |
|----|----|----|----|-------------|--|
| 13 |    |    |    | 13          | HAEMATOLOGY / HAEMOSTASIS / IMMUNOHAEMATOLOGY / HISTOLOGY / CYTOLOGY |
| 13 | 01 |    |    | 13.01       | Haematology Reagents   |
| 13 | 01 | 01 |    | 13.01.01    | Reagents for (Automated) Haematology Analyzer                        |
| 13 | 01 | 01 | 01 | 13.01.01.01 | CBC-Reagents (Cleaning-/Diluting-/Lysing-/Sheat-fluids)              |
| 13 | 01 | 01 | 10 | 13.01.01.10 | Specific Reticulocyte Reagents                                       |
| 13 | 01 | 01 | 90 | 13.01.01.90 | Other Reagents for (Automated) Haematology Analyzer                  |
|    |    |    |    |             | TOTAL 13.01.01   |
| 13 | 01 | 02 |    | 13.01.02    | Haemoglobin (Types) Testing  |
| 13 | 01 | 02 | 01 | 13.01.02.01 | Haemoglobin determinations (Total Hb)                                |
| 13 | 01 | 02 | 02 | 13.01.02.02 | Haemoglobin subtypes HbA2,HbC,HbF,HbS,etc.(excl. HbA1)               |
| 13 | 01 | 02 | 90 | 13.01.02.90 | Other Haemoglobin (Types) Testing                                    |
|    |    |    |    |             | TOTAL 13.01.02   |
| 13 | 01 | 03 |    | 13.01.03    | Cellular Stains for Microscopy                                       |
| 13 | 01 | 03 | 01 | 13.01.03.01 | Histo / Cyto stains  |
| 13 | 01 | 03 | 02 | 13.01.03.02 | Romanowsky stains  |
| 13 | 01 | 03 | 90 | 13.01.03.90 | Other Haematology Stains for Microscopy                              |
|    |    |    |    |             | TOTAL 13.01.03   |
| 13 | 01 | 04 |    | 13.01.04    | Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) Test                            |
| 13 | 01 | 04 | 01 | 13.01.04.01 | Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) Test                            |

Figure 10: Exemple dans la classification GIVD

La classification GIVD est disponible en ligne sur le site de l'EDMA (<http://www.edma-ivd.eu/>).

Il existe une table de conversion entre les classifications GMDN et GIVD, mise en place par l'EDMA, qui permet de retrouver les codes correspondants à un même DMDIV entre les deux systèmes de classification [21]. Toutefois la corrélation entre les deux classifications n'est pas parfaite. Certains codes GIVD n'ont pas d'équivalents dans la classification GMDN et vice-versa. Enfin, le système GMDN entre d'avantage dans les détails de la classification des DMDIV, il peut alors y avoir plusieurs codes GMDN possibles pour un code seul GIVD [22].

| GMDN Term   | GMDN Code | EDMA Code   | EDMA Term                                      |
|---|-----------|-------------|--|
| Analyser, point-of-care, breath, hydrogen                       | 17476     | 00 00 00 00 | Not for IVD use                                |
| Reagent, strip, urinalysis                                      | 17480     | 11 70 02 02 | Urine Multi-Constituent Test Strips            |
| Reagent, urine, albumin   | 17607     | 12 01 03 01 | Albumin (IC) incl. uAlbumin                    |
| CC =>11.02.01.01  |           |             |  |
| Analyser, physiologic, thermometric fertility cycle             | 17645     | 00 00 00 00 | Not for IVD use                                |
| Reagent, strip, cholesterol                                     | 17656     | 11 70 01 02 | Cholesterol Test Strips                        |
| Analyser, laboratory, haematology                               | 17740     | 23 01 10 01 | CC Hardware + dedicated accessories + software |
| Analyser, laboratory, haematology, cell counting, automated     | 17741     | 23 01 10 01 | CC Hardware + dedicated accessories + software |
| Analyser, laboratory, haematology, cell counting, semiautomated | 17742     | 23 01 10 01 | CC Hardware + dedicated accessories + software |
| Reagent, Pneumocystis carinii                                   | 17778     | 14 05 02 01 | Pneumocystis carinii                           |
| Reagent, Cryptosporidium  | 17779     | 15 05 10 07 | Cryptosporidium                                |
| Reagent, Giardia lamblia  | 17780     | 15 05 10 08 | Giardia lamblia                                |
| Microwave oven, plasma-thawing                                  | 17847     | 00 00 00 00 | Not for IVD use                                |
| Holding media   | 17894     | 14 01 01 90 | Other DCM                                      |
| Reagent, Hepatitis C antibody                                   | 17914     | 15 02 03 04 | HCV Antibody (Total)                           |
| Analyser, laboratory, immunoassay, chemiluminescent             | 17916     | 21 02 10 01 | IC Hardware + dedicated accessories + software |
| Reagent, strip, alcohol   | 17941     | 11 70 01 90 | Other Blood Test Strips                        |

Figure 11: Correspondance entre les classifications GMDN et EDMA [21]

## **1.6. Sécurité des DMDIV**

### **1.6.1. Marquage CE**

#### **1.6.1.1. Conformité européenne**

Pour pouvoir le mettre sur le marché et le faire circuler librement dans les états membres de l'UE, un fabricant doit obtenir le marquage CE de son DIV. Pour cela, il doit être prouvé que le dispositif est conforme aux Exigences Essentielles énoncées dans l'annexe I de la Directive 98/79/CE. Le marquage CE (Figure 12) est une preuve de la qualité et de la sécurité des dispositifs.



**Figure 12: Logo du marquage CE [10]**

Le logo est suivi du numéro d'identification, composé de 4 chiffres, de l'organisme notifié responsable du marquage CE. Dans le cas d'une auto-certification, seul le logo CE apparaît. Ce dernier doit être lisible, visible, indélébile, apposé sur le dispositif lui-même et ne peut être inférieur à 5mm [10]. Dans le cas où les dimensions du DIV ne le permettent pas, le marquage est apposé sur l'emballage et tout document qui l'accompagne (notice d'utilisation). Le marquage CE est la dernière étape de la procédure d'évaluation de la conformité du dispositif. Il est obligatoire depuis le 14 juin 1998 pour les dispositifs médicaux et depuis le 7 décembre 2003 pour les DIV, date d'application de la directive DIV [15].

Tous les fabricants de DM ont l'obligation d'apposer le marquage CE, excepté pour :

- les dispositifs dits « sur mesure » : dispositifs fabriqués spécifiquement pour l'utilisation pour un patient déterminé en suivant la prescription écrite d'un praticien qualifié qui précise leurs caractéristiques de conception ;
- les dispositifs destinés aux investigations cliniques ;
- les DMDIV destinés à l'évaluation des performances [23].

En apposant le symbole CE sur un produit, le fabricant assume l'entière responsabilité de sa conformité à la législation européenne.

### 1.6.1.2. Modes d'évaluation de la conformité

La procédure d'évaluation de la conformité des DIV est divisée en plusieurs modules et varie en fonction de la classe du dispositif. Toutes ces procédures sont décrites dans les annexes III à VIII de la directive 98/79/CE.

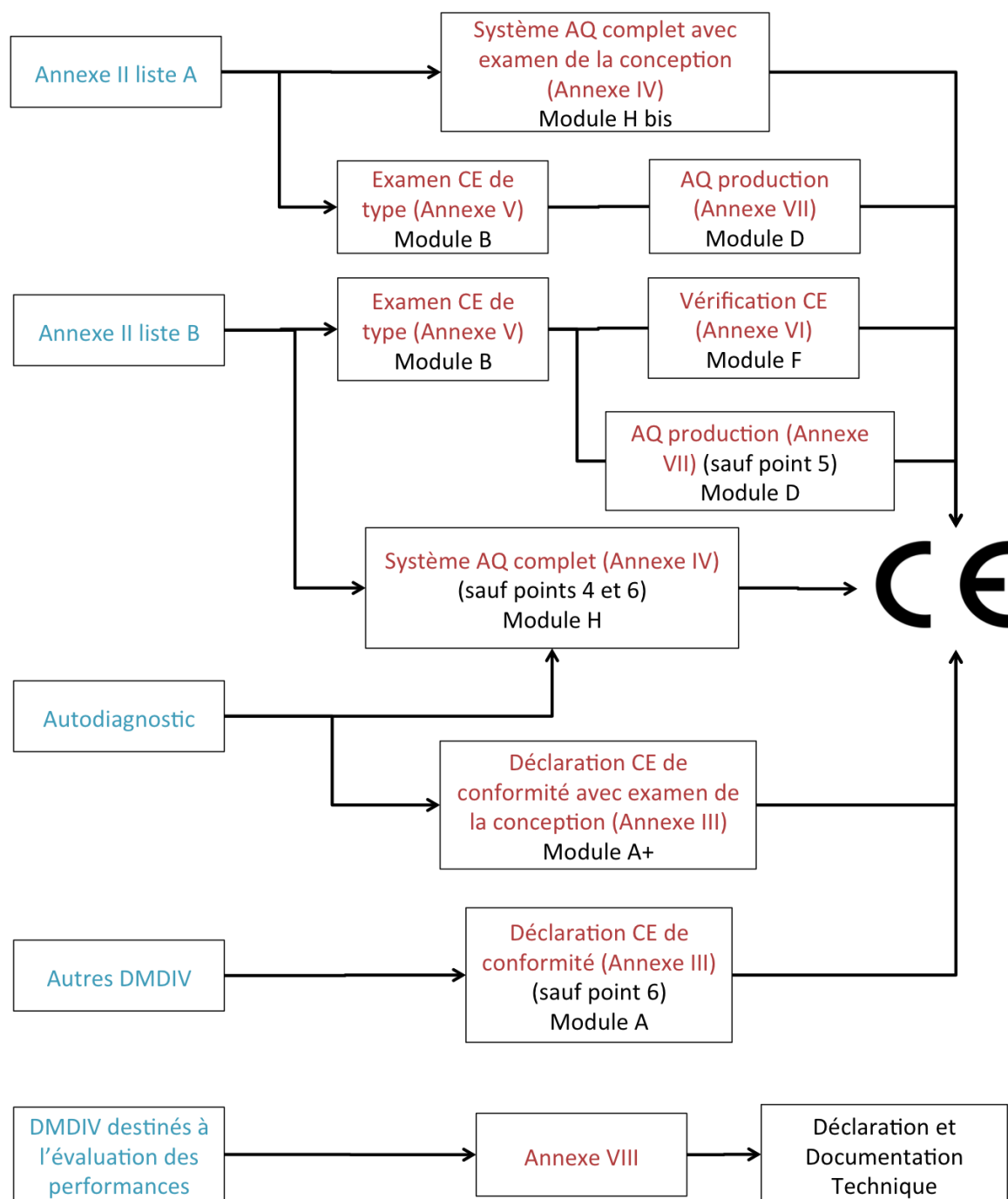


Figure 13: Les procédures d'accès au marquage CE [6][9]



Les procédures d'évaluation des « autres DMDIV » et des « DMDIV destinés à l'évaluation des performances » ne nécessitent pas l'intervention d'un ON.

On retrouve ainsi les différents modules décrits dans l'approche globale [24] :

- Système complet d'assurance de la qualité (Annexe IV)

C'est une procédure selon laquelle le fabricant met en œuvre un système de qualité approuvé pour la conception, la fabrication, l'inspection finale des produits et les essais. Le fabricant est soumis, sous la responsabilité d'un organisme notifié, à la surveillance CE qui a pour but de vérifier que le fabricant remplit correctement les obligations découlant du système de qualité approuvé.

- Examen CE de type (Annexe V)

Le fabricant présente à l'organisme notifié un échantillon représentatif du produit, ou « type », accompagné de la documentation technique justificative afin de lui permettre de vérifier que le type satisfait aux exigences essentielles de la directive. Cette évaluation peut inclure des essais selon les normes et les caractéristiques spécifiées par le fabricant. L'organisme notifié émet un certificat d'examen CE de type.

- Assurance de la qualité de la production (Annexe VII)

Le fabricant observe, pour la fabrication des produits, un système de qualité approuvé par un organisme habilité et se soumet, dans la mise en œuvre de ce système, à la surveillance de cet organisme. La mise en œuvre de ce système de qualité doit suivre la délivrance du «certificat d'examen CE de type» (cf.définition).

- Vérification CE (Annexe VI)

La vérification CE consiste en un examen des produits par un organisme habilité. Celui-ci vérifie par contrôle et essai chaque produit ou analyse sur une base statistique les produits sous la forme de lots homogènes (un échantillon étant prélevé au hasard sur chaque lot).

- Déclaration CE de conformité (Annexe III)

Cette déclaration est un document qui fait état d'une procédure par laquelle le fabricant ou l'importateur déclare, sous sa responsabilité, qu'un produit type est conforme aux règles techniques qui lui sont applicables. Cette procédure est également appelée «auto-certification».

### 1.6.1.3. Les acteurs du marquage CE

#### 1.6.1.3.1. *La Commission Européenne*

Instituée en 1957 avec la signature du traité de Rome et la création de la Communauté Economique Européenne (CEE), la Commission Européenne est l'organe exécutif de l'Union Européenne. Elle élabore et propose des lois au Parlement et au Conseil, participe activement à leur mise en œuvre et veille à leur application [25].

Afin de faciliter et d'uniformiser l'interprétation de la directive relative aux dispositifs DIV et sa mise en place par les Etats membres, la Commission a publié des guides d'application *MEDical DEVICES* (MEDDEV). Ces lignes directrices portent sur la définition du DIV, sa classification, l'évaluation de sa conformité, les organismes notifiés et les aspects du marquage CE.

#### 1.6.1.3.2. *Autorité compétente nationale : ANSM*

L'autorité compétente responsable des DMDIV en France est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), placée sous la tutelle du Ministère de la Santé. Créée par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, elle s'est substituée le 1<sup>er</sup> mai 2012 à l'Afssaps dont elle a repris les missions, droits et obligations [26]. Ses missions ont été élargies et son pouvoir renforcé [27]. Pour le domaine des DMDIV, l'ANSM se charge de la surveillance du marché, par le biais de la réactovigilance et des inspections notamment, ainsi que du suivi des essais cliniques.

Dans la procédure du marquage CE, l'ANSM est responsable de la désignation et de la surveillance des organismes notifiés. L'Agence peut aussi faire arbitrage en cas de litige d'interprétation entre l'organisme notifié et le fabricant, notamment pour les questions de classification des DMDIV. En somme, elle n'est quasiment pas impliquée dans la mise sur le marché du dispositif médical.

#### 1.6.1.3.3. *Organisme notifié : évaluation de la conformité selon la classe*

L'organisme notifié (ON) est désigné et surveillé par l'autorité nationale compétente. Il doit répondre à un certain nombre de critères, cités dans l'Annexe IV de la directive DIV, relatifs aux moyens techniques, l'expérience et les connaissances du personnel ainsi que l'indépendance de l'organisation. Après sa notification la Commission Européenne lui attribue un numéro d'identification à 4 chiffres. En France, le seul organisme notifié habilité à effectuer des contrôles sur les DM, les DMIA et les DIV est le LNE-GMED (numéro 0459) [28]. Au total, ce sont 26 ON qui sont notifiés pour la directive 98/79/CE au sein de l'UE.

La mission principale de l'ON est d'évaluer la conformité du DIV en se basant sur les exigences essentielles de la catégorie de risque à laquelle il appartient, afin que le fabricant puissent y apposer le marquage CE. À la fin de la procédure, l'ON délivre un certificat de conformité au fabricant qui est valable cinq ans.

La figure 14 présente un exemple de certificat CE. Les éléments suivants y apparaissent :

- identification du fabricant (nom et adresse),
- catégorie et identification du dispositif,
- dates de début et de fin de validité du certificat,
- marquage CE et numéro de l'ON.

Après le marquage CE, l'ON effectue des audits de suivi à la fois du système de qualité et du respect des règles établies pour la surveillance post-commercialisation.

ATTESTATION/ CERTIFICATE N° 20293 Révision 0

Délivrée à Paris le 17 Décembre 2010  
Issued in Paris on December 17th, 2010

## ATTESTATION CE / EC CERTIFICATE

Examen de type / Type Examination

ANNEXE V Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro  
ANNEX V DIRECTIVE 98/79/EC concerning in vitro diagnostic medical devices

Fabricant (nom et adresse) / Manufacturer (name and address)

**DIAGAST**  
**Parc Eurasanté - 251 avenue Eugène Avinée,**  
**59374 LOOS CEDEX FRANCE**

Catégorie du(des) dispositif(s) / Device(s) category

**Annexe II Liste A : détermination des groupes sanguins : système ABO**

*Annex II List A : blood grouping determination : ABO system*

Identification du(des) dispositif(s) / Identification of device(s)

**HemaLife A1, A2, B, O - réf: 80714**

Le LNE/G-MED atteste qu'à l'examen des résultats figurant dans le rapport référencé L010985-D8-1, un échantillon représentatif de la production est conforme aux exigences de l'annexe I de la directive 98/79/CE.

LNE/G-MED certifies that, on the basis of the results contained in the file referenced L010985-D8-1, a representative sample of the production complies with the requirements of the directive 98/79/EC, annex 1.

Début de validité / Effective date : December 17th, 2010 (included)

Valable jusqu'au / Expiry date : December 16th, 2015 (included)



VO 04-03-2007

LNE - 20293 rev. 0

  
For the General Director  
**Laurence DAGALLIER**  
Deputy Director

**Laboratoire national de métrologie et d'essais** • Établissement public à caractère industriel et commercial  
LNE/G-MED • Organisme notifié n° 0459  
1, rue Gaston Boissier - 75724 Paris Cedex 15 • Tél. : 01 40 43 37 00 • Fax : 01 40 43 37 37 • www.lne.fr • www.gmed.fr

Figure 14: Exemple de certificat CE [29]

#### 1.6.1.3.4. *Fabricant : déclaration de conformité et dossier technique*

Le fabricant est la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne [9]. Il doit vérifier que son produit entre dans la définition du DIV et appliquer les règles de classification.

Afin d'obtenir le marquage CE de son produit, le fabricant devra prouver qu'il est conforme aux exigences de la directive DIV. Selon la classe de risque du dispositif, il peut soit procéder à une auto-certification, soit faire appel à un ON en Europe qu'il choisira librement en même temps que le mode d'évaluation de la conformité.

La déclaration de conformité est un document officiel par lequel le fabricant atteste par écrit de la conformité du dispositif mis sur le marché à l'ensemble des dispositions réglementaires auxquelles il est soumis et par lequel il engage donc sa responsabilité. Le document doit être tenu à la disposition des autorités dans l'éventualité d'un contrôle pendant 5 ans (après la fabrication du dernier produit) [23]. La figure 15 présente un exemple de déclaration de conformité qui comprend :

- l'identification du fabricant (nom et adresse),
- l'identification du dispositif (nom et référence),
- la référence aux normes harmonisées ou autres directives applicables,
- l'identification du signataire.

Ce document est accompagné, le cas échéant, de l'attestation CE délivrée par l'ON.



## EC Declaration of Conformity *Déclaration CE de Conformité*

DIAGAST declares that the in vitro medical device to which this certificate relates:  
*DIAGAST déclare par le présent certificat que le dispositif médical de diagnostic in vitro :*

**DC-Lys Kit**

**REF 20600**

has been designed, produced and tested according to the essential health and safety requirements and is in conformity with the European Directive and European standards NF EN ISO 13485 and ISO 9001.  
*a été conçu, fabriqué et contrôlé selon les exigences essentielles sanitaires et de sécurité, et est en conformité avec la directive européenne et les normes européennes NF EN ISO 13485 et ISO 9001.*

### **98/79/EC**

Directive of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998, transposed (for France) in the edict n° 2001-198 of March 1st 2001, on in vitro diagnostic medical devices: Annex III - EC Declaration of conformity.

*Directive du Parlement Européen et du Conseil du 27 Octobre 1998, transposée par l'ordonnance n° 2001-198 du 1er mars 2001, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : Annexe III - Déclaration CE de conformité.*

In consequence of, the CE mark has been affixed on the related device.  
*En conséquence de quoi le marquage CE a été apposé sur le dispositif précité.*

July, 01st 2011/01 juillet 2011

Chief Executive Officer/Président Directeur Général



(Yves Barbreau)



251 avenue Eugène Avinée – BP 9 – 59374 LOOS CEDEX – FRANCE

**Figure 15: Exemple de déclaration CE de conformité [29]**

Pour tout DIV, quelle que soit sa classe, le fabricant doit rédiger un dossier technique, afin de démontrer que le dispositif est conforme aux exigences essentielles de la directive DIV [9]. Il doit comprendre notamment :

- une description générale du produit, y compris les variantes envisagées,
- la documentation sur le système de qualité,
- les informations de conception, y compris la détermination des caractéristiques des matériaux de base, les caractéristiques et les limites de performance des dispositifs, les méthodes de fabrication et, dans le cas d'instruments, les dessins de conception, les diagrammes des composants, sous-ensembles, circuits, etc.,
- les descriptions et explications nécessaires pour comprendre les caractéristiques, les dessins et les diagrammes visés ci-dessus, ainsi que l'utilisation du produit,
- les résultats de l'analyse des risques
- les résultats des calculs de conception et des inspections effectuées, etc.,
- les rapports d'essais,
- les données adéquates de l'évaluation des performances
- les étiquettes et la notice d'utilisation,
- les résultats des études de stabilité

La documentation technique est mise à la disposition des autorités compétentes par les fabricants pour tout contrôle ou inspection, pendant une période de cinq ans après la fabrication du dernier produit. Dès lors que le produit est conforme aux exigences essentielles de sécurité de la directive le fabricant peut apposer le marquage CE, preuve visuelle de cette conformité.

Pour résumer, la figure 16 schématise les étapes du marquage CE.

## Etapes pour apposer un marquage CE :

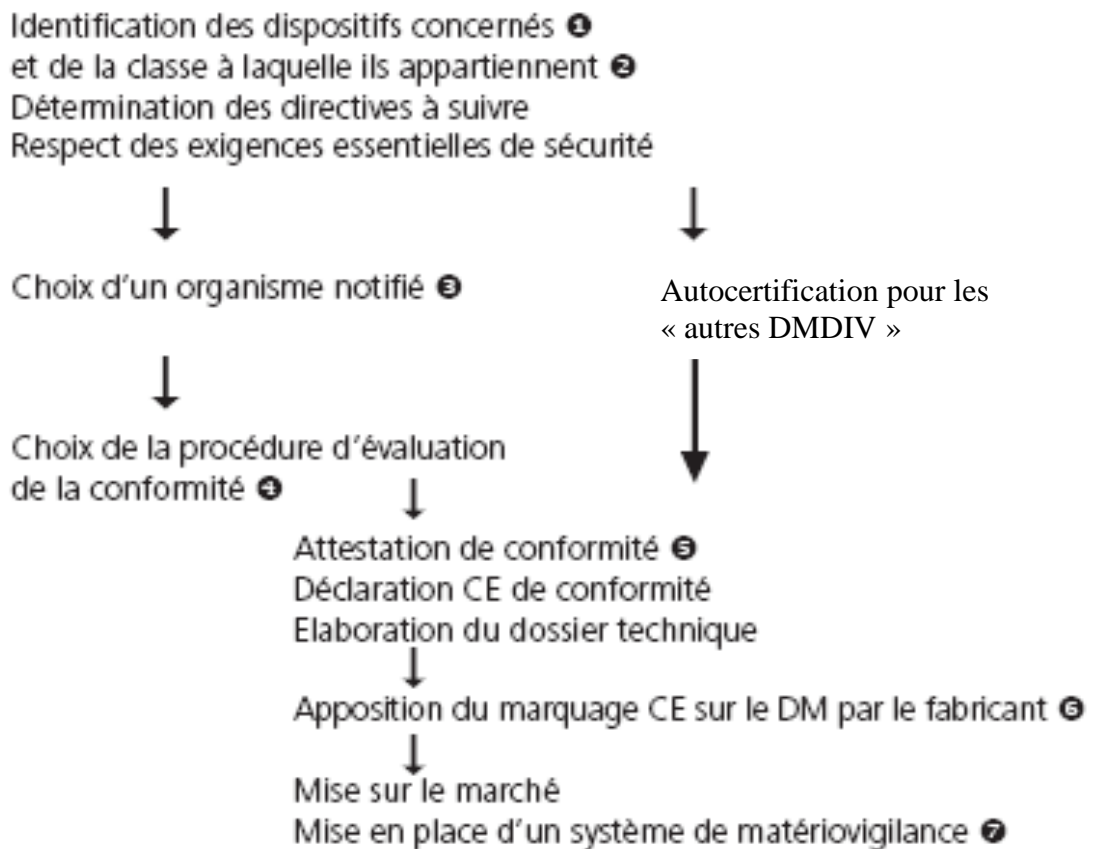


Figure 16: Les étapes du marquage CE [24]

### 1.6.1.4. Les limites

En dehors des DIV de l'annexe II, les DIV sont mis sur le marché sans contrôle a priori d'un organisme tiers. C'est le fabricant lui-même qui déclare que son dispositif est conforme à la réglementation dans la plupart des cas.



### 1.6.1.5. Normes harmonisées et Spécifications Techniques Communes

La conformité d'un DMDIV aux exigences essentielles peut être démontrée par l'application de normes harmonisées. Celles ci sont des normes européennes publiées dans le journal officiel des communautés européennes (JOCE). On en compte une quarantaine actuellement [30] (cf figure 17).

| ESO <sup>(1)</sup> | Reference and title of the harmonised standard<br>(and reference document)   | First publication OJ             | Reference of superseded<br>standard | Date of cessation of<br>presumption of conformity<br>of superseded standard<br>Note 1 |
|--------------------|--|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| (1)                | (2)  | (3)                              | (4)                                 | (5)   |
| CEN                | EN 556-1:2001<br>Sterilization of medical devices - Requirements for medical devices to be designated 'STERILE' - Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices | 31.7.2002                        | EN 556:1994 + A1:1998<br>Note 2.1   | Date expired<br>(30.4.2002)   |
|                    | EN 556-1:2001/AC:2006  | 15.11.2006                       |                                     |   |
| CEN                | EN 556-2:2003<br>Sterilization of medical devices - Requirements for medical devices to be designated 'STERILE' - Part 2: Requirements for aseptically processed medical devices | 9.8.2007                         |                                     |   |
| CEN                | EN ISO 11137-2:2012<br>Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose (ISO 11137-2:2012)  | This is the first<br>publication |                                     |   |

**Figure 17: Exemple de normes harmonisées [30]**

Cependant, pour les DMDIV à haut risque (liste A et, si besoin, liste B) ce sont les Spécifications Techniques Communes (STC) qui s'appliquent. Elles établissent les critères d'évaluation et de réévaluation des performances, les critères de libération des lots, les méthodes de référence et les matériaux de référence [9]. Le concept de STC a été introduit par la directive DIV, puis adopté dans la décision 2002/364/CE de la Commission [31] et enfin mis à jour par la décision 2009/886/CE [32]. Préparées par des experts scientifiques des autorités compétentes européennes, les STC doivent être respectées par les fabricants, le cas échéant, ceux-ci doivent adopter des solutions aux moins équivalentes à celles proposées dans les STC. La Figure 18 présente un exemple de STC applicables aux tests de dépistage [33].

|                          |  | anti-VHC   | AgHBs  | anti-HBc  |
|--------------------------|--|--|--|---|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs  | 400 (échantillons positifs) comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et différents profils d'anticorps. Génotype 1-4: > 20 échantillons par génotype (y compris sous-types non-a du génotype 4); 5: > 5 échantillons; 6: en fonction des disponibilités | 400 y compris prise en compte de sous-types  | 400 y compris évaluation d'autres marqueurs VHB |
|                          | Panels de séroconversion   | 20 panels<br>10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant)  | 20 panels<br>10 panels supplémentaires (chez l'organisme notifié ou le fabricant)                    | À définir en fonction des disponibilités        |
| Sensibilité analytique   | Standards  |  | 0,130 UI/ml (Second International Standard for HBsAg, sub-type adw2, genotype A, code NIBSC: 00/588) |   |
| Spécificité              | Donneurs non sélectionnés (y compris premiers donneurs)  | 5 000  | 5 000  | 5 000   |
|                          | Patients hospitalisés  | 200  | 200  | 200   |
|                          | Échantillons avec réaction croisée potentielle (FR+, virus apparentés, femmes enceintes, etc.) | 100  | 100  | 100   |

Figure 18: Exemple de STC applicables aux tests de dépistage [33]

### 1.6.2. La surveillance du marché

Une fois le marquage CE obtenu et apposé sur le dispositif, le fabricant doit, avant la mise sur le marché de son produit, et avec la collaboration de l'autorité compétente, mettre en place un système de surveillance après commercialisation du DIV.

#### 1.6.2.1. Déclaration et enregistrement du DIV et des opérateurs économiques

Tout industriel (fabricant, mandataire, importateur, distributeur) qui a l'intention de mettre un DIV sur le marché est tenu de s'enregistrer ainsi que ses dispositifs auprès de l'autorité compétente nationale, l'ANSM en France.

Il doit remplir le « Formulaire de déclaration des personnes physiques ou morales se livrant à la fabrication, à la mise sur le marché, à la distribution, à l'importation ou à l'exportation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* » disponible sur le site de l'ANSM et dans lequel il précisera son statut, ses activités et les types de DIV notamment. Ces déclarations permettent à l'autorité compétente d'exercer une surveillance du marché plus aisée.

Tableau III : Enregistrements des dispositifs médicaux par l'ANSM de 2008 à 2012 [13]

| Enregistrement des dispositifs médicaux              | 2008  | 2009  | 2010  | 2011  | 2012  |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dispositifs médicaux de classe I                     | 527   | 469   | 641   | 1 307 | 978   |
| Dispositifs médicaux de classe IIa, IIb, III et DMIA | 1 500 | 1 394 | 3 726 | 4 341 | 3 527 |
| Dispositifs médicaux sur mesure                      | -     | -     | -     | 151   | 441   |
| Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>   | 523   | 543   | 970   | 844   | 422   |

#### 1.6.2.2. Opérations d'évaluations et de contrôles

Les opérations d'évaluation et de contrôle des produits ont pour but de vérifier la conformité des dispositifs aux exigences essentielles de santé et de sécurité des directives européennes. Elles sont conduites sur les produits mis sur le marché en France et s'appuient notamment sur la déclaration CE de conformité et sur la documentation technique. Ces opérations de surveillance du marché sont souvent réalisées sur l'ensemble des dispositifs du marché concernés par une problématique précise.

Des contrôles de lot ponctuels en laboratoire peuvent être réalisés sur un lot de réactif vis-à-vis d'une technique ou d'un panel de référence, ou d'un autre réactif marqué CE. Différents types d'informations peuvent conduire à contrôler un lot de réactif. Ce peut être par exemple l'arrivée sur le marché de nouveaux réactifs pour des paramètres sensibles (VIH, VHC), d'une nouvelle technique ou technologie (tests rapides versus ELISA), ou encore le contrôle de lots produits après le retrait d'un lot de réactif.

Deux types d'analyses sont utilisés :

- l'analyse sur dossier (documentation technique, bibliographie...)
- l'analyse technique réalisée dans les laboratoires de l'ANSM ou dans des laboratoires experts

L'objectif est de vérifier que les résultats obtenus lors de ces contrôles sont conformes aux performances annoncées dans la notice ou à l'état de l'art. Ces opérations peuvent aboutir à des demandes de mise en conformité, à des recommandations ou des restrictions d'utilisation, ou à des arrêts de mise sur le marché ou bien encore au constat que rien ne s'oppose à la mise sur le marché [34].

### 1.6.2.3. Réactovigilance

La Directive DIV décrit dans l'article 11 la procédure de vigilance à mettre en place et à appliquer par les Etats membres ainsi que les types d'incidents devant faire l'objet d'un enregistrement et d'une évaluation centralisée. En France, c'est l'ANSM qui est responsable de la réactovigilance.

#### 1.6.2.3.1. Définition

La réactovigilance a pour objet la surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV).

Comme les autres vigilances mises en œuvre par l'ANSM, elle s'exerce sur les produits de santé après leur mise sur le marché pour permettre aux autorités compétentes de prendre les mesures nécessaires pour protéger la santé publique.

Elle comporte [35] :

- le signalement et la déclaration de tout incident ou risque d'incident consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de protection de la santé des personnes ;
- la réalisation de toutes études ou travaux concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;
- la réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

#### 1.6.2.3.2. Organisation du système de réactovigilance

L'organisation du système de réactovigilance français est établie à l'article R5222-3 du code de la santé publique. On retrouve parmi ses acteurs :

- à l'échelle nationale : l'ANSM (directeur général),
- à l'échelle locale : l'EFS, les établissements de santé et tous les professionnels de santé utilisateurs de DMDIV ainsi que les industriels (fabricant, mandataire, importateurs et distributeurs).

Chaque établissement de santé et établissement de transfusion sanguine désigne un correspondant local de réactovigilance, qui est pharmacien ou médecin doté d'une expérience en matière de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, et le déclare à l'ANSM qui tient une liste de tous les correspondants locaux de réactovigilance.

Depuis la transition de l'Afssaps à l'ANSM en 2012, l'organisation interne de l'agence a été revue. Elle repose désormais sur le décloisonnement et les fortes interactions entre les directions « produits » (huit, dont la Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques) et les directions « métiers » (cinq, dont la Direction de la surveillance). L'annexe II présente la nouvelle organisation de l'ANSM.

#### 1.6.2.3.3. Statistiques

L'ANSM a publié en juillet 2013 son rapport d'activités de l'année 2012, elle présente quelques statistiques relatives au système de réactovigilance [13].

**Tableau IV : Répartition s mesures prises par l'ANSM de 2008 à 2012 [13]**

| Répartition des mesures prises par l'ANSM                                    | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|--|------|------|------|------|------|
| Informations de sécurité émises par les fabricants et relayées par l'ANSM    | 100  | 117  | 188  | 164  | 232  |
| Recommandations émises par l'ANSM  | 2    | 1    | 0    | 1    | 2    |
| Actions correctives mises en œuvre par les fabricants et validées par l'ANSM | 40   | 18   | 40   | 1    | 3    |
| Notifications adressées aux États membres européens                          | 2    | 2    | 9    | 6    | 7    |

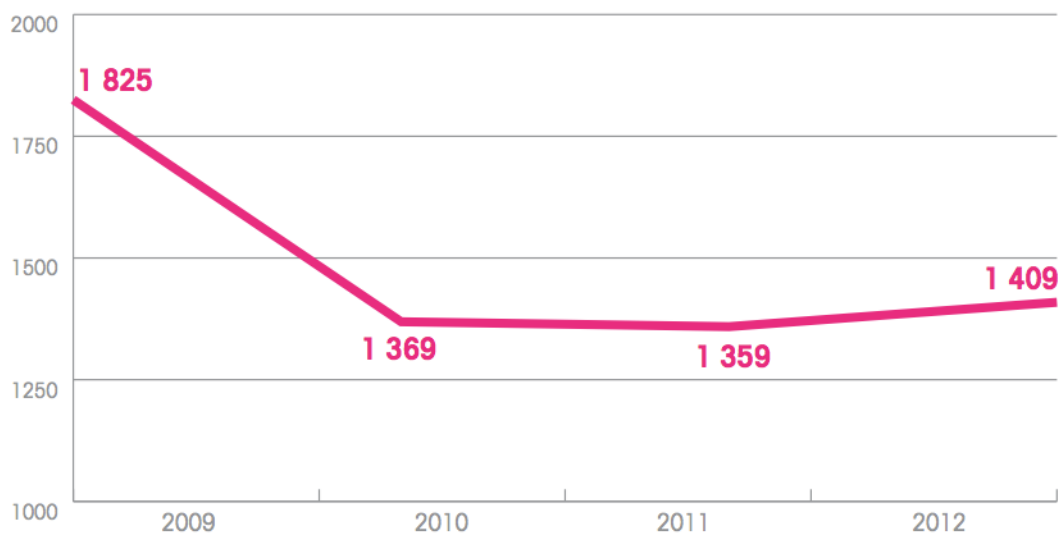


Figure 19: Signalements de réactovigilance pour les DMDIV [13]

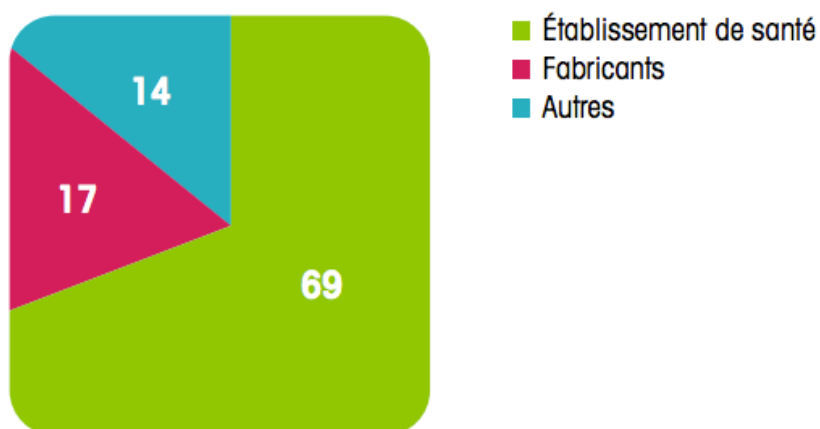


Figure 20: Répartition des signalements 2012 par type de déclarants (en %) [13]

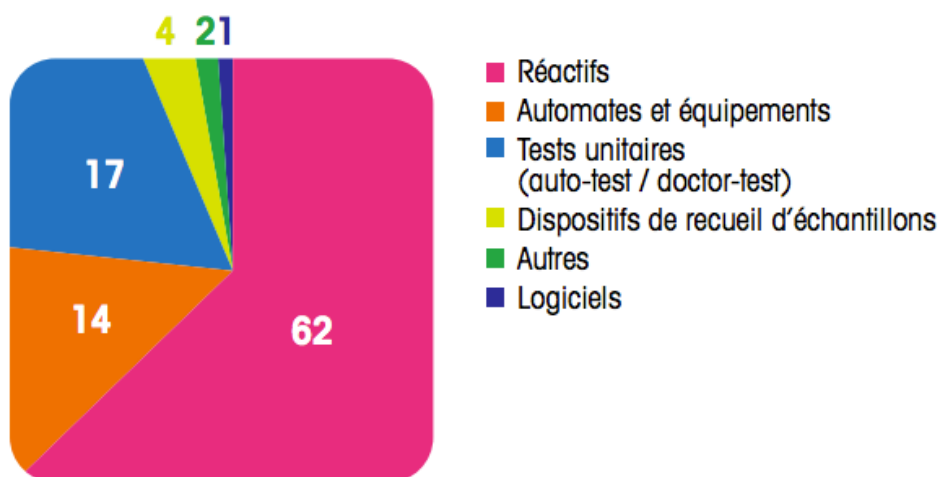


Figure 21: Répartition des signalements 2012 par type de DMDIV (en %) [13]

#### 1.6.2.3.4. *Signalement*

Ainsi, ceux qui doivent déclarer sont :

- Les correspondants locaux de réactovigilance : les professionnels de santé signalent au correspondant local qui rédige la déclaration conjointement avec eux ; il est chargé de la transmettre à l'ANSM. En cas d'urgence la déclaration est adressée directement par le professionnel de santé à l'ANSM.
- Les professionnels de santé utilisateurs d'un DMDIV
- Les industriels (fabricants, mandataires, distributeurs, importateurs) déclarent directement à l'ANSM ou par le biais, le cas échéant, de leurs correspondants locaux.

Les professionnels de santé non utilisateurs n'ont pas l'obligation de signaler. Ils peuvent néanmoins le faire. Leurs signalements sont pris en compte et instruits.

Ce qui doit être déclaré sans délai:

- tout incident ou risque d'incident : il peut s'agir d'un effet indirect pour le patient, par l'intermédiaire des conséquences cliniques d'un résultat d'analyse erroné ou d'un effet direct sur l'utilisateur d'un dispositif dangereux,
- tout rappel de DMDIV [36].

L'Annexe I présente le formulaire de déclaration d'incident ou risque d'incident de réactovigilance. Il existe aussi un formulaire MEDDEV pour les déclarations faites par les industriels. Ces formulaires sont disponibles sur le site de l'ANSM. De plus, tout document utile à l'évaluation de l'incident doit être joint.

Les signalements doivent être transmis à l'ANSM à la Direction de la surveillance. Ils sont ensuite transférés au pôle en charge de la réactovigilance. Les signalements sont traités en collaboration avec la Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques. Aussi, une copie du signalement doit être adressée au fabricant du dispositif.

#### 1.6.2.3.5. *Actions de l'ANSM*

La centralisation des informations relatives aux signalements d'incidents au niveau national permet à l'ANSM d'avoir une vision globale des problématiques plus générales. Après réception, les déclarations sont enregistrées, évaluées et exploitées. L'ANSM met aussi en place une expertise interne et le cas échéant, une expertise externe en faisant appel à des

experts indépendants. La complémentarité entre ces deux types de ressources permet d'assurer la qualité, la fiabilité et la transparence des processus d'évaluation.

Les DMDIV impliqués dans les signalements peuvent faire l'objet d'études, enquêtes ou travaux, coordonnés et réalisés par l'ANSM, concernant leur qualité et/ou leur sécurité d'utilisation.

L'ANSM instaure des actions correctives décidées par le directeur général de l'agence et assure leur suivi. Dans un premier temps, l'ANSM met en place des mesures d'information et de transparence. En concertation avec les fabricants, des courriers d'information/recommandations et/ou de retrait, validés par l'ANSM sont adressés aux correspondants locaux de réactovigilance, aux responsables de laboratoire et aux directeurs d'établissement pour transmission aux utilisateurs.

Le cas échéant, elle décide de mesures de police sanitaire :

- suspension de la fabrication, l'importation, la mise sur le marché ou l'utilisation d'un dispositif en cas de danger pour la santé humaine
- interdiction de ces activités en cas de danger grave pour la santé humaine
- mise en application des conditions particulières ou de restriction d'utilisation des dispositifs

#### *1.6.2.3.6. Exemple de cas de réactovigilance*

Une alerte de sécurité a été publiée en janvier 2012 par Roche Diagnostics France au sujet des bandelettes réactives BM-Lactate qui sont utilisées avec le système Accutrend Plus pour la lecture du résultat. Le fabricant informe les utilisateurs du retrait de certains lots en raison de résultats discordants obtenus avec les bandelettes qui lui ont été rapportés. Les recherches effectuées ont révélé un décalage positif significatif et compris entre 1,0-1,5 mmol/L par rapport aux valeurs obtenues avec la méthode de référence (Cobas 6000 Lactate) pour tous ces lots. Ce décalage positif conduit à une surestimation des résultats, pouvant entraîner le risque pour les patients de recevoir (inutilement) un traitement ou de subir des interventions chirurgicales injustifiées (césariennes ou laparotomies). Le fabricant préconise donc d'arrêter l'utilisation de ces lots tant que l'origine du décalage n'a pas été établie et de les détruire à la réception des nouveaux lots.

L'information s'adresse aux directeurs d'établissements de santé et correspondants locaux de réactovigilance pour diffusion aux services concernés. L'ANSM est mise au courant de l'action du fabricant et publie l'alerte sur son site internet [37].





Figure 22: Bandelette réactive dans le système Accutrend Plus [38]

### 1.6.3. Evaluation clinique et DMDIV

#### 1.6.3.1. Réglementation

La réglementation européenne actuelle fait indirectement référence au concept d'évaluation clinique pour les DMDIV, et ce dans l'annexe III de la directive lorsqu'elle cite la composition de la documentation technique dans la procédure de marquage CE. En effet, le fabricant doit fournir « *les données adéquates de l'évaluation des performances, démontrant les performances alléguées par le fabricant et fondées sur un système de mesure de référence (lorsqu'il existe), avec des informations concernant les méthodes de référence, les matériaux de référence, les valeurs de référence connues, l'exactitude et les unités de mesure utilisées; ces données devront provenir d'études menées dans un environnement clinique ou un autre environnement adéquat ou résulter de références bibliographiques pertinentes* » [9].

Lorsque l'on parle « d'évaluation clinique » pour les DM, il faut, par équivalence, parler « d'évaluation des performances » pour les DMDIV. Le terme « évaluation des performances » n'est pas défini dans la directive DIV mais la norme européenne 13612 de septembre 2002 (EN 13612 :2002) relative à l'évaluation des performances des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* la définit comme l'investigation sur les performances du dispositif basée sur des données existantes, la littérature scientifique et/ou des études d'évaluation des performances.

Par ailleurs, un DIV qui a pour finalité d'évaluer les performances d'un modèle de dispositif est considéré par la législation comme «dispositif destiné à l'évaluation des performances»: tout dispositif destiné par le fabricant à subir une ou plusieurs études d'évaluation de ses performances dans des laboratoires d'analyses médicales ou dans d'autres environnements appropriés extérieurs à ses propres installations [9].

#### 1.6.3.2. La recherche biomédicale en France

En France, la mise en œuvre des essais cliniques est encadrée par la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite « loi Jardé ») et son décret d'application. Cette loi modifie la loi n°88-1138 « Huriot-Sérusclat » du 20 décembre 1988. Le cadre législatif et réglementaire a également été modifié par la transposition en droit français de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Lors de cette transposition, le niveau de protection des personnes a été uniformisé par de nouvelles dispositions et ce quelque soit le produit de santé qui fait l'objet de la recherche biomédicale (médicaments, DM, thérapie génique, cosmétiques etc.). Elles ont été introduites par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006, ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant. L'ensemble de ces textes est entré en vigueur depuis le 27 août 2006 [39].

Selon l'arrêté du 11 mai 2009, les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* sont entendues comme tout essai clinique visant à évaluer les conséquences cliniques de l'utilisation d'un ou plusieurs dispositifs médicaux de *diagnostic in vitro* ou tout essai clinique portant sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* nécessitant pour les seuls besoins de la recherche la pratique d'un acte médical comportant des risques autres que négligeables [40].

La loi française prévoit depuis 2006 qu'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* ne peut être mise en place qu'après avis favorable du CPP et autorisation de l'ANSM (article L.1121-4 de la loi de santé publique du code de la santé publique) [41].

### 1.6.3.2.1. Les différents types de recherches biomédicales

La recherche clinique en France est structurée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [42] et peut-être schématisée (Figure 23).

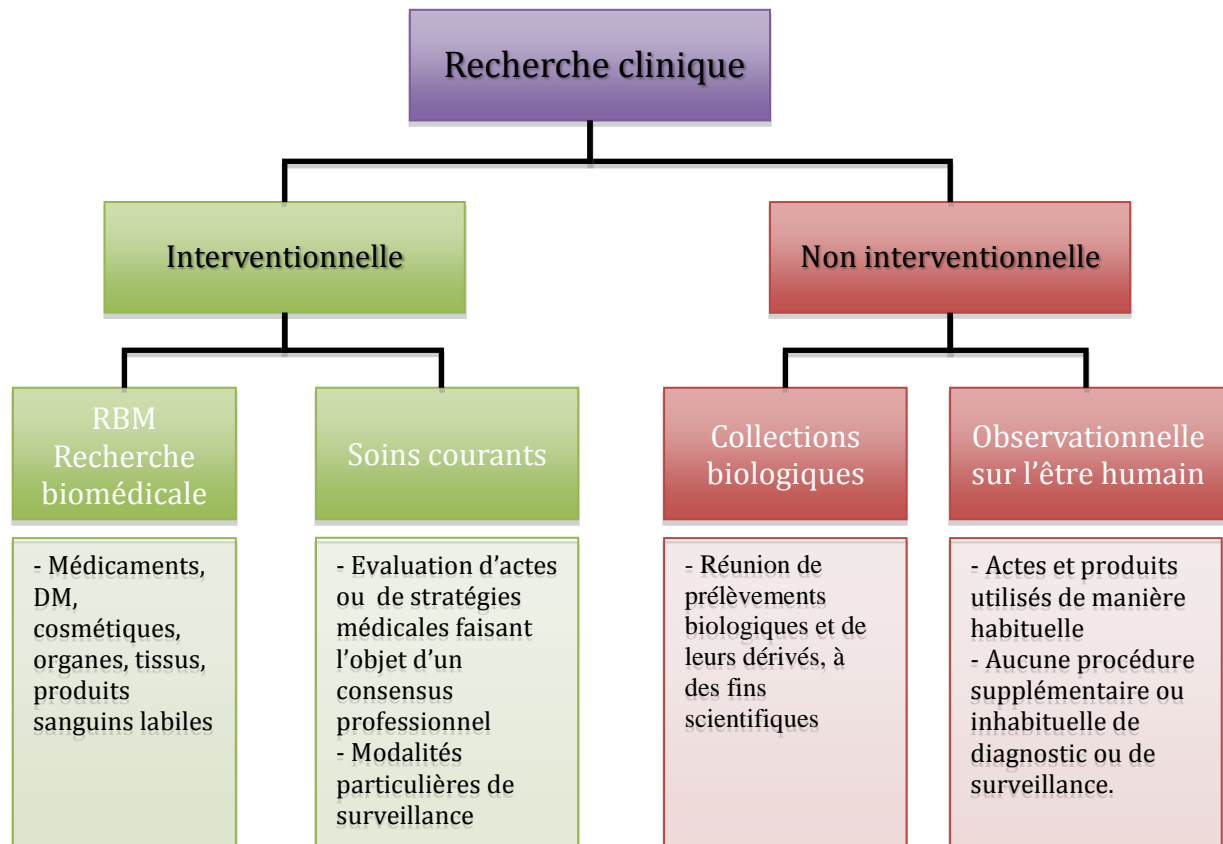


Figure 23: Différents types de recherches cliniques en France [43]

Les **études de recherche non interventionnelles ou observationnelles** (L. 1121-1.1° du CSP) sont des études cliniques dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, le dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* est utilisé conformément à la notice d'instruction ou à la notice d'utilisation, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance. L'affectation du malade à une stratégie médicale donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante, la décision d'utiliser le DM ou DMDIV est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude.

Aucune déclaration n'est à effectuer auprès de l'ANSM ou du CPP par le promoteur.

Les **études de recherche de soins courants** (L.1121-1.2° du CSP) ne portent pas sur des médicaments, tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis du CPP. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées. Ces études ont pour objectif d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est à dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications. Elles sont soumises à l'autorisation du CPP uniquement.

Les **études de recherche biomédicales** (L.1121-1 du CSP) se définissent par rapport à l'essai clinique non interventionnel et à l'essai de soins courants. Elles sont interventionnelles par leur action sur la personne, saine ou malade, qui modifie la prise en charge habituelle, et innovantes, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les procédures de surveillances sont renforcées et les études sont soumises à une double autorisation : l'autorité compétente et le CPP.

Les **collections d'échantillons biologiques humains** désignent la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements (L.1243-3 du CSP). Le CPP ainsi que le Ministère de la Santé doivent donner leur aval à ces études.

#### 1.6.3.2.2. *La recherche biomédicale et les DMDIV*

Pour aider à l'interprétation de la réglementation relative aux études sur les DMDIV, l'ANSM a publié un document destiné aux professionnels de l'industrie du DIV.

Le porteur d'une étude doit s'interroger sur 3 notions principales afin de définir le cadre réglementaire qui lui incombe :

- Y a-t-il un risque non négligeable lié au prélèvement de l'échantillon d'origine humaine ?
- Le résultat obtenu à partir de cet échantillon est-il utilisé pour la prise en charge diagnostique ou médicale de la personne prélevée ?
- Quelle est la finalité de l'étude ?

L'organigramme en Figure 24 permet ainsi de situer l'étude parmi les différentes catégories, au regard des textes applicables et de l'interprétation qui peut en être faite [44].

Les activités fabrication ou études analytiques de performances (L.1241-1 et L.1211-2 du CSP) n'ont pas à ce jour de définition juridique. Toutefois, la loi Bioéthique prévoit l'accès et l'utilisation d'échantillons biologiques à des fins de contrôle des DMDIV (Art. L.1221.8 du CSP). Elles ne peuvent être envisagées dans ce cadre et ne peuvent être considérées comme telles qu'à la seule condition de n'entraîner aucun impact sur la personne.

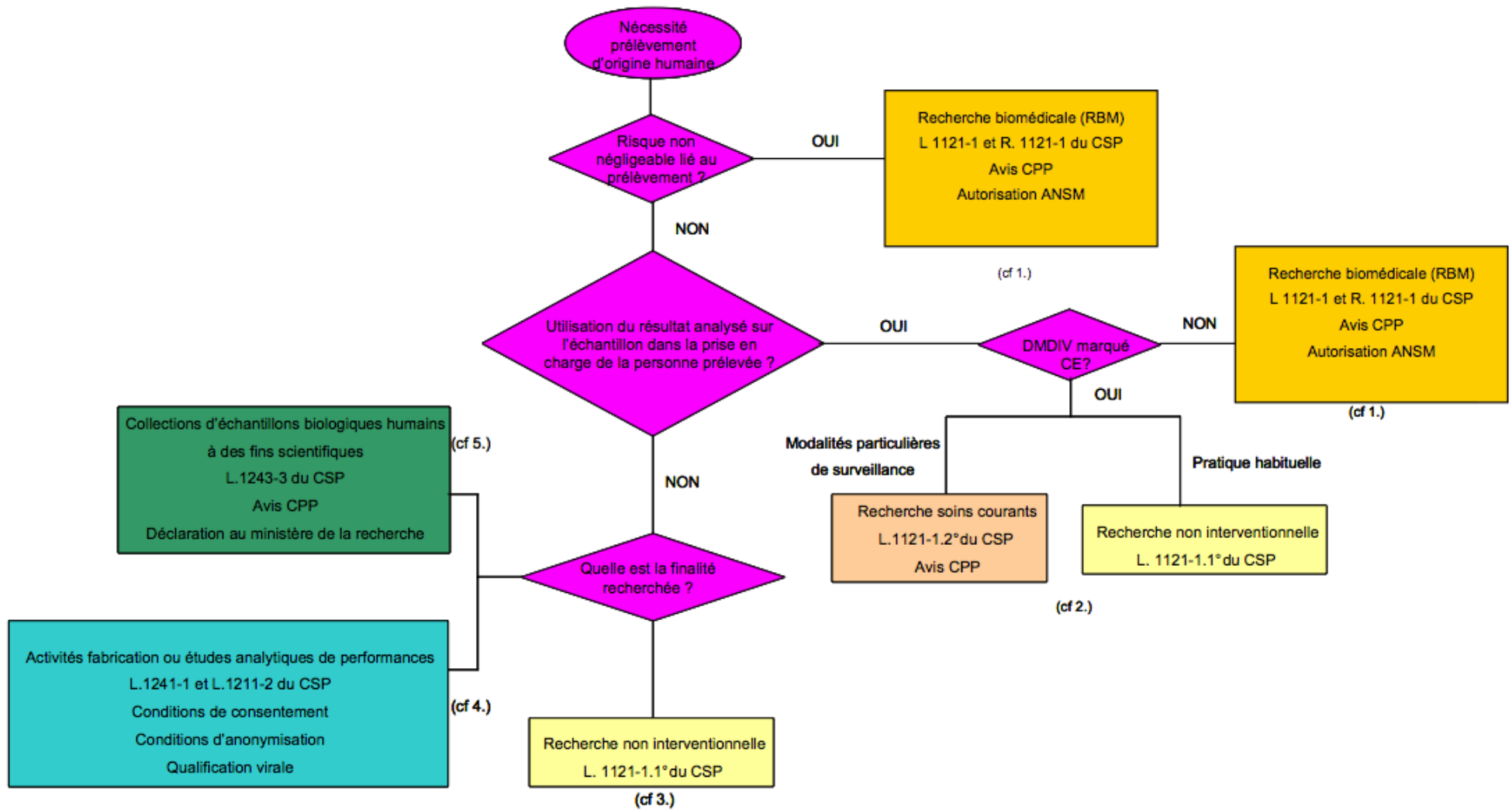


Figure 24: Organigramme relatif aux études DMDIV [44]

1.6.3.2.3. *Etapas dans la réalisation de l'évaluation clinique d'un DMDIV*

En France, l'ANSM est l'autorité compétente en matière d'études de recherches interventionnelles portant sur les produits de santé et hors produits de santé. Elle en assure la gestion et l'évaluation.

Les recherches biomédicales sur les DM et les DMDIV sont soumises depuis 2006 à un avis des comités de protection des personnes ainsi qu'à une autorisation délivrée par l'ANSM.

L'ANSM a publié un avis aux promoteurs d'essais cliniques portant sur les DMDIV notamment, afin de les guider dans les étapes de la mise en place et la conduite de ces études [46]. Le promoteur y est défini comme « *la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion, et qui vérifie que son financement est prévu* ».

1.6.3.2.3.1. *Demande d'autorisation d'essai clinique*

Préalablement à toute demande d'autorisation d'essai clinique (AEC), le promoteur doit obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche auprès de l'ANSM. Pour ce faire, le promoteur suit la procédure indiquée sur le site internet de l'ANSM (ictaxercb.ANSM.fr). Ce numéro identifie la recherche et sera à mentionner sur tous les documents correspondants à cette recherche.

Le promoteur doit compléter le formulaire de demande d'AEC disponible sur le site de l'ANSM et le renvoyer accompagné du dossier de demande d'AEC à la section essais cliniques de la Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques de l'ANSM. Ce formulaire est aussi utilisé pour la demande d'avis auprès du CPP.

La figure 25 ci-dessous présente un extrait de ce formulaire, avec la partie D qui concerne la description et le statut du dispositif qui sera évalué.

**D. fiche de données sur le(s) DM (s)/ DM-DIV (s) faisant l'objet de la recherche, y compris les comparateurs :**

*Indiquer ici quel DM / DM-DIV est concerné par cette section D ; utiliser une fiche pour chaque DM / DM-DIV :*

|   |                          |
|---|--------------------------|
| <b>Dispositif sur lequel porte la recherche biomédicale</b> ..... | <input type="checkbox"/> |
| <b>Dispositif utilisé comme comparateur</b> .....                 | <input type="checkbox"/> |

## D1. Statut du DM / DM-DIV

|   |                              |                              |
|---|------------------------------|------------------------------|
| Le dispositif est marqué CE? .....  | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| Si oui,<br>Numéro de l'Organisme Notifié : <input type="text"/>   |                              |                              |
| Date du marquage CE : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>                                    |                              |                              |
| Le DM est-il utilisé dans la (les) destination(s) du marquage CE ? .....  | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| Le dispositif médical est-il commercialisé dans un<br>Etat membre de la Communauté européenne ou dans un pays tiers ? ..... |                              |                              |
|   | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| Si oui lequel (lesquels) : <input type="text"/>   |                              |                              |

## D2. Description du dispositif

|   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Dénomination commune (exemple : stent artériel...) : <input type="text"/>                                       |                          |                          |
| Dénomination commerciale : <input type="text"/>   |                          |                          |
| Modèle : <input type="text"/>   |                          |                          |
| Version (y compris version du logiciel) : <input type="text"/>  |                          |                          |
| Code GMDN : <input type="text"/>  |                          |                          |
| Classe du DM :  |                          |                          |
| I.....  | <input type="checkbox"/> | IIa.....                 |
| IIb.....  | <input type="checkbox"/> | III.....                 |
| DMIA.....   | <input type="checkbox"/> |                          |
| Classe du DMDIV :   |                          |                          |
| Hors annexe II  | <input type="checkbox"/> | Annexe II liste A        |
| Annexe II liste B   | <input type="checkbox"/> | Autotest                 |
|   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| en cas de DM non pourvu du marquage CE, joindre une justification de la classification                          |                          |                          |
| <b>Le DM sur lequel porte la recherche contient-il une des substances suivantes :</b>                           |                          |                          |
|   | <b>oui</b>               | <b>non</b>               |
| - Substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament ? ..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Produits d'origine biologique ou DM dans la fabrication duquel interviennent de tels produits ? .....         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - OGM ? .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Radioélément ? .....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Dossier technique du dispositif faisant l'objet de la recherche biomédicale :</b>                            |                          |                          |
|   | <b>oui</b>               | <b>non</b>               |
| <b>Dossier technique complet</b>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Dossier technique simplifié</b>  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Si oui, préciser la raison :  |                          |                          |
| 1. Dispositif marqué CE utilisé dans la destination du marquage   |                          | <input type="checkbox"/> |
| 2. DM de classe I ou DM de classe IIa à l'exception des invasifs à long terme                                   |                          | <input type="checkbox"/> |
| 3. DM ayant fait l'objet d'une précédente demande d'autorisation de recherche biomédicale auprès de l'ANSM      |                          | <input type="checkbox"/> |

Figure 25: Extrait du formulaire de demande d'AEC - Description du DM/DMDIV [45]

Le dossier de demande d'AEC comporte 4 parties et des pièces jointes :

- Partie 1 : dossier administratif (DA),
- Partie 2 : dossier sur la recherche biomédicale,
- Partie 3 : dossier technique (DT),
- Partie 4 : copie de l'avis final du CPP.



Les pièces jointes nécessaires à la recevabilité du dossier de demande d'AEC sont les suivantes : la déclaration relative à la constitution d'une collection d'échantillons biologiques et l'accord ou le refus d'inscription de la recherche dans le répertoire des recherches autorisées

Le tableau 5 présente quelques statistiques relatives aux demandes d'AEC à l'ANSM dans la période de 2007 à 2012.

**Tableau V : Les autorisations d'essais cliniques de 2007 à 2012 [13]**

| <b>Bilan d'activités</b>   | <b>2007</b> | <b>2008</b> | <b>2009</b> | <b>2010</b> | <b>2011</b> | <b>2012</b> |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Nombre total de dossiers de demandes d'autorisations d'essais cliniques (DM et DMDIV)</b> | 214         | 301         | 289         | 351         | 341         | 346         |
| <b>Nombre dossiers portants sur des DMDIV</b>  | 12<br>(6%)  | 28<br>(9%)  | 15<br>(5%)  | 17<br>(5%)  | NA          | NA          |
| <b>Nombre total d'autorisations délivrées</b>  | NA          | 272         | 234         | 316         | 306         | 296         |

L'ANSM procède à l'évaluation du dossier qui comporte l'examen de sa complétude (recevabilité technico-réglementaire) ainsi que son évaluation technique. L'évaluation technique est autant interne (évaluateurs au sein de l'ANSM) qu'externe (saisine de groupes d'experts) et porte sur les référentiels appliqués, les résultats de l'analyse de risques, les données cliniques et non cliniques, ainsi que sur le protocole de l'essai. Elle vise à s'assurer de la sécurité des DM ou DMDIV et des personnes susceptibles de se prêter à l'essai, au vu, notamment :

- des données documentant le respect des exigences essentielles (conformité des référentiels appliqués), la (leur) sécurité d'emploi (données non cliniques et cliniques, pertinence de l'analyse des risques, estimation des risques potentiels), voire au vu des données documentant la qualité et la sécurité d'emploi des autres produits utilisés,
- des conditions d'utilisation des produits utilisés (dispositifs médicaux (DM) ou DMDIV) et autre(s)) dans le cadre de la recherche, telles que fixées par le protocole de l'essai,
- des modalités prévues pour le suivi des personnes.

Ainsi l'évaluation du protocole, tenant compte des données disponibles sur le(s) DM ou DMDIV utilisé(s), porte principalement sur :

- les critères d'inclusion et de non inclusion,
- les modalités de surveillance des personnes,
- la conformité de certaines parties du protocole à la notice d'instruction ou d'utilisation si le DM ou DMDIV dispose du marquage CE (modalités d'utilisation, critères d'inclusion et de non inclusion, précautions d'emploi), y compris pour le produit de référence,
- les modalités de déclaration des effets indésirables et la nécessité éventuelle de constituer un comité de surveillance indépendant.

Les modalités d'évaluation des dispositifs dépendront, en plus de leur classe et leur nature, de leur degré d'innovation.

Le délai d'instruction d'une demande d'AEC ne peut excéder 60 jours (période de recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet. Ainsi, si l'évaluation n'a donné lieu à aucune objection motivée ou demande d'information complémentaire, la décision finale de l'ANSM pourrait être formulée en 30 jours et serait alors notifiée par courrier au demandeur [46].

Les promoteurs d'essais cliniques ont aussi la possibilité, pendant la préparation de certains essais cliniques, de remplir une procédure facultative de pré-soumission à l'ANSM. C'est à dire le dépôt d'un dossier en amont du dépôt officiel de la demande d'AEC. L'avantage pour le promoteur sera l'obtention de son AEC dans des délais inférieurs à ceux définis par la réglementation lors du dépôt formel de sa demande d'AEC. En effet, il aura répondu au mieux aux attentes de l'ANSM grâce aux réponses aux éventuelles demandes de l'agence obtenues lors de la pré-soumission. Les essais principalement concernés sont ceux portant sur : les DM et DMDIV non marqués CE, soit innovants par rapport aux technologies existantes, soit n'appartenant pas à une catégorie connue de DM ou DMDIV, et les DM ou DMDIV considérés comme atypiques ou ayant des particularités en terme de développement préclinique dont les essais cliniques sont définis comme « à risque » par le promoteur [47].

#### 1.6.3.2.3.2. *Modifications de l'essai*

Si le promoteur décide de modifier son essai clinique, il devra notifier l'ANSM d'une telle modification. S'il s'agit d'une modification substantielle, elle devra être soumise à l'ANSM :

- soit pour autorisation [modification substantielle pour autorisation (MSA)], lorsque la modification porte sur des aspects relevant de la compétence de l'ANSM ;
- soit pour information [modification substantielle pour information (MSI)] :
  - o lorsque la modification concerne des éléments du dossier initialement soumis à l'ANSM mais qui, en règle générale, ne requièrent pas d'évaluation de la part de celle-ci (exemple : modification des coordonnées du demandeur). L'ANSM peut toutefois exiger que de telles modifications lui soient soumises pour autorisation et non pour information ;
  - o lorsque la modification porte sur des aspects relevant de la compétence unique du CPP. Le promoteur informe alors l'ANSM des modifications substantielles apportées dès que la décision du CPP est acquise

Les modifications non substantielles (MNS) ne doivent pas être soumises à l'ANSM (ni pour autorisation, ni pour information). Elles doivent néanmoins être documentées par le promoteur et être tenues à la disposition de l'ANSM, à sa demande.

Les modifications apportées par le promoteur au projet de recherche suite aux demandes formulées par l'ANSM ou par le CPP ne doivent pas être considérées comme des modifications substantielles. [48]

#### 1.6.3.2.3.3. *Vigilance*

L'ANSM a publié dans son avis aux promoteurs de juillet 2013 les modalités de déclarations relatives à la vigilance des recherches biomédicales s'appliquant à tous les essais cliniques interventionnels portant sur des DM ou DMDIV menés en France. L'article R1123-39 du code de la santé publique donne les définitions des différentes catégories d'évènements pouvant survenir durant une étude de recherche clinique [49].

- Événement indésirable : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.
- Effet indésirable : tout événement indésirable dû à la recherche

Il faut d'abord faire la différence entre un évènement et un effet indésirable. L'effet indésirable est relié au produit sur lequel porte l'étude.

- **Effet indésirable d'un DM ou d'un DMDIV** : toute réaction nocive et non désirée à un dispositif médical ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée, chez une personne qui se prête à la recherche ou chez l'utilisateur du dispositif médical ou tout effet lié à une défaillance ou une altération d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche.
- **Évènement ou effet indésirable grave** : tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.
- **Effet indésirable inattendu** : tout effet indésirable du DM ou DMDIV dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans la notice d'instruction ou la notice d'utilisation lorsqu'il fait l'objet d'un marquage CE, et dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur lorsqu'il ne fait pas l'objet d'un tel marquage.

i) Rôles de l'investigateur et du promoteur

Durant l'étude clinique, **l'investigateur** se doit de notifier au promoteur les évènements indésirables et/ou les résultats d'analyses anormaux définis dans le protocole comme étant déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes prenant part à l'étude. Et ce conformément aux modalités et délais précisés dans le protocole. Les évènements indésirables graves sont notifiés sans délai au promoteur et communiqués accompagnés d'informations complémentaires par l'investigateur.

De son côté, **le promoteur** est responsable de l'évaluation continue de la sécurité du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche. Il notifie rapidement à tous les investigateurs concernés, au CPP et à l'ANSM, toute donnée qui pourrait affecter la sécurité des participants, avoir un impact sur la conduite de l'essai ou modifier l'AEC délivrée par l'autorité compétente pour la conduite de l'essai.

## ii) Recueil et évaluation des événements indésirables

La gestion des cas comporte l'évaluation des données, l'identification des cas individuels nécessitant une prise en charge, la détection et la gestion des alertes et tout autre élément issu des données agrégées. Pour chaque événement indésirable l'investigateur et le promoteur évaluent:

- sa gravité
- le lien de causalité avec le DM ou le DMDIV
- son caractère attendu ou non

## iii) Modalités de déclaration

Les délais de déclaration dépendent du type d'événement indésirable. Afin d'orienter les promoteurs dans le processus de déclaration, l'ANSM a publié un tableau récapitulatif listant quels sont les différents EI, quand les déclarer, et à qui les déclarer [50].

Le promoteur doit déclarer immédiatement à l'ANSM toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (EIGI), tout événement indésirable grave susceptible d'être lié à la procédure de mise en œuvre du dispositif faisant l'objet de la recherche, ainsi que toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un dispositif faisant l'objet de la recherche, ou de l'essai ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'utilisation du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche ou la conduite de l'essai.

Tableau II : Tableau récapitulatif des données de sécurité à déclarer à l'ANSM et au CPP

| Nature des données de sécurité à déclarer   | À qui et quand (le délai indiqué est compté à partir du moment où le promoteur a connaissance des éléments indispensables à la déclaration)  | Sous quelle forme pour l'ANSM  |
|---|--|--|
| Suspicion d'EIGI*<br>Evènements graves liés à la procédure survenus <b>en France</b>                        | ANSM + CPP :<br>- Si décès ou menace vitale : 7 jours maximum et informations complémentaires sous 8 jours<br><br>- Autres EIGI : 15 jours maximum et informations complémentaires sous 15 jours | Formulaires disponibles sur le site de l'ANSM  |
| Suspicion d'EIGI*<br>Evènements graves liés à la procédure survenus <b>hors de France</b>                   | ANSM : idem ci-dessus<br><br>CPP : tous les semestres  | Formulaires disponibles sur le site de l'ANSM<br><br>Rapport semestriel, avec copie à l'ANSM   |
| Faits nouveaux  | ANSM + CPP : 15 jours maximum et informations complémentaires sous 15 jours  | Format libre   |
| Mesures urgentes de sécurité : s'il s'agit d'un <b>arrêt anticipé de la recherche</b>                       | ANSM + CPP : Dans les 15 jours suivant l'arrêt anticipé de la recherche  | Formulaire de déclaration de fin de recherche disponible sur le site de l'ANSM.  |
| Mesures urgentes de sécurité : s'il s'agit d'une <b>modification substantielle mise en œuvre en urgence</b> | ANSM + CPP : Dans les 15 jours suivant la modification   | Formulaires de demande d'autorisation de modification substantielle disponibles sur le site de l'ANSM.<br><br>(Demande d'avis au CPP nécessaire) |

Le formulaire de déclaration à compléter par le déclarant est mis à disposition par l'ANSM sur son site internet et contient une rubrique identifiant le patient, une description du dispositif utilisé, des informations sur la suspicion d'effet ou d'événement indésirable grave ainsi qu'une rubrique sur la relation possible de causalité.

|  |  |              |
|--|--|--------------|
| <b>ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</b><br><b>Recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic in vitro</b><br><b>Déclaration de vigilance : déclaration initiale</b><br><small>Articles L. 1123-10 et R. 1123-39 à 1123-44, R. 1123-48 et R. 1123-54 du code de la santé publique</small> |  | Formulaire 5 |
| <b>Suspicion d'effet indésirable grave inattendu</b>   | <input checked="" type="checkbox"/>  |              |
| <b>Événement indésirable grave pouvant être lié au geste de mise en œuvre du dispositif médical</b>  | <input type="checkbox"/>   |              |
| <b>A envoyer</b>   |  |              |
| <b>Par Mèl (de préférence)</b>   | <a href="mailto:EC.DM-COS@ansm.sante.fr">EC.DM-COS@ansm.sante.fr</a><br><small>(mettre en objet du mail « VIGILANCE + le n° attribué par l'ANSM lors de l'enregistrement de la demande d'autorisation et d'avis »)</small>   |              |
| <b>Par courrier à :</b>  | <b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b><br><b>Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques</b><br><b>Essais cliniques</b><br><b>143-147 Boulevard Anatole France</b><br><b>93285 Saint-Denis cedex</b> |              |
| <b>Par fax :</b>   | 01.55.87.37.17<br><small>(Spécifier à l'attention de l'ANSM/DMTCOS)</small>  |              |
| <b>Cadre réservé à l'ANSM</b>  |  |              |
| <b>Date de réception de la déclaration :</b>   | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>   |              |
| <b>Numéro d'enregistrement :</b>   | <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / ei <input type="text"/>   |              |

Figure 26: Formulaire de déclaration initiale de vigilance de l'ANSM [51]

|  |
|--|
| <p><b>Information portant sur la suspicion d'effet ou d'évènement indésirable grave :</b></p> <p>Description complète incluant les signes, les symptômes, l'organe concerné et la sévérité, le ou les critères permettant de considérer l'effet comme grave, préciser le diagnostic correspondant le cas échéant :</p> <input type="text"/>  |
| <p>Désignation de l'effet ou de l'évènement indésirable :</p> <p>Date de début de la 1<sup>ère</sup> manifestation <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/></p> <p>Date d'arrêt <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> ou Durée (préciser l'unité de temps) : <input type="text"/></p> <p>Conséquence de l'arrêt éventuel de l'utilisation du dispositif et le cas échéant de la reprise de son utilisation :</p> <input type="text"/> |
| <p>Lieu de survenue ( centre investigateur, hôpital, hôpital de jour, domicile, maison de repos...)</p> <input type="text"/>   |
| <p>Evolution (il sera mentionné les informations relatives à la guérison et aux séquelles éventuelles, les examens complémentaires et traitements spécifiques requis le cas échéant et leurs résultats)</p> <input type="text"/>   |
| <p>Décès <input type="checkbox"/> cause à préciser : <input type="text"/></p> <p>Toute information complémentaire sur la relation de causalité possible comprenant notamment toute information découlant de l'autopsie éventuelle ou d'autres examens post-mortem (dont le rapport du médecin légiste) lorsqu'ils sont disponibles :</p> <input type="text"/>  |

Eléments pertinents facilitant l'évaluation du cas : pathologies associées (pouvant avoir un lien de causalité avec l'EIG), antécédents médicaux, familiaux ; résultats obtenus après des investigations particulières :

**Relation de causalité possible**

**Estimation de l'imputabilité**

➤ **par le promoteur :**

- au DM : certaine  probable  possible  improbable

- au geste de mise en œuvre du DM : certaine:  probable :  possible :  improbable:

➤ **par l'investigateur (uniquement en cas de divergence entre le promoteur et l'investigateur) :**

- au DM : certaine  probable  possible  improbable

- à la procédure de mise en œuvre du DM : certaine:  probable :  possible :  improbable:

**Commentaires pertinents :**

Figure 27: Extrait du formulaire de déclaration de vigilance relatif à l'EI et la relation de causalité [51]

Outre les déclarations décrites plus ou moins immédiates décrites précédemment, les promoteurs d'essai clinique établissent une fois par an et pendant toute la durée de la recherche biomédicale un rapport de sécurité relatif à l'essai clinique concerné. Ce rapport annuel de sécurité (RAS) est adressé à l'ANSM ainsi qu'au CPP. Il comprend 3 parties :

- Partie 1 : Analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche,
- Partie 2 : Liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves (incluant les EIGI) et la liste des événements indésirables graves pouvant être liés à la procédure de mise en œuvre d'un dispositif médical survenus dans l'essai concerné en France et à l'étranger, pendant la période couverte par le rapport,
- Partie 3 : Tableaux de synthèse de tous les effets indésirables graves survenus dans l'essai concerné.



#### iv) Phase pilote de déclaration des EIG

Concernant la déclaration des événements indésirables graves, l'ANSM encourage les promoteurs (industriels et institutionnels) à participer à sa phase pilote de déclaration des EIG. Cette phase est transitoire et mise en place par l'ANSM en l'attente de la transposition en droit français la directive 2007/47/CE qui mentionne que « *tous les événements indésirables graves doivent être intégralement enregistrés et communiqués immédiatement à l'ensemble des autorités compétentes des Etats membres dans lesquels sont réalisées les investigations cliniques* ». Ainsi, chaque pays de l'Union Européenne doit mettre en place une procédure permettant de déclarer les événements indésirables graves en utilisant un support partagé par l'ensemble des pays européens. Ce support sous la forme d'un tableau (cf. figure 28) a été établi à l'échelon européen par un groupe de travail auprès de la Commission européenne [52].

L'ANSM a adapté ce tableau en version française pour les essais ne se déroulant qu'en France et il est aussi disponible en version anglaise sur son site internet.

L'application de cette directive bouleverse la procédure en termes de vigilance appliquée en France qui consiste à ne déclarer que les événements graves liés au dispositif ou à la procédure et les événements graves inattendus. La phase pilote concerne la déclaration de tout événement ou effet indésirable grave mais ne concerne pas la déclaration de faits nouveaux et les données relatives aux essais non interventionnels et aux recherches de soins courants.

**Tableau de déclarations des événements indésirables graves**

| <b>ID-RCB.:</b>   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|---|---|------|--------|----------------------------------|---|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|--|---|------------------------------|---|---|---------------------------------|
| <b>Titre de l'étude :</b>   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
| <b>Numéro du protocole :</b>  |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
| <b>Coordonnées du promoteur/demandeur (nom, adresse, e-mail, numéro de téléphone)</b> |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                | <b>Type de DM :</b>  |   |                              |   |   |                                 |
| <b>Nombre de patients inclus jusqu'à maintenant (date du rapport) :</b>               |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                | <b>nombre de dispositifs expérimentaux utilisés :</b>      |   |                              |   |   |                                 |
| <b>Date du rapport :</b>  |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
| Statut*<br>a, m, u  | Date de réception par le promoteur de la déclaration de l'évènement | Pays | Centre | code d'identification du patient | Date de la procédure / 1ère utilisation | Date de survenue de l'évènement | Evènement<br>Organe/système | Description de l'évènement** | actions/ traitement/ évolution | Imputabilité à la procédure :***<br>Oui<br>Non<br>Possible | Imputabilité*** au dispositif étudié:<br>Oui<br>Non<br>Possible | Effet inattendu ?<br>Oui/Non | Bras traité :<br>Dispositif expérimental/group e<br>contrôle/aveugle/n.a<br>... | Suite de l'EIG :<br>guérison /guérison avec séquelle(s)/ en cours/décès | date de guérison de l'évènement |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |
|   |   |      |        |                                  |   |                                 |                             |                              |                                |  |   |                              |   |   |                                 |

\* Colonne "statut": a = ajout, nouvel évènement; m = modifié, nouvelle information sur un évènement déjà déclaré; u = inchangé, aucune information apportée sur cette ligne ; les changements apportés sur une ligne doivent apparaître en gras et/ou en couleur dans la colonne correspondante ;

\*\* La description peut inclure par exemple : symptômes, signes cliniques, maladies, blessure, décès,

\*\*\* l'évaluation de l'imputabilité à la procédure de mise en oeuvre ou au dispositif expérimental peut être menée par l'investigateur et sera justifiée. Si le promoteur a une opinion différente de celle de l'investigateur, le promoteur aura à charge de la justifier.

Note: La soumission de cette déclaration ne représente pas à elle seule une conclusion du promoteur et/ou du représentant légal et/ou de l'autorité compétente sur le fait que le contenu de cette déclaration est complète ou que le(s) dispositif(s) listé(s) a(ont) été défaillant(s) et/ou que le(s) dispositif(s) a(ont) pu causer ou contribuer à causer la mort ou détériorer l'état de santé d'une personne.

**Figure 28: Tableau pour la phase pilote de déclaration des EIG (ANSM) [52]**

#### 1.6.3.2.3.4. *Fin et résultats de l'essai*

La fin de l'essai doit être déclarée à l'ANSM. Elle correspond à la date de la dernière visite du dernier patient qui se prête à l'essai. Toute autre définition de la fin d'essai attribuée par le promoteur doit être précisée dans le protocole de l'essai. Le promoteur envoie ainsi un dossier de déclaration de fin d'essai qui comporte entre autres le « Formulaire de déclaration de fin d'essai » disponible sur le site internet de l'ANSM. Enfin, le promoteur établit un rapport final de la recherche ainsi qu'un résumé de ce rapport final et l'adresse à l'ANSM. Les plans et modèles de ces documents sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

## 2. LE NOUVEAU REGLEMENT EUROPEEN ET SES CONSEQUENCES

Le 8 mai 2008, une consultation publique est lancée par la commission européenne [53]. Elle est destinée à obtenir la vision des différentes parties prenantes de l'industrie du DM à propos de la révision du cadre réglementaire des dispositifs médicaux, ainsi qu'à identifier les pistes d'amélioration. Les 200 réponses obtenues [54] et leur synthèse finale [55] sont d'ailleurs disponibles en ligne. Divers acteurs du domaine du DM ont participé à cette enquête, dont les Autorités Compétentes nationales, les Organismes Notifiés, les professionnels de santé ainsi que des groupes représentant les patients.

De la même façon, une seconde consultation, spécifique aux DMDIV et relative aux aspects techniques de la révision de la directive 98/79/CE est lancée le 29 juin 2010 [56]. Les acteurs du DMDIV sont consultés sur des questions concernant la classification, l'évaluation de la conformité, le champ d'application et les preuves cliniques.

Les résultats de ces consultations et le travail des membres de la Commission Européenne ont abouti à la publication de deux propositions de règlements le 26 septembre 2012. L'un concernant les dispositifs médicaux et le second étant spécifique aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Ces deux textes sont proposés au Parlement Européen et au Conseil.

Cette seconde grande partie, consacrée à la proposition de règlement relative aux DMDIV, présentera les nouveautés apportées et leurs conséquences sur le cycle de vie du DMDIV et les rôles et responsabilités de ses acteurs.

## **2.1. Les contextes**

### **2.1.1. Le contexte Européen**

Ces dernières années, les autorités compétentes responsables des médicaments et dispositifs médicaux en Europe ont dû faire face à plusieurs scandales qui ont fortement détérioré la confiance du grand public et des professionnels de santé accordée à l'efficacité et la sécurité des produits de santé. L'affaire des prothèses mammaires fabriquées par la société Poly Implant Prothèse (PIP) a renforcé la nécessité de remise en question du système actuel de réglementation des dispositifs médicaux. Suite à une augmentation de cas de matériovigilance liés aux prothèses PIP en 2009, l'ANSM a procédé à l'inspection des locaux du fabricant. L'Agence a mis en évidence l'utilisation d'un gel de remplissage non conforme à celui déclaré par le fabricant et a décidé en mars 2010 le retrait et la suspension de commercialisation des prothèses PIP [57].

Pour la première fois, en novembre 2013, l'ON Allemand en charge de la certification des prothèses, TÜV Rheinland, a été reconnu responsable de négligence dans ses obligations de contrôle et condamné à indemniser les victimes [58]. Cette condamnation pose la question du rôle de l'ON dans la surveillance des DM. Les conséquences de cette affaire ont d'ailleurs été prises en compte pendant l'élaboration de la proposition de nouveau règlement par la Commission Européenne, en particulier concernant la surveillance du marché, la vigilance et le bon fonctionnement des organismes notifiés. Ainsi, des propositions comme la réalisation d'inspections inopinées plus fréquentes, le contrôle renforcé des organismes notifiés ou le prélèvement d'échantillons des produits existants sur le marché, découlent directement de cette affaire.

### **2.1.2. Le système américain**

Pendant les débats pour l'élaboration de la nouvelle réglementation européenne, la comparaison avec la réglementation américaine appliquée par la FDA a été soulevée. La FDA recourt à deux types de procédures très différentes. La procédure dite « 510k » correspond à une mise sur le marché par déclaration d'équivalence à un dispositif déjà sur le marché de même usage. Elle dure en moyenne 90 jours. L'autre procédure américaine dite « PMA » (pre-market approval) s'adresse aux dispositifs de plus haut risque et aux nouveaux dispositifs. Elle présente un avantage car il y a interaction entre la FDA et le fabricant sur le plan de développement clinique nécessaire avant la mise sur le marché. Il est cependant débattu de la conséquence en termes de délai d'accès au marché pour des dispositifs

innovants. En effet, la durée moyenne d'une PMA est de 400 jours et coûte environ 170,000\$ [59]. C'est une procédure lourde et longue, non adaptée aux petites structures telles que les PME européennes.

## *2.2. Les textes impactés en France et en Europe*

### 2.2.1. Différents actes législatifs européens

Plusieurs types de textes législatifs peuvent être adoptés dans l'Union Européenne. Ils visent à remplir les objectifs fixés dans les traités et ne s'appliquent pas partout de la même façon. Il peut s'agir de règlement, de directives, de décisions, de recommandations ou d'avis [60].

Les **règlements** sont des actes législatifs contraignants, qui doivent être mis en œuvre dans leur intégralité, dans toute l'Union européenne.

Les **directives** fixent des objectifs à tous les pays de l'UE, mais laissent à chacun le choix des moyens pour les atteindre. Il revient toutefois à chaque pays d'élaborer ses propres lois pour déterminer comment appliquer ces règles.

Les **décisions** ne contraignent que les destinataires auxquels elles s'adressent (un pays membre ou une entreprise, par exemple) et sont directement applicables.

Les **recommandations** n'entraînent aucune obligation pour leurs destinataires. Elles permettent aux institutions européennes de faire connaître leur avis et de proposer des mesures, sans contraindre les destinataires à s'y conformer.

Les **avis** sont utilisés par les institutions pour exprimer leur point de vue sans imposer d'obligations à leurs destinataires. Ce sont donc des actes législatifs non contraignants.

### 2.2.2. La directive européenne 98/79/CE

En Europe, la directive actuellement en vigueur est la directive 98/79/EC [61] relative aux DMDIV du Parlement européen et du Conseil, publiée le 27 octobre 1998, et parue au Journal Officiel le 7 décembre 1998. Elle a été depuis modifiée par les règlements européens n° 1882/2003 du 29 septembre 2003, et no n° 596/2009 du 18 juin 2009 [62].

Si le nouveau règlement proposé par la Commission Européenne est adopté, alors celui ci sera mis en œuvre directement dans tous les pays membres de l'UE et la directive 98/79/CE cessera d'être applicable et sera abrogée.

### 2.2.3. La transposition en droit français

En France, la législation des DMDIV découle de la transposition de la directive 98/79/CE dans le droit français et plus précisément dans le livre II titre II de la cinquième partie du code de la santé publique. La transposition a été réalisée par l'ordonnance n°2001-198 du 1er mars 2001 (articles L.5221-1 à L.5222-4) et le décret n°2004-108 du 4 février 2004 (articles R.664-64-1 à R.664-64-64).

Si la proposition de règlement est adoptée par le Parlement Européen et le Conseil, alors il sera directement applicable en France. La législation actuelle sera alors abrogée.

### ***2.3. Les objectifs du nouveau règlement***

Dans son projet de règlement, la Commission Européenne développe trois objectifs généraux [63] :

- Garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine et de la sécurité des personnes;
- Assurer le bon fonctionnement du marché intérieur;
- Fournir un cadre réglementaire propice à l'innovation et la compétitivité du secteur Européen des DMDIV.

Cette proposition a été réalisée en tant que règlement afin que celui-ci soit appliqué directement et dans son intégralité partout en Europe. Cela évite de laisser place à d'éventuelles interprétations nationales comme c'est le cas avec les directives qui définissent seulement des objectifs à atteindre. Ainsi, un tel projet permet d'instaurer un cadre réglementaire cohérent qui comble les disparités entre Etats Membres et harmonise la façon de traiter les problèmes comme les questions de classification par exemple.

### ***2.4. Les changements majeurs***

La proposition de règlement relative aux DMDIV contient 90 articles qui composent les 10 chapitres du projet. Il est accompagné de 14 annexes [5]. Une grande partie des nouvelles dispositions s'appuie sur les recommandations du GHTF (Global Harmonization Task Force) devenu l'IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) en 2011.

#### 2.4.1. Champ d'application étendu

Le chapitre I de la proposition précise et étend le champ d'application de la directive 98/79/CE. En effet, les éléments suivants seront inclus et considérés comme des DIV par la nouvelle réglementation :

- les dispositifs à haut risque fabriqués et utilisés dans un seul et même établissement
- les essais génétiques : dispositifs renseignant sur la prédisposition à une affection ou à une maladie
- les diagnostics compagnons : dispositifs fournissant des informations permettant de prévoir la réponse ou les réactions à un traitement
- les logiciels médicaux

#### 2.4.2. Nouvelle classification selon le risque (A, B, C, D)

Le système actuel de listes positives instauré par la directive 98/79/CE ne tient pas compte de l'arrivée sur le marché de nouveaux produits à haut risque et n'est plus adapté à l'évolution actuelle des technologies. Un nouveau DMDIV à haut risque non cité dans l'annexe II est considéré comme un dispositif de la catégorie « Autres ». C'est pourquoi le chapitre V de la proposition de règlement décrit un nouveau système de classification, basé sur les recommandations du GHTF [64], et établi sur des règles qui prennent en compte les niveaux de risques. Il propose une répartition des DIV en quatre classes : A (risque le plus faible), B, C et D (risque le plus élevé). Le tableau III résume les niveaux de risques de chaque classe.

**Tableau III : Classification des DIV proposée par le GHTF [64]**

| <b>Classe</b> | <b>Niveau de risque</b>   | <b>Exemples</b>  |
|---------------|---|--|
| <b>A</b>      | Risque pour l'individu bas et risque pour la santé publique bas         | Instruments, milieux de culture sélectifs, récipients de collecte des urines     |
| <b>B</b>      | Risque pour l'individu modéré et/ou risque pour la santé publique bas   | Vitamine B12, test de grossesse, anticorps anti-nucléaire, bandelettes urinaires |
| <b>C</b>      | Risque pour l'individu élevé et/ou risque pour la santé publique modéré | Lecteurs de glycémie, typage HLA, dosage PSA, Rubéole                            |
| <b>D</b>      | Risque pour l'individu élevé et risque pour la santé publique élevé     | Détection VIH, détermination système ABO   |

Les sept règles de classification recommandées par le GHTF ont été reprises par la Commission. Répertoire dans l'Annexe VII du nouveau règlement, elles définissent les classes de DIV de façon précise comme résumé dans le tableau IV.



Tableau IV: Classification des DMDIV du nouveau règlement [5]

|                        |  |
|------------------------|--|
| <p><b>Classe A</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- les réactifs et autres articles possédant des caractéristiques spécifiques, destinés par le fabricant à convenir pour les procédures de diagnostic <i>in vitro</i> liées à un examen spécifique</li> <li>- les instruments spécifiquement destinés par le fabricant à être utilisés pour des procédures de diagnostic <i>in vitro</i>;</li> <li>- les récipients pour échantillons</li> </ul>   |
| <p><b>Classe B</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- les dispositifs destinés à des contrôles, qui n'assignent pas de valeur quantitative ou qualitative</li> <li>- les dispositifs non concernés par les règles de classification des classes D, C et A</li> </ul>  |
| <p><b>Classe C</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- les dispositifs utilisés dans la détermination des groupes sanguins ou tissulaires dans le cadre de la vérification de compatibilité d'une transfusion ou transplantation, exceptés ceux cités dans la classe D</li> <li>- les dispositifs destinés à la détection d'un agent sexuellement transmissible</li> <li>- les dispositifs destinés à la détection, dans le LCR ou le sang, d'un agent infectieux à risque de propagation limité</li> <li>- les dispositifs destinés à la détection d'un agent infectieux dans le cas de l'existence d'un risque important de résultat erroné qui puisse entraîner la mort ou une infirmité grave de l'individu, de sa descendance ou du fœtus</li> <li>- les dispositifs destinés au dépistage prénatal et la détermination de l'état immunitaire chez les femmes</li> <li>- les dispositifs destinés à la sélection des patients : diagnostics compagnons, évaluation du stade de la maladie, dépistage ou diagnostic du cancer</li> <li>- les dispositifs destinés à des tests génétiques humains</li> <li>- les dispositifs destinés à la surveillance des niveaux de médicaments, de substances ou de composants biologiques et la détermination d'un état de maladie infectieuse ou l'état immunitaire, si un résultat erroné risque de conduire à une décision de gestion du patient qui mettrait en danger de manière imminente sa vie ou celle de sa descendance</li> <li>- les dispositifs destinés à la gestion de patients souffrant d'une maladie infectieuse qui met leur vie en danger</li> <li>- les dispositifs destinés au dépistage de troubles congénitaux chez le fœtus</li> <li>- les dispositifs d'autodiagnostic</li> <li>- les dispositifs destinés au dosage des gaz du sang et de la glycémie par un diagnostic délocalisé</li> </ul> |

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Classe D</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- les dispositifs utilisés dans la détection d'agents transmissibles : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dans le sang, les tissus ou les organes dans le cadre de transfusion ou de transplantation.</li> <li>○ à risque de propagation élevé ou non établi, pouvant mettre en danger la vie du patient</li> </ul> </li> <li>- les dispositifs utilisés dans la détermination des groupes sanguins ou tissulaires tels que les systèmes ABO, Rhésus, Kell, Kidd et Duffy dans le cadre de la vérification de compatibilité d'une transfusion ou d'une transplantation</li> </ul> |
|-----------------|--|

#### 2.4.3. Evaluation de la conformité en fonction de la classe du DMDIV

L'évaluation de la conformité a pour but de démontrer qu'un DIV respecte ou non toutes les prescriptions du règlement. L'obtention du certificat de conformité et du marquage CE par le fabricant aboutit à la possibilité de mise sur le marché du dispositif.

Les nouvelles dispositions, décrites dans les Annexes VII à X du nouveau règlement, prévoient une procédure d'évaluation de la conformité en fonction de la classe de risque du DIV comme indiqué dans le tableau V.

**Tableau V : Procédure d'évaluation de conformité selon la classe du DIV [5]**

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Classe A</b> | Responsabilité du fabricant<br>ou<br>Responsabilité d'un Organisme Notifié si dispositifs de diagnostic délocalisés, avec fonction de mesurage ou vendus stériles : vérification de la conception, du mesurage ou du procédé de stérilisation. |
| <b>Classe B</b> | Responsabilité d'un Organisme Notifié : vérification du Système de Gestion de la Qualité   |
| <b>Classe C</b> | Responsabilité d'un Organisme Notifié : vérification du Système de Gestion de la Qualité et de la documentation technique sur des échantillons représentatifs  |
| <b>Classe D</b> | Responsabilité d'un Organisme Notifié : approbation explicite, préalable à la mise sur le marché, de la conception ou du type de dispositif et du Système de Gestion de la Qualité.  |

Les procédures d'évaluation de la conformité reprennent les modules existants établis dans la « nouvelle approche ». Il faut noter que dans les nouvelles mesures le module de la vérification CE a été supprimé. En effet, les réponses à la consultation publique ont indiqué qu'elle était sous-utilisée.

Désormais, la procédure d'évaluation de dispositifs à haut risque doit faire l'objet d'un examen approfondi (cf. Figure 29). En effet, pour les demandes d'évaluation de conformité d'un dispositif de classe D, l'ON doit en informer la Commission et transmettre un projet de notice d'utilisation du DM ainsi qu'un résumé des caractéristiques en matière de sécurité et de performance. La demande est ensuite transférée au GCDM qui peut demander à l'ON de lui fournir un rapport de l'évaluation de conformité préliminaire et formuler des observations sur ce dernier ou demander des informations supplémentaires (envoi d'échantillons, visite des locaux du fabricant). L'ON doit prendre compte des observations des experts avant de prendre sa décision finale et délivrer un certificat. L'ON informe également le GCDM de sa décision. Ainsi, la Commission a un rôle de « deuxième regard » sur l'évaluation de conformité des DIV les plus à risques.

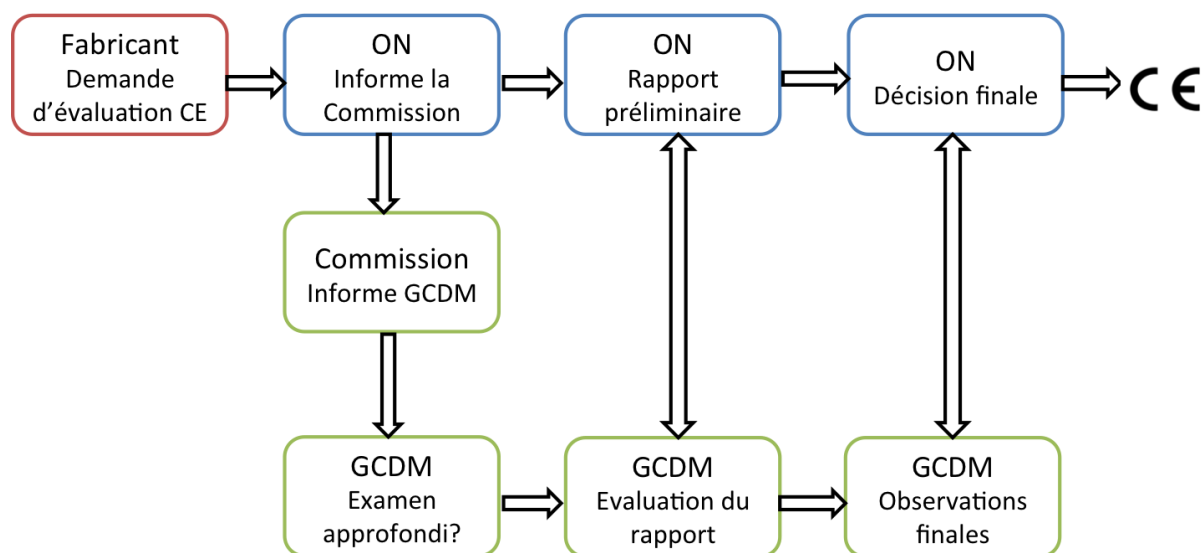


Figure 29: Procédure d'évaluation de la conformité des DMDIV à haut risque [65]

#### 2.4.4. Organismes Notifiés

##### 2.4.4.1. Nouvelles règles de désignation des ON

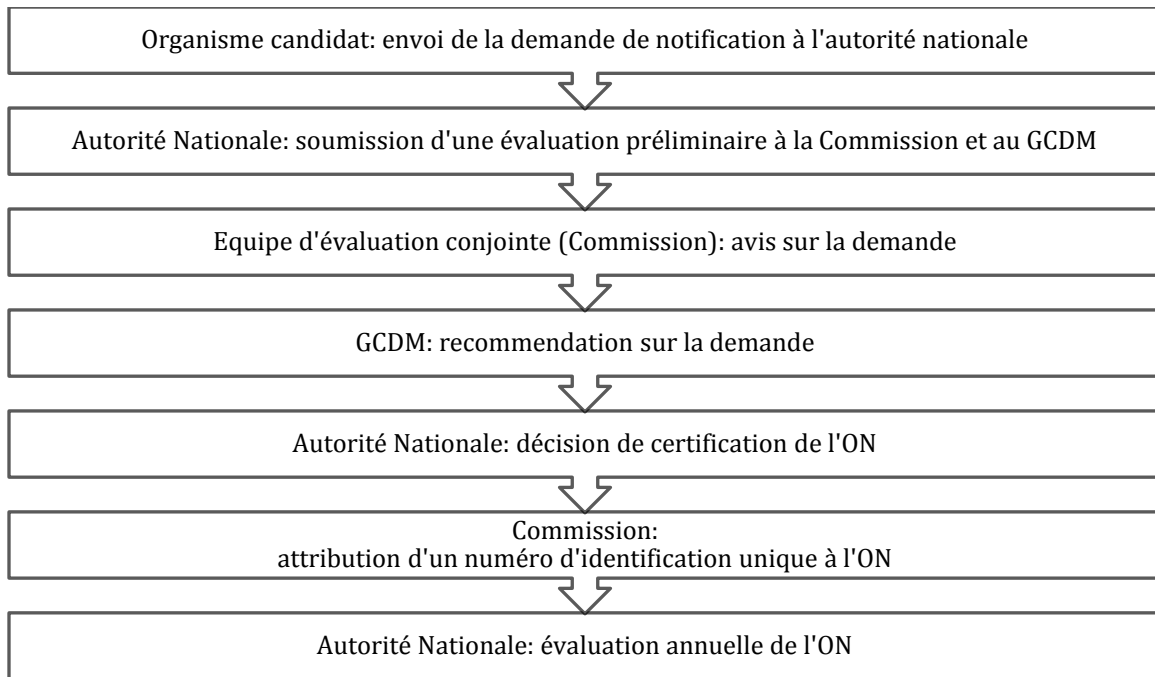
Un organisme doit satisfaire à un minimum d'exigences afin de pouvoir être notifié. Les critères de notification sont plus stricts et plus précis que dans l'ancienne directive. On les retrouve dans l'annexe VI de la nouvelle proposition. Ils portent notamment sur le statut juridique et la structure organisationnelle, l'indépendance et l'impartialité, la confidentialité, le système de gestion de la qualité, la qualification et la formation du personnel...

Afin d'être notifié, l'organisme candidat doit déposer une demande de notification auprès de l'autorité nationale de l'état membre dans lequel il est établi. Il joint à sa demande des précisions sur les activités et les procédures d'évaluation de la conformité et les dispositifs pour lesquels l'organisme se dit compétent. L'autorité nationale responsable des ON procède à une évaluation préliminaire de la demande et la transmet à la Commission ainsi qu'au GCDM. En parallèle, la Commission nomme une équipe d'évaluation conjointe, composée d'au moins deux experts, qui donne un avis sur la demande de notification et le transmet au GCDM. Celui-ci rédige ensuite ses recommandations quant au projet de notification. L'autorité nationale prend en compte ces dernières recommandations dans sa décision de désignation de l'ON.

En cas de notification, l'autorité nationale se doit de la notifier aux autres Etats membres et à la Commission qui peuvent formuler des objections argumentées en cas de désaccord avec la décision de l'Etat notifiant. En cas d'opposition, l'effet de la notification est suspendu et le GCDM est saisi afin de rendre son avis.

En l'absence d'opposition ou si le GCDM ou la Commission estiment la notification recevable, l'autorité nationale « notifiante » délivre son certificat de notification à l'organisme désormais notifié. La Commission publie la notification et attribue un numéro d'identification unique à l'ON.

La figure 30 présente le processus de désignation d'un organisme notifié.



**Figure 30: Procédure de désignation d'un organisme notifié.**

#### 2.4.4.2. Surveillance des ON

Chaque année, l'autorité nationale responsable des ON vérifie si tous les ON sous sa responsabilité répondent toujours aux prescriptions établies par le règlement. Cette vérification se traduit par une visite sur place de chaque ON. Un rapport rendant compte de toutes les activités de contrôle est adressé à la Commission et aux autres Etats membres, au moins une fois par an, par l'Etat membre.

Tous les trois ans à partir de la notification d'un organisme, une équipe d'évaluation conjointe, nommée par la Commission, se joint à l'autorité nationale pour le contrôle de l'ON. De plus, à la demande d'un Etat membre ou de la Commission, le GCDM peut entamer une procédure d'évaluation d'un ON.

La Commission peut, de sa propre initiative ou bien si elle en est avisée, procéder à une enquête sur des ON soupçonnés de ne plus respecter leurs obligations.

Les ON se doivent d'informer l'autorité nationale de tout changement, relatif notamment au personnel, aux infrastructures, aux filiales ou aux sous-traitants, qui pourraient influencer sur le respect des prescriptions réglementaires ou leur capacité de mener les procédures d'évaluation pour lesquelles ils ont été désignés.

#### 2.4.4.3. Rôle renforcé des ON

La nouvelle réglementation renforce la position des ON par rapport aux fabricants. Ils pourront procéder de manière aléatoire à des inspections inopinées sur les sites de production. Lors de ces visites, l'ON pourra soumettre un échantillon de DIV à des essais physiques ou en laboratoire afin de vérifier que le dispositif fabriqué est conforme à la documentation technique et/ou au dossier de conception. De plus, l'ON aura la possibilité de prélever des échantillons de dispositifs sur le marché et ainsi contrôler la conformité du produit aux exigences du marquage CE.

Les ON réaliseront également, chaque année au moins, des audits pour assurer que le système de gestion de la qualité et le plan de surveillance après commercialisation appliqués par le fabricant soient conformes aux exigences approuvées lors du marquage CE.

#### 2.4.5. Spécifications Techniques Communes (STC)

Le nouveau règlement apporte de nouvelles précisions sur l'adoption et la portée des STC concernant les DMDIV. Il définit les STC comme « *tout document autre qu'une norme qui énonce des prescriptions techniques offrant un moyen de se conformer à l'obligation légale applicable à un dispositif, à un procédé ou à un système* » [5]. De plus, la Commission peut adopter des STC lorsqu'il n'existe pas de normes harmonisées ou que les normes harmonisées applicables ne suffisent pas, en ce qui concerne les prescriptions générales en matière de sécurité et de performances, la documentation technique ou les preuves cliniques et le suivi après commercialisation. Ainsi, la proposition cherche à renforcer la sécurité des dispositifs à haut risque qui sont d'ailleurs les plus innovants en termes d'évolution technique.

#### 2.4.6. Nouveaux acteurs

##### 2.4.6.1. Personne qualifiée

La proposition de règlement de la Commission prévoit la création d'un nouveau poste spécifique. Les fabricants et les mandataires devront disposer au sein de leur organisation d'une personne qualifiée possédant des connaissances spécialisées dans le domaine des DIV et qui sera chargée de veiller au respect de la réglementation.

Ses connaissances seront attestées par l'une des certifications suivantes :

- un diplôme en médecine, pharmacie, ingénierie ou autre discipline pertinente et un document attestant une expérience d'au moins deux ans dans le domaine de la réglementation des DIV
- un document attestant une expérience de cinq ans dans le domaine de la réglementation des DIV

La personne qualifiée devra, entre autres, faire en sorte :

- que la conformité des dispositifs soit correctement évaluée avant la libération d'un lot ;
- que la documentation technique et la déclaration de conformité soient élaborées et tenues à jour;
- que les obligations en matière de déclaration relative à la vigilance après commercialisation soient remplies ;
- que la déclaration prévue dans le cas de dispositifs faisant l'objet d'une investigation clinique soit délivrée.

#### 2.4.6.2. Création du Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux

Le futur règlement établit la formation d'un nouveau comité appelé Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM).

##### 2.4.6.2.1. Définition

Le GCDM est un comité d'experts, composé de personnes désignées par les Etats membres reconnues pour leur fonction et leur expertise dans le domaine des DM et des DMDIV.

##### 2.4.6.2.2. Rôles/Missions

Le GCDM joue un rôle central dans l'harmonisation des interprétations et des pratiques relatives à la réglementation. Il a pour mission :

- de contribuer à l'évaluation des candidats à la fonction d'organisme d'évaluation de la conformité et d'organisme notifié,
- de contribuer à l'examen de l'évaluation de la conformité des DMDIV de classe D,
- de contribuer à l'élaboration d'orientations pour une application efficace et harmonisée du nouveau règlement, notamment en ce qui concerne la désignation et la

surveillance des organismes notifiés, l'application des prescriptions générales en matière de sécurité et de performance, l'évaluation clinique incombant aux fabricants ainsi que l'évaluation réalisée par les organismes notifiés,

- d'assister les autorités compétentes des États membres dans leurs activités de coordination dans les domaines de l'étude des performances cliniques, de la vigilance et de la surveillance du marché,
- de conseiller et d'assister la Commission, à la demande de celle-ci, dans l'examen de toute question liée à l'application du nouveau règlement,
- de contribuer à l'harmonisation des pratiques administratives relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dans les États membres.

Le GCDM et ses sous-groupes permettront de constituer un forum de discussion avec les parties prenantes du DMDIV.

#### 2.4.6.3. Laboratoires de référence de l'Union européenne

La Commission pourra désigner des Laboratoires de référence et former ainsi un réseau européen de laboratoires référents dans le domaine du DIV. Ces laboratoires auront notamment pour tâches : de fournir une assistance scientifique et technique à la Commission, aux états membres et aux ON ; de contribuer à l'évaluation des méthodes d'essai et d'analyse appropriées pour les procédures d'évaluations de la conformité et la surveillance du marché ; de contribuer à l'élaboration de normes au niveau international et de formuler des recommandations sur le matériel de référence adéquat et les procédures de mesure de référence de rang supérieur. De plus, ils seront en charge de vérifier la conformité des DIV à haut risque, c'est à dire de classe D, aux STC applicables et de la réalisation des essais sur les échantillons de dispositifs de cette classe.

Dans le but de vérifier que les laboratoires de référence respectent les exigences établies par le nouveau règlement, la Commission contrôlera ces derniers et notamment par des visites sur places et audits. Les laboratoires de référence doivent disposer d'un personnel qualifié doté des connaissances et de l'expérience adéquate, des équipements et du matériel de référence, d'une connaissance adéquate des normes internationales et des bonnes pratiques ainsi que d'une organisation et d'une structure administrative appropriées. De plus, ils doivent garantir que leur personnel respecte la confidentialité dans son exercice et n'a pas d'intérêts financiers ou d'autre nature dans l'industrie du DIV, et agir dans l'intérêt général et de manière indépendante.



#### 2.4.7. Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances (C et D)

Pour les dispositifs à hauts risques, de classes C et D, autres que ceux dont les performances doivent être évaluées, le fabricant doit produire et rendre public un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances qui reprend les principaux éléments des données cliniques pertinentes. Ce résumé est écrit de manière à être clair pour l'utilisateur auquel le DIV est destiné. Encore une fois, cette mesure vise à améliorer la transparence des DMDIV critiques auprès des patients et professionnels de santé.

#### 2.4.8. Création de l'UDI : Unique Device Identification

La traçabilité des dispositifs médicaux contribue à la sécurité du patient en facilitant la vigilance, la surveillance du marché et la transparence dans ce secteur. Il faut savoir que le cadre actuel de réglementation européenne sur les DIV n'inclut aucune disposition spécifique quant à leur traçabilité. C'est pourquoi le nouveau règlement propose la mise en place d'un système de code d'Identification Unique des Dispositifs que les fabricants devront apposer sur leurs dispositifs.

Ce système est largement inspiré de l'idée d'identification unique pour les DM instaurée par la FDA aux Etats-Unis en Septembre 2007 [66] qui a ensuite été repris par un groupe de travail du GHTF. Le groupe d'experts international a publié un guide « Unique Device Identification (UDI) System for Medical Devices » [67] en 2011 afin d'inciter les autorités réglementaires d'adopter cette approche et aboutir à l'harmonisation d'un système d'identification unique et réduire les disparités entre les pays.

##### 2.4.8.1. Objectifs de l'UDI

Les principaux objectifs de ce système consistent en l'amélioration de la sécurité du patient et l'optimisation du soin, notamment en passant par :

- un meilleur signalement des incidents
- des rappels de produits et d'autres mesures correctives de sécurité ciblées
- des mesures post commercialisation plus efficaces par les autorités nationales compétentes
- l'obtention de résultats dans de nombreuses bases de données après requêtes avec l'UDI
- la réduction d'erreurs médicales liées à la mauvaise utilisation du dispositif

Secondairement, l'UDI permettrait l'accomplissement d'autres objectifs tels que la lutte contre la contrefaçon de dispositifs, un meilleur contrôle de la distribution, une amélioration de la politique d'achat et de la gestion des stocks par les hôpitaux.

#### 2.4.8.2. Caractéristiques de l'UDI

Le code UDI unique est numérique (numéros) ou alphanumérique (lettres) et devra comporter deux parties : un identifiant « dispositif » et un identifiant « production ». L'identifiant « dispositif » contient des informations dites statiques, propres à un fabricant et à un modèle de dispositif médical. Cet identifiant est aussi utilisé comme « clé d'accès » aux informations stockées dans une base de données UDI. L'identifiant « production » contient des informations dites dynamiques, c'est à dire qui varient en fonction du processus de fabrication (la date d'expiration, ou de fabrication, le numéro de lot ou de série), incluant des données à propos de l'unité de production du dispositif et déterminant le niveau de traçabilité.

L'indication du code UDI devra être présente directement sur le dispositif (étiquette) ou sur son packaging ainsi que sur la documentation et les signalements relatifs au dispositif. Le système UDI sera mis en œuvre graduellement et proportionnellement à la classe de risque des dispositifs. Les dispositifs à hauts risques seront ainsi les premiers à disposer de ce système. Enfin, toutes les informations incluses dans le système UDI seront enregistrées dans la banque de données Eudamed. La figure 31 présente l'aspect du système UDI apposé sur l'étiquette d'un DM [68].



De plus en plus développés, ils pourraient devenir essentiels pour identifier les patients les plus à même de bénéficier d'une thérapie, ceux à risque élevé de présenter des effets indésirables graves en réponse à un traitement, ou pour surveiller la réponse à un traitement avec l'objectif d'ajuster celui-ci (moment de prise, posologie, interruption). Ils contribuent ainsi à la mise en place d'une médecine personnalisée et s'inscrivent dans les enjeux actuels du secteur de la santé. [69]

En pratique, le diagnostic compagnon mesure un biomarqueur, associé à un processus biologique normal ou pathologique, qui donne des indications sur l'effet potentiel d'un médicament. C'est dans le domaine de l'oncologie que sont développés la plupart de ces dispositifs. Encore récemment, les laboratoires bioMérieux ont obtenus l'approbation de la FDA pour leur diagnostic compagnon THxIDTM-BRAF capable de détecter qualitativement et simultanément deux mutations V600E et V600K du gène BRAF dans des échantillons de tumeur de mélanome métastatique avancé. Ce test a pour objectif d'aider les oncologues à choisir le traitement le plus approprié en cas de mélanome. [70]

#### 2.4.9.3. Evaluation de conformité des tests diagnostiques compagnons

Afin d'évaluer la conformité d'un diagnostic compagnon, et sur la base du projet de résumé des caractéristiques de sécurité et de performances et du projet de notice d'utilisation, l'ON demande et prend en considération l'avis de l'autorité nationale compétente en matière de médicaments ou de l'EMA sur l'adéquation du dispositif au médicament concerné. Une fois sa décision finale d'attribuer ou non un certificat de conformité, l'ON en fait part à l'autorité nationale compétente en matière de médicaments concernée ou à l'EMA.

#### 2.4.10. Preuves cliniques

C'est sur les preuves cliniques que s'appuie la démonstration de la conformité des DMDIV aux exigences générales de sécurité et de performances. Elles comprennent toutes les informations qui appuient la validité scientifique de l'analyte, les performances analytiques et les performances cliniques.

#### 2.4.10.1. Détermination de la validité scientifique

Il s'agit de démontrer l'association de l'analyte à un état clinique ou physiologique. La détermination de cette association est nécessaire pour un nouvel analyte et/ou une nouvelle destination. La validité scientifique doit être démontrée à partir des informations sur un même type de dispositifs déjà sur le marché (même analyte, même destination), de la littérature, des avis d'experts, des résultats des études de validation de la conception ou des résultats des études sur les performances cliniques. Enfin, les informations appuyant la validité scientifique sont résumées dans le rapport sur les preuves cliniques.

#### 2.4.10.2. Evaluation des performances analytiques

L'évaluation des performances analytiques se base sur des études de performances analytiques afin de déterminer les caractéristiques suivantes relatives au dispositif:

- exactitude de mesure (justesse et précision avec études de répétabilité et de reproductibilité),
- sensibilité analytique (description du type d'échantillon et de sa préparation, niveaux d'analytes, nombre de réplicats testés pour chaque concentration),
- spécificité analytique (étude des interférences et réactions croisées avec la présence d'autres substances ou agents dans l'échantillon qu'ils soient endogènes ou exogènes).

Enfin, les données sur les performances analytiques sont résumées dans le rapport sur les preuves cliniques.

#### 2.4.10.3. Evaluation des performances cliniques

Les performances cliniques d'un dispositif peuvent être démontrées à partir de la littérature, de l'expérience acquise grâce aux tests de diagnostic habituels ou à partir des études de performances cliniques. De plus, les données sur les performances cliniques ne sont pas nécessaires pour les dispositifs de classe A et pour les dispositifs dont l'usage est établi et normalisé. Le nouveau règlement vise à renforcer les exigences relatives à ces études de performances cliniques sur les DMDIV qui étaient floues jusqu'alors. Ces dernières ne sont effectuées qu'une fois les performances analytiques du dispositif établies et jugées acceptables.

#### 2.4.10.3.1. Introduction du terme « promoteur »

Pour la première fois, le nouveau règlement introduit le terme de promoteur dans la législation des DMDIV. Il est défini comme « *un individu, une entreprise, un institut ou un organisme qui est à l'initiative d'une étude des performances cliniques et qui en assure la gestion* » [5]. Il peut s'agir du fabricant ou d'une autre personne morale ou physique qui assume la responsabilité de l'étude des performances cliniques. Le promoteur ou la personne le représentant doit être établi dans l'UE.

#### 2.4.10.3.2. Etapes d'une étude interventionnelle de performance clinique

Avant tout, le promoteur doit procéder à l'enregistrement de son étude dans un système électronique de la Commission avec le numéro d'identification unique qui lui a été attribué et saisit les informations relatives à l'identification du promoteur, du fabricant, du dispositif ainsi que l'objectif et le statut de l'étude. Il dépose ensuite une demande d'autorisation auprès de l'autorité compétente du ou des états membres concernés qui disposera d'un délai de six jours pour indiquer au promoteur si la demande est complète et relève des dispositions du règlement. La date de validation de la demande est la date à laquelle le promoteur est informé de la validité de sa demande ou en cas d'absence de réponse, le dernier jour du délai accordé aux autorités compétentes.

Le promoteur peut ensuite débiter l'étude des performances cliniques :

- pour les DMDIV de classe C et D : dès l'approbation de l'autorité compétente au promoteur ;
- pour les DMDIV de classe A et B : immédiatement après la date d'introduction de la demande par le promoteur, à moins que l'état membre en ait décidé ainsi et qu'il ait été prouvé que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets de l'étude des performances cliniques sont protégés ;
- après expiration d'un délai de 35 jours à partir de la date de validation de la demande, sauf si l'État membre concerné a, pendant cette période, informé le promoteur du rejet de la demande pour des raisons relevant de la santé publique, de la sécurité des patients ou de l'ordre public.

Pendant l'étude, le promoteur doit notifier et justifier à chaque état membre concerné toute modification substantielle et toute interruption temporaire ou définitive des investigations.

Dans l'année suivant la fin de l'étude, le promoteur doit présenter aux états membres concernés le rapport d'étude des performances cliniques qui résume les résultats de celle-ci.

#### 2.4.10.3.3. *Etudes menées dans plusieurs Etats Membres*

Lorsqu'une étude de performances cliniques est menée dans plusieurs Etats Membres, le promoteur a la possibilité d'introduire une demande unique d'autorisation par le biais du système électronique mis en place et géré par la Commission. La demande est alors transmise aux états membres concernés et le promoteur propose à l'un d'eux d'être état membre coordonnateur. Ainsi, les aspects de santé, de sécurité et éthiques relatifs à l'étude d'évaluation des performances cliniques seront évalués par les états membres sous la direction de l'état membre coordonnateur. En revanche, chaque état conserve la responsabilité de décider en dernier ressort si l'étude en question peut être menée sur son territoire et définit les modalités nationales d'organisation applicables à l'autorisation. La proposition de règlement abandonne la notion de dualisme voulu légalement entre deux organismes distincts, à savoir une autorité nationale compétente et un comité d'éthique.

#### 2.4.10.3.4. *Vigilance des investigations cliniques*

La proposition de règlement introduit la définition d'événement indésirable survenu lors d'une investigation clinique. Il s'agit de tout « *incident médical malencontreux, toute maladie ou blessure non intentionnelle ou tout signe clinique malencontreux, y compris un résultat de laboratoire anormal, chez des sujets, des utilisateurs ou d'autres personnes, dans le cadre d'une étude des performances cliniques, lié ou non au dispositif dont les performances doivent être évaluées* » [5]. Cette définition est similaire à la réglementation appliquée en France, bien qu'elle précise qu'un résultat de laboratoire anormal constitue aussi un événement indésirable. De plus, le champ d'application est étendu par cette définition car ici un EI concerne non seulement les sujets qui participent à l'étude clinique mais également les utilisateurs et autres personnes.

Quant à la gravité d'un événement indésirable, le texte de la proposition rajoute un item à la définition d'un EIG. En effet, tout événement indésirable qui entraîne « *une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir toute maladie ou blessure mettant en danger la vie du patient et toute déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique* » est considéré comme grave [5].

La proposition de règlement introduit également la définition de défectuosité d'un dispositif comme « *tout défaut en matière d'identité, de qualité, de durabilité, de fiabilité, de sécurité ou de performance d'un dispositif dont les performances doivent être évaluées, y compris*

*tout dysfonctionnement, toute erreur d'utilisation ou tout défaut dans les informations fournies par le fabricant » [5].*

Ainsi, pendant la durée d'une étude clinique, le promoteur doit consigner intégralement tout évènement indésirable défini comme déterminant dans le protocole d'étude, tout évènement indésirable grave et toute défectuosité du dispositif qui aurait pu déboucher sur un évènement indésirable grave. De plus, il doit notifier immédiatement à tous les états membres dans lesquels se déroule l'étude tout évènement indésirable grave et toute défectuosité du dispositif qui aurait pu déboucher sur un évènement indésirable grave. Le délai de notification dépend de la gravité de l'évènement.

Dans le cadre d'une étude clinique menée dans plusieurs états ayant fait l'objet d'une demande unique, ces évènements et défectuosités sont déclarés par le biais du système électronique de la Commission.

#### 2.4.10.4. Rapport de preuves cliniques

Le rapport de preuves cliniques contient les données sur la validité scientifique, les données sur les performances analytiques et, s'il y a lieu, les données sur les performances cliniques. Il est possible que les données sur les performances analytiques soient jugées suffisantes pour déclarer la conformité aux exigences générales de sécurité et de performances établies dans l'Annexe I. Dans ce cas, une justification documentée doit être incluse. Le rapport est joint à la documentation technique relative au dispositif et doit être tenu par le fabricant à disposition des autorités compétentes et des laboratoires de références de l'UE.

Les preuves cliniques sont actualisées tout au long du cycle de vie du dispositif à l'aide des données obtenues par le fabricant dans le cadre de l'application de son plan de surveillance après commercialisation.

#### 2.4.11. Identification client/fournisseur

Dans un souci de traçabilité, les opérateurs économiques (fabricant, mandataire, importateur, et distributeur) doivent pouvoir identifier qui les a fournis et à qui ils ont fourni un DMDIV. Ils doivent être en mesure de transmettre ces informations aux autorités compétentes lorsqu'elles leur sont demandées.



#### 2.4.12. Poursuite du développement de la banque de données européenne :

##### EUDAMED

La banque de données européenne sur les DM, nommée EUDAMED (« European Databank on Medical Devices »), est une banque de données sécurisée en ligne mise au point et gérée par la Commission Européenne. Elle est destinée à renforcer la surveillance et la transparence du marché des DM en fournissant aux autorités compétentes de Etats membres un accès rapide aux informations sur les fabricants, leurs mandataires, les dispositifs et les certificats délivrés, suspendus ou retirés, ainsi qu'aux données relatives à la vigilance et aux investigations cliniques. Son utilisation par les Etats membres est obligatoire depuis Mai 2011 par la décision adoptée le 19 Avril 2010 [71].

L'instauration de la banque Eudamed a permis de faciliter le processus d'enregistrement des fabricants en réduisant les obstacles administratifs. En effet, selon la disposition de l'article 10 de la Directive 98/79/CE relative à l'enregistrement des fabricants et des DIV, les fabricants devaient notifier séparément chaque Etat membre concerné par la mise sur le marché du dispositif.

Par son nouveau règlement, la Commission poursuit le développement de cette banque de données centrale qui contiendra les informations relatives au système UDI, au DMDIV et ses opérateurs économiques, aux certificats délivrés par l'ON, aux études de performances cliniques, à la vigilance et à la surveillance du marché. Ces sept modules sont présentés dans le tableau VI.

**Tableau VI : Données du système EUDAMED.**

| Contenu de la base de données EUDAMED selon le nouveau règlement   |
|--|
| <p>Système d'identification unique des dispositifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- code UDI</li> <li>- informations liées à l'UDI : identification et caractéristiques du DMDIV, identification du promoteur et du fabricant, avertissement importants et contre-indications...</li> </ul>  |
| DMDIV : enregistrement des dispositifs   |
| Opérateurs économiques : enregistrement des fabricants, mandataires et importateurs  |
| Certificats délivrés par l'ON  |
| <p>Etudes de performances cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- enregistrement des études cliniques par le promoteur</li> <li>- échange d'informations entre les EM entre eux et la Commission</li> <li>- pour les études dans plusieurs EM : demande d'autorisation unique, modification substantielle, notification des événements indésirables graves et défauts du dispositif, fin d'étude</li> </ul> |
| <p>Vigilance :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rapports des incidents graves et mesures correctives</li> <li>- rapports de synthèse périodiques</li> <li>- rapports des AC nationales des incidents graves</li> <li>- rapports d'évolution des DMDIV à haut risque (classe C et D)</li> <li>- notifications de sécurité</li> <li>- échanges d'informations entre les EM entre eux et la Commission</li> </ul>   |
| <p>Surveillance du marché :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- information DMDIV présentant un risque de sécurité sanitaire</li> <li>- information DMDIV non conformes</li> <li>- mesures préventives de protection de la santé</li> </ul>   |

Les données de la base Eudamed seront saisies par les États membres, les organismes notifiés, les opérateurs économiques et les promoteurs. La totalité des informations présentes dans la base sera accessible aux États membres et à la Commission. L'accès des organismes notifiés, des opérateurs économiques et des promoteurs aux informations est défini selon le type de données.

De plus, le grand public aura accès à un bon nombre de données qui incluent les enregistrements des dispositifs et des opérateurs économiques, les informations du système UDI et les certificats de conformité. En ce qui concerne les études de performances cliniques, seules les informations d'enregistrement seront accessibles au public. Les données à caractère confidentiel ou relatives aux sujets de l'étude ne seront disponibles que pour la Commission et les Etats membres. Quant aux informations relatives à la vigilance du marché, elles seront accessibles aux autorités compétentes des États membres, à la Commission et aux organismes notifiés. Le règlement fait uniquement référence à un accès approprié au grand public et aux professionnels de santé. Enfin, les données de surveillance du marché seront accessibles à la Commission et aux Etats membres uniquement.

En outre, les données accessibles rassemblées et traitées par le système électronique d'Eudamed devront se conformer à la directive européenne 95/46/CE qui garantit la protection des données à caractère personnel [72].

A terme, le développement d'Eudamed au niveau européen a pour objectifs:

- permettre au grand public d'être valablement informé des dispositifs mis sur le marché, des certificats correspondants délivrés par les organismes notifiés, des opérateurs économiques concernés, et des investigations cliniques destinées à être menées dans plus d'un Etat membre ;
- permettre la traçabilité des dispositifs dans le marché intérieur ;
- permettre aux fabricants de se conformer aux obligations en matière d'information ;
- permettre aux autorités compétentes des États membres et à la Commission de renforcer leur coopération.

Ainsi, les nouvelles mesures garantissent un accès à l'information sur le DMDIV au plus grand nombre et renforcent un peu plus le degré de transparence du système au sein de l'UE.

#### 2.4.13. Renforcement de la vigilance et de la surveillance du marché

Un système de vigilance performant constitue l'élément essentiel d'un cadre réglementaire solide.

##### 2.4.13.1. La base européenne EUDAMED

Le développement du portail électronique européen EUDAMED constitue un changement majeur dans le système de vigilance des DMDIV mis sur le marché. Les incidents graves et leurs mesures correctives devront y être saisis par les fabricants. Ces derniers devront également relater sur le portail les rapports de synthèse périodiques, les rapports d'évolution ainsi que les notifications de sécurité. Les autorités compétentes devront quant à elles saisir leurs rapports sur les incidents graves.

Dès la saisie par le fabricant d'une information relative à la vigilance d'un DMDIV sur le portail, celle-ci est automatiquement transmise aux autorités compétentes des Etats Membres : où l'incident est survenu, où la mesure corrective de sécurité est ou doit être appliquée, où le fabricant a son siège et où est établi l'ON ayant délivré le certificat de conformité du dispositif.

##### 2.4.13.2. Obligations du fabricant

Pour les DMDIV mis à disposition sur le marché de l'UE, le fabricant doit notifier par le biais du système électronique européen :

- tout incident grave, dans un délai de 15 jours maximum selon la gravité de l'incident, avec l'évaluation du lien de causalité avéré ou non avec le dispositif,
- toute mesure corrective de sécurité, dont celle prise dans un pays tiers.

Lors de la mise en place d'une action corrective, le fabricant est responsable de la diffusion de cette information aux utilisateurs du dispositif en question au moyen d'une notice de sécurité. Il doit également envoyer la notice de sécurité par le biais du système électronique européen de manière à ce qu'elle soit accessible au public.

Les rapports de synthèse périodiques permettent aux fabricants de transmettre les informations relatives à des incidents graves similaires survenus avec un même dispositif ou type de dispositif dont la cause est connue et la mesure corrective a déjà été appliquée.

En ce qui concerne les DMDIV de classe C et D, les fabricants devront transmettre via le système électronique européen un rapport d'évolution. Ce dernier rapporte toute progression statistiquement significative de la fréquence et de la gravité des incidents non graves ou des effets indésirables attendus qui pourrait modifier la balance bénéfices/risques du dispositif.

#### 2.4.13.3. Rôle des Etats membres

En parallèle, les Etats Membres doivent appliquer les mesures suivantes, via leur autorité compétente nationale. Par le biais de formulaires électroniques, ils encouragent les professionnels de santé, patients et utilisateurs à notifier aux autorités compétentes les incidents graves, qui seront ensuite évalués de manière centralisée. Les AC doivent informer le fabricant de l'incident et s'assurer qu'il en assure le suivi d'investigation. Aussi, dans le cas d'un rapport relatif à un incident grave encore non déclaré par le fabricant, l'AC doit l'enregistrer dans la base de données Eudamed. Au terme de l'évaluation, l'AC informe immédiatement les autres Etats membres, via Eudamed, de la mesure corrective mise en œuvre ainsi que des résultats de l'évaluation réalisée.

Dans le cas d'un incident identique ou similaire se produisant dans différents états membres, ou bien la mise en place d'une action corrective européenne, alors une autorité compétente coordonnatrice sera désignée pour coordonner l'évaluation et le suivi du cas. Elle devra, après concertation avec le fabricant et les Etats membres pour la mise en œuvre de la mesure corrective, informer via Eudamed de l'état d'avancement et des résultats de son évaluation.

Pour ce qui est de la surveillance du marché, les AC contrôlent les caractéristiques et les performances des dispositifs via l'examen de la documentation technique, les essais physiques ou de laboratoire sur échantillons, ou bien les audits dans les locaux des opérateurs économiques. Si, à la suite d'une procédure d'évaluation, l'AC constate qu'un dispositif n'est pas conforme ou qu'il présente un risque de sécurité sanitaire, alors elle peut prendre les mesures adéquates pour y remédier : rendre inutilisable ou détruire le dispositif. L'opérateur économique en cause devra alors prendre des mesures correctives pour rendre le dispositif conforme aux exigences de la réglementation dans un délai imparti : interdire ou restreindre la disponibilité du dispositif sur le marché, lui imposer des conditions particulières, le retirer du marché ou le rappeler en fonction de la nature du risque. Si aucune mesure n'est mise en œuvre à temps, l'AC peut décider un retrait de lot, une restriction voire une interdiction du dispositif.

L'AC concernée doit immédiatement notifier le cas à la Commission et aux autres Etats membres via le portail Eudamed.

## ***2.5. Révision, adoption et application de la nouvelle réglementation***

C'est dans le cadre d'une procédure législative européenne dite « ordinaire » que l'UE a décidé la mise en place de la nouvelle réglementation des DMDIV.

Après avoir consulté les parties intéressées et l'opinion publique, la Commission Européenne a élaboré et a finalement publié sa proposition de nouveau règlement le 26 septembre 2012.

Le texte a ensuite été soumis au Parlement Européen pour une première lecture le 22 octobre 2012. Le Parlement est composé de députés européens qui sont élus directement par les citoyens de chaque Etat Membre tous les cinq ans. Il joue 3 rôles essentiels :

- il examine et adopte les actes législatifs européens avec le Conseil;
- il exerce un contrôle sur les activités des autres institutions de l'UE, notamment la Commission, afin de garantir que celles-ci fonctionnent démocratiquement;
- il examine et adopte le budget de l'UE avec le Conseil.

Plus précisément, c'est la commission parlementaire de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire (ENVI) qui est en charge du nouveau règlement DMDIV. Elle débat et propose des amendements à la proposition de texte qu'elle soumet ensuite au Parlement qui approuve ou non les propositions de la commission. Les commissions de l'emploi et des affaires sociales (EMPL) et du marché intérieur et protection des consommateurs (IMCO) ont également donné leur avis sur le texte de loi. La première lecture par le Parlement a abouti le 22 octobre 2013 avec la publication des 254 amendements adoptés.

En parallèle, la proposition de nouveau règlement a été présentée au débat au Conseil de l'Union Européenne le 6 décembre 2012 [73]. Le Conseil de l'UE est l'instance où se réunissent les ministres des gouvernements de chaque Etat membre pour adopter des actes législatifs et coordonner les politiques. Dans le cas de la procédure pour la nouvelle réglementation des DMDIV, ce sont les membres du Conseil Emploi, Politique sociale, Santé et Consommateurs (EPSCO) qui siègent. La première lecture par le Conseil se base sur la position adoptée par le Parlement. Elle est toujours en attente et n'est pas encore planifiée à ce jour pour la proposition de règlement DMDIV. Le Conseil pourra accepter la position du Parlement, auquel cas le règlement sera adopté, ou adopter des modifications à la position du Parlement, ce qui aboutira à une position du Conseil en première lecture, laquelle sera transmise au Parlement pour la deuxième lecture de celui-ci [74].

La proposition législative ne peut être adoptée qu'après l'approbation de tous les amendements par le Parlement et par le Conseil. Si ce n'est pas le cas après la deuxième lecture, alors il y a convocation d'un comité de conciliation qui s'efforce de dégager un accord sur un texte commun.

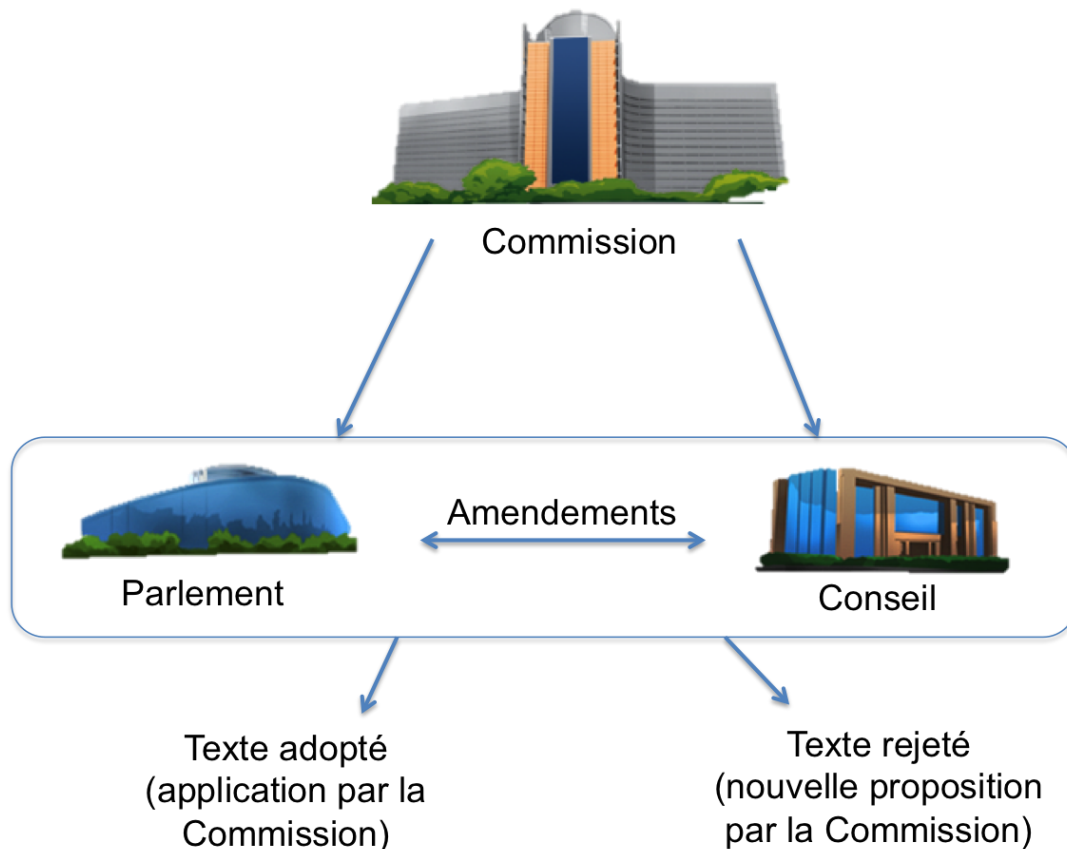


Figure 32: Procédure législative ordinaire européenne [74]

Les dernières estimations prévoient que les dernières négociations et l'adoption finale du règlement auront lieu avant les élections pour le renouvellement du Parlement européen, en mai 2014. Il est plus probable que l'adoption du nouveau règlement se fasse courant 2015. Une fois le texte adopté et publié au journal officiel de l'UE, il est prévu une période transitoire de 5 ans pour permettre une application progressive des nouvelles dispositions du règlement.

## *2.6. Amendements du Parlement Européen après 1<sup>ère</sup> lecture*

Les députés du Parlement Européen ont publié les amendements adoptés concernant les projets de règlement à propos des DM (2012/0266(COD)) et des DMDIV (2012/0267(COD)) en octobre 2013.

### 2.6.1. Amendements communs aux DM et DMDIV [75]

#### 2.6.1.1. Organismes notifiés

Les membres du personnel des autorités nationales devraient disposer des compétences suffisantes pour contrôler les organismes notifiés dont ils sont responsables. De plus, les organismes notifiés devraient disposer d'un personnel compétent permanent en interne. L'organisme notifié devrait publier la liste de son personnel chargé de l'évaluation de la conformité et de la certification des dispositifs médicaux.

La transparence des redevances perçues par les organismes notifiés pour les activités d'évaluation de la conformité devrait assurée.

Pour les dispositifs médicaux à haut risque, l'évaluation de la conformité devrait être de la compétence d'organismes notifiés spécialisés. Ces organismes devraient être désignés par l'Agence européenne des médicaments sur la base d'exigences renforcées, notamment en termes de qualification de leur personnel. L'Agence européenne des médicaments devrait établir, organiser, coordonner et gérer le réseau des organismes notifiés spécialisés. Le réseau aurait notamment comme objectifs de contribuer à la mise en commun des connaissances concernant les dispositifs médicaux.

#### 2.6.1.2. Création d'un comité d'évaluation en matière de dispositifs médicaux (CEDM)

Le CEDM serait en charge de l'évaluation au cas par cas des dispositifs à haut risque (DMDIV de classe D), lorsque ses membres ont jugé qu'il était nécessaire de demander un examen des données cliniques. Placé sous l'égide de la Commission, il devrait être composé de spécialistes dans divers domaines médicaux, notamment en fonction du progrès technique. Les représentants des patients et un représentant de l'Agence européenne des médicaments devraient également participer au CEDM et contribuer aux évaluations au cas par cas. Sur la base de l'évaluation des données cliniques, la Commission pourrait adopter un avis qui serait contraignant pour l'organisme notifié spécialisé.



#### 2.6.1.3. EUDAMED

En vue de renforcer la transparence de l'information, les députés ont proposé de garantir un accès suffisant du public et des professionnels de la santé aux données des systèmes électroniques d'Eudamed qui apportent des informations essentielles sur les dispositifs médicaux présentant un risque pour la santé et la sécurité publiques.

#### 2.6.1.4. Vigilance et surveillance du marché

Les députés ont demandé de veiller à ce que le signalement d'incidents et des mesures correctives en matière de sécurité par voie électronique comprenne la date et le lieu des incidents, et si elles sont disponibles, des données sur le patient ou l'utilisateur et le professionnel de la santé, dans le respect total des règles en matière de protection de la vie privée.

#### 2.6.1.5. Sanctions

Les députés ont invité les États membres à prévoir des sanctions sévères et à les appliquer aux fabricants coupables de fraude aux dispositifs médicaux. Les sanctions devraient être au moins équivalentes aux avantages économiques de la fraude. Elles pourraient également prendre la forme de peines de prison.

### 2.6.2. Amendements spécifiques aux DMDIV [76]

#### 2.6.2.1. Implication d'un comité d'éthique

L'étude des performances cliniques devrait être évaluée de façon positive par un comité d'éthique indépendant, avant de commencer. Les délais devraient être légèrement prolongés pour donner au comité d'éthique et aux autorités le temps nécessaire d'évaluer la proposition.

#### 2.6.2.1. Création comité consultatif multidisciplinaire des dispositifs médicaux (MDAC)

Les députés ont proposé de mettre sur pied un comité consultatif et pluridisciplinaire composé d'experts et de représentants des parties prenantes intéressées afin de fournir des conseils scientifiques à la Commission, au GCDM ainsi qu'aux États membres sur les questions relatives aux techniques du diagnostic médical, à la réglementation dont relèvent les dispositifs et à d'autres aspects de l'application du règlement.

#### 2.6.2.2. Tests génétiques

Les députés ont choisi d'intégrer au règlement des exigences relatives aux tests génétiques avec l'introduction de nouvelles définitions. Concernant l'information génétique: un dispositif ne devrait pouvoir être utilisé à des fins de test génétique que si l'instruction est donnée par professionnel de santé habilité et après consultation individuelle. La personne concernée devrait recevoir des informations pertinentes sur la nature, l'importance et les implications du test génétique avant l'utilisation du dispositif.

Ensuite, les conseils génétiques seraient obligatoires avant l'utilisation d'un dispositif en vue d'un essai prédictif ou prénatal et après qu'une condition génétique a été diagnostiquée. Cette activité de conseil devrait comprendre les aspects médicaux, éthiques, sociaux, psychologiques et juridiques, et être exercée par des médecins qualifiés dans le domaine du conseil génétique.

Enfin, un dispositif ne pourrait être utilisé aux fins d'un test génétique qu'après que la personne concernée a donné son consentement libre et éclairé. Le consentement devrait être donné de manière explicite et par écrit. Il pourrait être révoqué à tout moment par écrit ou oralement.

Le renforcement des exigences en matière de tests génétiques vise à contrôler et à sécuriser leur accès sur le marché européen vis à vis de la vente en ligne de ces tests. Il est en effet aujourd'hui facile de commander un dépistage génétique sur internet et obtenir des informations sur des prédispositions à une centaine de maladies, sans aucun encadrement médical.

#### 2.6.2.3. Ordonnances médicales

Selon le texte amendé, certains dispositifs ne seraient fournis que sur ordonnance médicale, en particulier les dispositifs de classe D (dispositifs à haut risque) et les dispositifs de classe C dans les cas suivants: les dispositifs pour tests génétiques et les diagnostics compagnons.

La publicité directe auprès de consommateurs en faveur de dispositifs délivrés uniquement sur ordonnance serait illégale.

#### 2.6.2.4. Délais d'application

Les députés ont proposé que le règlement soit applicable trois ans après son entrée en vigueur (alors que la Commission a proposé un délai de cinq ans).

Par ces amendements, les députés européens désirent encore une fois renforcer la transparence, la traçabilité et la sécurité des dispositifs médicaux, afin que les patients et les professionnels de santé retrouvent une certaine confiance dans les DMDIV.

Les amendements du Parlement ont été plutôt bien accueillis par les industriels. Néanmoins, le délai d'application du règlement raccourci à 3 ans est jugé trop court [77]. Contrairement au secteur DM, les fabricants de DMDIV doivent faire face à une refonte majeure de la réglementation avec notamment des nouvelles exigences de preuves cliniques et un tout nouveau système de classification, qui surclasserait des DMDIV aujourd'hui dans « Autres » auto-certifiés vers des catégories à plus haut risque nécessitant l'intervention d'un ON. Selon les industriels, une transition de trois ans est trop courte pour mettre en conformité tous les DMDIV déjà sur le marché, en considérant le temps nécessaire pour obtenir les preuves cliniques exigées. De plus, les ON devront être requalifiés pour vérifier qu'ils respectent les nouvelles exigences. Un délai aussi court d'application aurait un impact négatif à la fois sur le marché innovant des DMDIV et l'accès aux tests de diagnostic essentiels.

### **3. Exemple d'application de la nouvelle réglementation à un DMDIV : mise sur le marché d'un nouveau test rapide d'orientation diagnostique du HIV**

Cette partie résume ce que sera la mise sur le marché d'un nouveau DMDIV du point de vue d'un fabricant selon le nouveau règlement. L'exemple pris ici est celui d'un fabricant français qui désire mettre sur le marché européen un nouveau test rapide d'orientation diagnostique (TROD) du HIV.

La HAS définit un TROD pour le VIH comme « *un test unitaire, à lecture subjective, de réalisation simple et conçu pour donner un résultat dans un délai court (moins de 30 minutes généralement) lorsqu'il est pratiqué auprès du patient. Il peut être réalisé sur sang total, salive, plasma ou sérum en fonction de la (les) matrice(s) revendiquée(s) par le fabricant pour son produit. Il permet la détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2* » [78].

#### **3.1. Classification**

Dans le système de classification actuel des DMDIV, un TROD du VIH est considéré comme un dispositif de la liste A de l'annexe II. En effet, cette liste comprend les « réactifs et produits réactifs, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, pour la détection, la confirmation et la quantification dans des spécimens humains de marqueurs de l'infection HIV (HIV 1 et 2), HTLV I et II et hépatite B, C et D ».

Après l'adoption du nouveau règlement, les TROD du VIH appartiendront à la classe D du nouveau système de classification, comme des « dispositifs destinés à être utilisés pour détecter la présence de, ou l'exposition à, un agent transmissible causant une maladie qui met en danger la vie du patient avec un risque de propagation élevé ou non encore établi ». Cette classe correspond à la catégorie des DMDIV qui représentent des risques élevés pour l'individu et pour la santé publique.

Si plusieurs règles de classification s'appliquent au même dispositif, la règle qui est appliquée est celle qui classe le dispositif dans la classe la plus élevée. Par exemple, s'il s'agit de mettre sur le marché un test d'autodiagnostic pour le VIH, un autodiagnostic faisant parti de la classe C et un dispositif destiné à la détection du VIH faisant parti de la classe D, alors un tel DMDIV appartiendrait à la classe D.

Les autotests VIH sont déjà disponibles aux US depuis 2012 après l'accord de la FDA. En France, le Conseil National du Sida et du Comité Consultatif National d'Ethique a donné un avis favorable en mars 2013 pour la mise sur le marché de ces tests comme OraQuick In-Home HIV par le laboratoire américain OraSure Technologies [79]. Le test est effectué à partir de la salive, résultats en 20 min. Cependant, certaines réserves persistent : encadrement médical, interprétation...

Concernant le code de classification international GMDN, le TROD du VIH est répertorié sous le terme de « HIV 1/2 rapid test » et a pour code 30833. Il correspond dans la classification GIVD de l'EDMA au code 15 70 03 02 [27].

### ***3.2. Transparence***

#### **3.2.1. Enregistrements EUDAMED**

Avant la mise sur le marché de son nouveau dispositif, le fabricant devra entrer dans la base électronique EUDAMED les informations nécessaires à l'identification et la description du DMDIV ainsi qu'à l'identification des opérateurs économiques (fabricant, mandataire, importateur). Les données à fournir sont énoncées à l'annexe V, partie A du nouveau règlement.

#### **3.2.2. Traçabilité et UDI**

De plus, le système d'identification unique UDI sera mis en place progressivement et appliqué en priorité aux DMDIV à haut risque (classe D) tels que les TROD du VIH. Ainsi le fabricant devra attribuer au dispositif un numéro d'identification unique qui lui sera fourni par une entité désignée par la Commission. Ce numéro apparaîtra sur tous les documents relatifs au DMDIV (étiquette, notice, déclaration de conformité, etc) et les informations qui y sont reliées, énoncées à l'annexe V, partie B, seront enregistrées dans la base EUDAMED.

#### **3.2.3. Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances**

Les TROD du VIH étant des dispositifs à haut risque, le fabricant aura comme nouvelle obligation de rendre public un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances reprenant les principaux éléments des données pertinentes de sécurité, de performances et d'évaluation clinique.

### 3.3. Marquage CE

Pour l'évaluation de la conformité de son dispositif de classe D, le fabricant doit faire appel à un organisme notifié par le biais d'une demande d'évaluation de la conformité. Cette demande sera transmise par l'ON par le biais de la Commission au GCDM, qui donnera ses observations finales sur l'évaluation du dossier. Cela a pour but de renforcer le contrôle de l'UE sur la commercialisation des dispositifs à haut risque. Ensuite, le fabricant a le choix entre 2 procédures d'évaluation:

- un système complet d'assurance de la qualité (Annexe VIII), fondée sur l'examen du dossier de conception et sur une vérification par lot,
- un examen de type (Annexe IX), conjuguée à une évaluation de la conformité fondée sur l'assurance de la qualité de la production et une vérification par lot (Annexe X).

Par ailleurs, l'ON qui réalise l'évaluation de la conformité demande au laboratoire de référence de vérifier si les spécifications techniques communes (STC) applicables aux TROD du VIH sont respectées par le fabricant. Elles désignent les critères pour la spécificité et la sensibilité des produits [33].

|                          |                          | Anti-VIH1/2   | Anti-VHC  | AgHBs   | Anti-HBc  | Anti-HTLV-I/II  | Critères d'acceptation                            |
|--------------------------|--------------------------|---|---|---|---|---|---|
| Sensibilité diagnostique | Échantillons positifs    | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage |
|                          | Panels de séroconversion | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage   | Critères identiques à ceux des tests de dépistage |
| Spécificité diagnostique | Échantillons négatifs    | 1 000 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>200 échantillons de femmes enceintes<br>100 échantillons potentiellement interférents | 1 000 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>200 échantillons de femmes enceintes<br>100 échantillons potentiellement interférents | 1 000 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>200 échantillons de femmes enceintes<br>100 échantillons potentiellement interférents | 1 000 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>100 échantillons potentiellement interférents | 1 000 dons de sang<br>200 échantillons cliniques<br>200 échantillons de femmes enceintes<br>100 échantillons potentiellement interférents | ≥ 99 % (anti-HBc: ≥ 96 %)                         |

Figure 33: STC des tests rapides pour le VIH 1/2 [33]

Le fabricant établit la documentation technique du dispositif en réunissant la description et les spécifications du produit, sa notice d'utilisation et son étiquette, les informations sur sa conception et sa fabrication, les informations sur les solutions adoptées pour respecter les exigences générales de sécurité et de performances, l'analyse bénéfique/risque et la gestion des risques ainsi les résultats des essais de vérification et de validation du produit.

Les preuves cliniques sont incluses dans la documentation technique. Le fabricant, s'il se désigne comme promoteur, mettra en place une étude des performances cliniques du TROD du VIH. Après l'enregistrement de l'investigation dans la base EUDAMED, l'étude interventionnelle se verra attribuer un numéro d'identification unique. Le fabricant devra ensuite introduire une demande d'autorisation unique auprès de l'Etat membre concerné par l'étude ou bien par le biais du portail EUDAMED si l'étude concerne plusieurs Etats membres. De plus, pendant toute la durée de l'essai, le promoteur devra déclarer par le biais d'EUDAMED, tout événement indésirable grave et toute défectuosité du TROD qui aurait pu déboucher sur un événement indésirable grave en l'absence de mesures appropriées.

Le TROD du VIH faisant partie de la classe D, le rapport sur l'étude des performances cliniques inclut la méthode d'analyse des données, la conclusion de l'étude, les informations pertinentes sur le protocole d'étude et les points de données individuels.

À la fin de la procédure d'évaluation, si le dispositif est jugé conforme aux exigences du règlement, le fabricant recevra un certificat de la part de l'ON valable pendant cinq ans maximum et pourra apposer le marquage CE sur le dispositif.

Le fabricant devra tenir la documentation technique, la déclaration de conformité UE et le certificat délivré par l'ON à la disposition des Autorités Compétentes pour une durée d'au moins cinq ans.

### ***3.4. Surveillance post commercialisation et réactovigilance***

Après la mise sur le marché de son dispositif, le fabricant devra publier via EUDAMED tout incident grave, toute mesure corrective de sécurité accompagnée de sa notice de sécurité, ainsi qu'un rapport d'évolution qui fait état de toute progression statistiquement significative de la fréquence et de la gravité des incidents non graves. Cette dernière mesure est spécifique aux dispositifs à haut risque.

De plus, l'Autorité Compétente nationale contrôle les caractéristiques et les performances des dispositifs notamment par l'examen de la documentation et par des essais physiques ou de laboratoire sur la base d'échantillons adéquats. En cas de non-conformité ou s'il existe un risque pour la santé et la sécurité, le fabricant doit prendre toutes les mesures nécessaires pour rendre le dispositif conforme ou éliminer ce risque, au risque de devoir appliquer des restrictions de mise à disposition, un rappel ou un retrait du marché du produit.

En outre, le fabricant devra s'attendre à des visites d'inspection inopinées sur son site de fabrication ainsi qu'à des audits annuels de l'ON. Enfin, afin de veiller au respect de la réglementation pendant toutes ces étapes, le fabricant aura désigné une personne qualifiée qui pourra être médecin, pharmacien ou ingénieur justifiant d'une expérience dans le domaine de la réglementation des DMDIV.

Du point de vue du fabricant, la nouvelle réglementation des DMDIV présente ses avantages et ses inconvénients. Par la nouvelle classification, de nombreux dispositifs entreront dans les nouvelles classes à haut risque (C et D) auxquelles s'appliquent des procédures d'évaluation de la conformité renforcées et des nouvelles exigences de sécurité. Ces démarches représentent beaucoup de temps, par la mise place d'études cliniques notamment. D'autre part, le renforcement de l'utilisation du système portail centralisé EUDAMED tout au long du cycle de vie du DMDIV permettra d'alléger et de faciliter les diverses procédures de déclaration.



## CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Madame BENOIT Charlotte

Branche à part dans la grande famille des dispositifs médicaux (DM), les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) sont des produits de santé peu connus du grand public et pourtant leur utilisation participe à plus de 60% des prises de décisions médicales quotidiennes. De plus en plus utilisés par leurs fonctions de dépistage, de diagnostic, de détection, ou encore de suivi thérapeutique, ils constituent aujourd'hui la pierre angulaire dans l'avènement de la médecine personnalisée avec l'identification de nouveaux biomarqueurs. Cependant, la directive européenne encadrant les DMDIV n'a pas évolué depuis sa mise en place en 1998 et montre ses limites face aux progrès innovants du secteur et les disparités d'interprétation des textes par les Etats membres. De plus, les récents scandales liés aux prothèses mammaires PIP ou encore au Médiateur ont fortement dégradé la confiance du grand public accordée à la sécurité d'utilisation des produits de santé en général et remettent en question l'efficacité du système réglementaire actuel.

C'est dans ce contexte que la Commission Européenne a proposé deux nouveaux projets de règlement en septembre 2012 afin de remplacer les directives actuelles qui réglementent respectivement les DM et les DMDIV. Plusieurs propositions sont communes aux deux textes. De nouveaux acteurs apparaissent, tels que les laboratoires de références qui fourniront une assistance scientifique et technique à la Commission, aux Etats membres et aux Organismes Notifiés, ou encore la personne qualifiée désignée par le fabricant et qui devra s'assurer du respect de la réglementation. Cette position pourra être occupée par un pharmacien notamment. Aussi, le Groupe de Coordination des Dispositifs Médicaux (GCDM), constitué d'experts européens du domaine, fera office de conseiller pour l'harmonisation des interprétations et des pratiques relatives au règlement auprès de la Commission et des Etats membres. L'accent est également mis sur le renforcement de la traçabilité et la transparence des dispositifs à travers le système d'identification unique (UDI) des DM et l'utilisation du portail électronique européen EUDAMED dont une grande partie des données sera accessible au grand public. Concernant plus spécifiquement les DMDIV, c'est le système entier de classification qui a été revu. Il tient compte désormais du niveau de risque pour le patient et la santé publique avec la création de 4 catégories, et il est en accord avec les évolutions médicales et techniques futures du domaine. Enfin, le fabricant devra démontrer les performances cliniques de son DMDIV et notamment par la conduite d'étude interventionnelle de performance clinique. En fin de compte, ces propositions permettront de garantir un niveau élevé de protection des personnes, d'harmoniser les pratiques au sein du marché intérieur Européen tout en favorisant la compétitivité et l'innovation du secteur. Le délai d'adoption du nouveau règlement dépend maintenant de l'entente entre le Parlement qui a déjà soumis plus de 200 amendements en première lecture en octobre 2013 et le Conseil.

Bien que d'esprit totalement différent, le futur système réglementaire des DMDIV les plus à risque se rapproche un peu plus de celui du médicament. En effet, le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances que doit publier le fabricant peut être

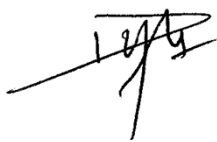
comparé au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament. A ce principe, se rajoute celui des preuves cliniques des DMDIV, comparable à l'évaluation clinique du médicament menée elle aussi par un promoteur pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du produit. Aussi, l'évaluation approfondie des dispositifs à haut risque par le GCDM qui dépend de la Commission peut être comparée à l'évaluation des médicaments par l'EMA. Cependant, la plupart des dispositifs restent évalués par un ON et il est impossible de comparer le marquage CE d'un DMDIV et l'AMM d'un médicament. En outre, les débats entre les parties intéressés ont rejeté le modèle d'un système d'autorisation préalable centralisé comme il en existe aux Etats-Unis (PMA ou Pre-Market Autorisation System) sous le contrôle de la FDA. Même s'il était seulement appliqué aux DMDIV à haut risque, un tel système rallongerait les procédures d'approbation et se traduirait pour les patients par un délai plus long pour accéder aux dernières technologies médicales dans ce domaine. Par ailleurs, ce système aurait des retombées négatives sur la plupart des PME européennes de par une augmentation des coûts et la mise en péril de leur capacité d'innovation.

Par son nouveau règlement, la Commission espère poser les bases d'un cadre qui régira la sécurité et l'efficacité des DMDIV de demain. Que ce soit les diagnostics compagnons, les tests de dépistage génétiques, les tests d'orientation diagnostique ou encore les autotests, les DMDIV vont voir leur utilisation s'accroître dans les années à venir, autant dans les officines, à l'hôpital, que dans les études cliniques des industries du médicament mettant en évidence ainsi le rôle du pharmacien.

**Le Président de la thèse,**

Nom : *HARTMANN*

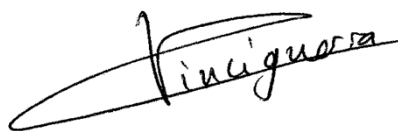
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **10 DEC. 2013**

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



**Professeure C. VINCIGUERRA**

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] The Lewin Group. The Value of Diagnostics Innovation, Adoption and Diffusion into Health Care. Juillet 2005.  
[http://www.lewin.com/~media/Lewin/Site\\_Sections/Publications/ValueofDiagnostics.pdf](http://www.lewin.com/~media/Lewin/Site_Sections/Publications/ValueofDiagnostics.pdf), consulté le 22 octobre 2013.
- [2] SIDIV. L'industrie du diagnostic in vitro, chiffres clés. Octobre 2013.  
[http://www.sidiv.fr/\\_GizBooFlow/data/4c8e7e24f3d57/NEWS/771/documents/5266549da9de2.pdf](http://www.sidiv.fr/_GizBooFlow/data/4c8e7e24f3d57/NEWS/771/documents/5266549da9de2.pdf), consulté le 22 octobre 2013.
- [3] DREES. Rapport, les comptes nationaux de la santé en 2012.  
<http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/seriestat185-synthese.pdf>, consulté le 22 octobre 2013.
- [4] Résolution du 7 mai 1985 concernant une nouvelle approche en matière d'harmonisation technique et de normalisation (JOCE C136 du 6 juin 1985 + rectificatif au JOCE C157 du 27 juin 1985).
- [5] EUR-Lex. Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - 2012/0267 (COD). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0541:FIN:FR:PDF>, consulté le 3 juin 2013.
- [6] Commission Européenne. Guide relatif à la mise en application des directives élaborées sur la base des dispositions de la nouvelle approche et de l'approche globale [http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/files/blue-guide/guidepublic\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/files/blue-guide/guidepublic_fr.pdf), consulté le 26 octobre 2013.
- [7] Résolution du Conseil du 21 décembre 1989, concernant une approche globale en matière d'évaluation de la conformité (JOCE C10 du 16.01.1990)
- [8] Commission Européenne. CE marking brochure.  
[http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/cemarking/downloads/ce\\_brochure\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/cemarking/downloads/ce_brochure_en.pdf), consulté le 26 octobre 2013.
- [9] Directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ( JO L 331 du 7.12.1998).
- [10] Article L5221-1 du Code de la Santé Publique
- [11] SIDIV. Chiffres 2012 de l'industrie du diagnostic in vitro en France. Juillet 2013.  
[http://www.sidiv.fr/\\_GizBooFlow/data/4c8e7e24f3d57/NEWS/744/documents/5224525463c21.pdf](http://www.sidiv.fr/_GizBooFlow/data/4c8e7e24f3d57/NEWS/744/documents/5224525463c21.pdf), consulté le 20 octobre 2013.
- [12] ANSM. Rapport d'activité 2012. Août 2013.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/93882c01ccf795d80c7b1701e9644f01.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/93882c01ccf795d80c7b1701e9644f01.pdf), consulté le 15 septembre 2013
- [13] Roche Diagnostics. Buisness Overview 2013.  
<http://www.roche.com/diagnosticsbrochure.pdf>, consulté le 20 septembre 2013.
- [14] EDMA. European IVD Market Statistics Report 2011. [http://www.edma-ivd.eu/uploads/Market%20Intelligence/2011\\_EU\\_IVD\\_Market\\_Statistics\\_Report-2.pdf](http://www.edma-ivd.eu/uploads/Market%20Intelligence/2011_EU_IVD_Market_Statistics_Report-2.pdf), consulté le 20 septembre 2013.

- [15] DRASS Midi-Pyrénées. DM, concepts et réalités de terrain. Mai 2005.  
[http://www.hosmat.eu/materiovigilance/dm\\_guide\\_juridique.pdf](http://www.hosmat.eu/materiovigilance/dm_guide_juridique.pdf), consulté le 22 juin 2013.
- [16] Rannou E. Les tests rapides d'orientation diagnostique à la pharmacie d'officine: étude prospective. Th D Pharm, Lyon 1; 2013.
- [17] GMDN. <http://www.gmdnagency.com/>
- [18] WHO. GMDN Presentation.  
[http://www.who.int/entity/medical\\_devices/innovation/GMDN\\_PresentationWHO.ppt](http://www.who.int/entity/medical_devices/innovation/GMDN_PresentationWHO.ppt), consulté le 15 octobre 2013.
- [19] WHO. GMDN User Guide, Version 2010.  
[http://www.who.int/medical\\_devices/innovation/GMDN\\_Agency\\_User\\_Guide\\_v120810.pdf](http://www.who.int/medical_devices/innovation/GMDN_Agency_User_Guide_v120810.pdf), consulté le 15 octobre 2013.
- [20] EDMA. Global IVD Classification. <http://www.edma-ivd.eu/index.php?page=Global-IVD-Classification>, consulté le 15 octobre 2013.
- [21] EDMA. GMDN to EDMA code correlation table. <http://www.ce-marking.com/GMDN-EDMA-Codes.pdf>, consulté le 18 octobre 2013.
- [22] EDMA. Global IVD Products Classification. <http://intranet.edma-ivd.eu/index.php/global-ivd-products-classification>, consulté le 18 octobre 2013.
- [23] Chambre de Commerce et de l'Industrie de Basse-Normandie. 39 réponses pour réussir le marquage CE (Dispositifs Médicaux). [http://www.basse-normandie.cci.fr/iso\\_album/guidedmdefinitif\\_aout2012\\_pdf.pdf](http://www.basse-normandie.cci.fr/iso_album/guidedmdefinitif_aout2012_pdf.pdf), consulté le 23 juin 2013.
- [24] Eurasanté. Guide pratique du marquage CE.  
[http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/Le-marquage-CE-des-DM\\_Eurasante-2006.pdf](http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/Le-marquage-CE-des-DM_Eurasante-2006.pdf), consulté le 29 juin 2013.
- [25] Commission Européenne. À propos de la Commission européenne.  
[http://ec.europa.eu/about/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/about/index_fr.htm), consulté le 28 juin 2013.
- [26] ANSM. <http://ansm.sante.fr/>, consulté le 28 juin 2013
- [27] Article L5311-1 du Code de la Santé Publique
- [28] European Commission. Nando (New Approach Notified and Designated Organisations) Information System.  
[http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm?fuseaction=directive.nb&refe\\_cd=EPOS\\_43781](http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm?fuseaction=directive.nb&refe_cd=EPOS_43781), consulté le 30 novembre 2013.
- [29] DIAGAST. <http://www.diagast.com/>
- [30] European Commission. Publication of titles and references of harmonised standards under the directive. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:022:0030:0034:EN:PDF>, consulté le 30 novembre 2013.
- [31] JO L 131 du 16.5.2002, p. 17
- [32] JO L 318 du 4.12.2009, p. 25

- [33] Décision de la commission du 3 février 2009 modifiant la décision 2002/364/CE portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (JOUE du 10.02.2009)
- [34] ANSM. Surveillance du marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMDIV). [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/(offset)/0), consulté le 25 octobre 2013.
- [35] Article R5222 du Code de la Santé Publique
- [36] ANSM. La réactovigilance. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Reactovigilance/Reactovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Reactovigilance/Reactovigilance/(offset)/0), consulté le 23 octobre 2013
- [37] ANSM. Bandelettes réactives BM-Lactate - Roche - Rappel de lot. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lots-et-de-produits/Bandelettes-reactives-BM-Lactate-Roche-Rappel-de-lot>, consulté le 23 octobre 2013.
- [38] Cobas. [http://www.cobas.com/home/products\\_services/accutrend\\_plus\\_system.html](http://www.cobas.com/home/products_services/accutrend_plus_system.html), consulté le 23 octobre 2013.
- [39] Université Lille 2. Le marquage CE des dispositifs médicaux. [http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/4\\_6\\_FocusEssaisCliniq.html](http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/4_6_FocusEssaisCliniq.html), consulté le 20 août 2013.
- [40] Arrêté du 11 mai 2009 relatif aux définitions de certaines catégories de recherches biomédicales.
- [41] ANSM. Essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/(offset)/0), consulté le 20 août 2013.
- [42] Loi de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004 (articles 88 à 97) du Code de la Santé Publique.
- [43] Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique d'Ile-de-France. Lettre de la DRC 2007 n°2. [http://www.sfctcv.net/ftp/documents/doc\\_JL\\_2010\\_0003.pdf](http://www.sfctcv.net/ftp/documents/doc_JL_2010_0003.pdf), consulté le 22 août 2013.
- [44] ANSM. Interprétation des réglementations relatives aux études liées aux DMDIV nécessitant la collecte d'échantillons d'origine humaine. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ec0686500488da1eee66bf62d0ae0610.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ec0686500488da1eee66bf62d0ae0610.pdf), consulté le 22 août 2013.
- [45] ANSM. Formulaire 1 - Demande d'autorisation auprès de l'ANSM et de demande d'avis du CPP pour une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical
- [46] ANSM. Mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Juillet 2013.
- [47] ANSM. Procédure de pré-soumission à l'ANSM de certains essais cliniques. Juillet 2013. [http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Pre-soumission/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Pre-soumission/(offset)/6), consulté le 5 septembre 2013.
- [48] ANSM. Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM. Juillet 2013.

- [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c00c150841ff2c7e2335224f4fea585e.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c00c150841ff2c7e2335224f4fea585e.pdf), consulté le 5 septembre 2013.
- [49] Code de la santé publique - Article R1123-39
- [50] ANSM. Schéma de déclaration des données de sécurité à l'ANSM et au CPP. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a24d2823eb742152b197474005626c93.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a24d2823eb742152b197474005626c93.pdf), consulté le 12 août 2013.
- [51] ANSM. Formulaire 5 - Déclaration de vigilance : déclaration initiale. [http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Formulaires-et-modeles-a-telecharger/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Formulaires-et-modeles-a-telecharger/(offset)/3), consulté le 5 septembre 2013.
- [52] ANSM. Phase pilote relative à la déclaration des événements indésirables graves survenus au cours des recherches biomédicales portant sur un dispositif médical. [http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Phase-pilote-pour-les-EIGs/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Phase-pilote-pour-les-EIGs/(offset)/4), consulté le 12 août 2013
- [53] Commission Européenne. Revision of the medical device directives. [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/revision/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/revision/index_en.htm), consulté le 18 octobre 2013.
- [54] Commission Européenne. Recast of the Medical Devices Directives - individual responses. [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/results\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/results_en.htm), consulté le 18 octobre 2013.
- [55] Commission Européenne. Summary of responses to the public consultation. [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast\\_docs\\_2008/responses/responses\\_public\\_consultation\\_recast\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast_docs_2008/responses/responses_public_consultation_recast_en.pdf), consulté le 18 octobre 2013.
- [56] Commission Européenne. Revision Of Directive 98/79/EC – Public Consultation. [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast\\_docs\\_2008/public\\_consultation\\_ivd\\_final\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast_docs_2008/public_consultation_ivd_final_en.pdf), consulté le 18 octobre 2013.
- [57] ANSM. Les prothèses mammaires PIP, état des lieux. Avril 2013.
- [58] Libération. Le certificateur qualité des prothèses PIP condamné à son tour. [http://www.liberation.fr/societe/2013/11/14/le-certificateur-qualite-des-protheses-pip-condamne-a-son-tour\\_946948](http://www.liberation.fr/societe/2013/11/14/le-certificateur-qualite-des-protheses-pip-condamne-a-son-tour_946948), consulté le 2 décembre 2013.
- [59] Eurasanté. L'agrément FDA. <http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/agrement-FDA.pdf>, consulté le 3 décembre 2013.
- [60] Europa. Règlements, directives et autres actes législatifs. [http://europa.eu/eu-law/decision-making/legal-acts/index\\_fr.htm](http://europa.eu/eu-law/decision-making/legal-acts/index_fr.htm), consulté le 18 octobre 2013.
- [61] ANSM. Principaux textes législatifs et réglementaires. [http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DMDIV-Principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires/\(offset\)/7](http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DMDIV-Principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires/(offset)/7), consulté le 20 octobre 2013.
- [62] Europa. Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [http://europa.eu/legislation\\_summaries/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/technical\\_harmonisation/121010c\\_fr.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/technical_harmonisation/121010c_fr.htm), consulté le 18 octobre 2013.

- [63] Commission Européenne. Résumé de l'analyse d'impact sur la révision du cadre réglementaire applicable aux dispositifs médicaux. [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision\\_docs/revision\\_ia\\_summary\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/revision_docs/revision_ia_summary_fr.pdf), consulté le 20 octobre 2013.
- [64] GHTF. Principles of In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Devices Classification - SG1 Final Document GHTF/SG1/N045:2008. Février 2008.
- [65] MedTech Europe. Proposed scrutiny procedure. [http://www.medtecheurope.org/uploads/key\\_themes/mdd/EUCOMED\\_infographie\\_4\\_d.jpg](http://www.medtecheurope.org/uploads/key_themes/mdd/EUCOMED_infographie_4_d.jpg), consulté le 18 novembre 2013.
- [66] European Commission. Unique Device Identification (UDI). [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/specific-areas-development/udi/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/specific-areas-development/udi/index_en.htm), consulté le 16 août 2013.
- [67] GHTF. Unique Device Identification (UDI) System for Medical Devices. <http://www.imdrf.org/docs/ghtf/final/steering-committee/technical-docs/ghtf-sc-n2r3-2011-unique-device-identification-system-110916.pdf>, consulté le 23 septembre 2013.
- [68] FDA. Unique Device Identification (UDI). <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/UniqueDeviceIdentification/default.htm>, consulté le 23 septembre 2013.
- [69] Desiere F, Gutjahr TS, Rohr UP. Developing companion diagnostics for delivering personalised medicine: opportunities and challenges. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. Disponible en ligne 11 juillet 2013.
- [70] Biomérieux. bioMérieux reçoit l'approbation de la FDA pour son test de diagnostic compagnon THxIDTM. 30 mai 2013. <http://www.biomerieux.com/fr/biomerieux-recoit-lapprobation-de-la-fda-pour-son-test-de-diagnostic-compagnon-thxidtm-braf-0>, consulté le 22 août 2013.
- [71] Décision de la commission du 19 avril 2010 relative à la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:102:0045:0048:FR:PDF>, consulté le 22 août 2013.
- [72] Directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil, du 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (J.O.C.E. n°L.281 du 23 novembre 1995).
- [73] European Parliament. Procedure File. [http://www.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2012/0267\(COD\)#tab-0](http://www.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2012/0267(COD)#tab-0), consulté le 14 novembre 2013.
- [74] Parlement Européen. Procédure législative en détails. <http://www.europarl.europa.eu/aboutparliament/fr/0081f4b3c7/Proc%C3%A9dure-l%C3%A9gislative-en-d%C3%A9tails.html>, consulté le 14 novembre 2013.
- [75] Parlement Européen. 2012/0266(COD) - 09/10/2013 Rapport déposé de la commission, 1ère lecture/lecture unique. <http://www.europarl.europa.eu/oeil/popups/summary.do?id=1316373&l=fr&t=E>, consulté le 18 novembre 2013.
- [76] Parlement Européen. 2012/0267(COD) - 22/10/2013 Texte adopté du Parlement, vote partiel en 1ère lecture/lecture unique.

<http://www.europarl.europa.eu/oeil/popups/summary.do?id=1320211&l=fr&t=E>, consulté le 18 novembre 2013.

- [77] EDMA. European IVD Industry Welcomes Plenary Vote But Remains Concerned with the Three-Year Transition Period. <http://www.edma-ivd.eu/index.php?mact=PressReleases,cntnt01,view,1&cntnt01details=114&cntnt01ret urnid=63&page=63>, consulté le 18 novembre 2013.
- [78] HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Octobre 2009.
- [79] Le Monde. Les autotests pour le dépistage du virus du sida arrivent en France. 9 avril 2013. [http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/04/09/les-autotests-pour-le-depistage-du-vih-arrivent-en-france\\_3156690\\_1651302.html](http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/04/09/les-autotests-pour-le-depistage-du-vih-arrivent-en-france_3156690_1651302.html), consulté le 22 novembre 2013.



# Annexe I : Formulaire de déclaration d'un incident ou d'un risque d'incident de réactovigilance



143/147, bd Anatole France  
93285 Saint-Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.42.82  
Mail : reactovigilance@ansm.sante.fr  
www.ansm.sante.fr

## REACTOVIGILANCE

### DECLARATION D'UN INCIDENT OU RISQUE D'INCIDENT

Cadre réservé à l'ANSM

Numéro  
Attributaire  
Date d'attribution

Date d'envoi du signalement

\_\_\_\_\_

**Tout incident ou risque d'incident** consistant en une défaillance ou une altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV), susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes **doit être signalé sans délai à l'ANSM** (article L. 5222-3)

Si un AR vous précisant votre numéro d'enregistrement ne vous est pas parvenu dans les 72 heures, prière de confirmer le signalement par ENVOI POSTAL AVEC AR

| Le déclarant   | Le dispositif concerné   |
|--|--|
| Nom, prénom<br>.....   | Type de Dispositif Médical de Diagnostic in Vitro (DMDIV)<br><input type="checkbox"/> Réactif (*) <input type="checkbox"/> Automate <input type="checkbox"/> Autotest (*)<br><input type="checkbox"/> Récipient pour échantillon <input type="checkbox"/> Accessoire-Petits équipements<br><input type="checkbox"/> Logiciels (ex : systèmes de gestion de laboratoire, autres)<br><input type="checkbox"/> Autre : .....<br>(*) joindre la copie de la notice d'utilisation à la déclaration  |
| Qualité<br>.....   | Dénomination commerciale, modèle, type :<br>.....  |
| Adresse professionnelle<br>.....<br>_____<br>code postal      commune  | N° série/lot : .....      Version logicielle : .....   |
| E-mail .....@.....<br>) _____<br>Fax _____   | Spécialité (Référence COFRAC Document SH-REF-08)<br><input type="checkbox"/> Biochimie Générale et spécialisée <input type="checkbox"/> Pharmacologie - Toxicologie <input type="checkbox"/> Hématocytologie <input type="checkbox"/> Hémostase <input type="checkbox"/> Immunohématologie <input type="checkbox"/> Auto-immunité <input type="checkbox"/> Allergie<br><input type="checkbox"/> Immunologie cellulaire spécialisée et histocompatibilité<br><input type="checkbox"/> Bactériologie <input type="checkbox"/> Virologie <input type="checkbox"/> Parasitologie - Mycologie <input type="checkbox"/> Sérologie infectieuse <input type="checkbox"/> Agents transmissibles non conventionnels <input type="checkbox"/> Génétique somatique <input type="checkbox"/> Génétique Constitutionnelle<br><input type="checkbox"/> AMP : spermologie / Embryologie clinique<br><input type="checkbox"/> Autre : ..... |
| <input type="checkbox"/> Etablissement de santé <input type="checkbox"/> EFS<br><input type="checkbox"/> Fabricant <input type="checkbox"/> Mandataire <input type="checkbox"/> Distributeur<br><input type="checkbox"/> LABM privé <input type="checkbox"/> Autre : ..... | Date de péremption      Date de mise en service<br>_____      _____  |
| Le déclarant est-il le correspondant de réactovigilance ?<br><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non :<br>Si non, nom du correspondant :<br>.....<br>E-mail .....@.....<br>) _____<br>Fax _____  | Nom et adresse du distributeur .....<br>.....<br>_____<br>code postal      commune   |
|  | Nom et adresse du fabricant .....<br>.....<br>_____  |

**Circonstances et conséquences de l'incident ou du risque d'incident**  
(joindre les données chiffrées nécessaires à l'expertise)

Date de l'incident:

Lieu de survenue :

Nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur si différent du déclarant

• *Moment de survenue / de détection :*

• *Description des faits :*

*Une description plus complète sur papier libre de ... .. page(s) est jointe à cette fiche*

• *Conséquences cliniques :*

→ Précisez si les conséquences sont :

Avérées

Potentielles

Le cas échéant, mesure(s) prise(s) par l'utilisateur (mesures conservatoires)

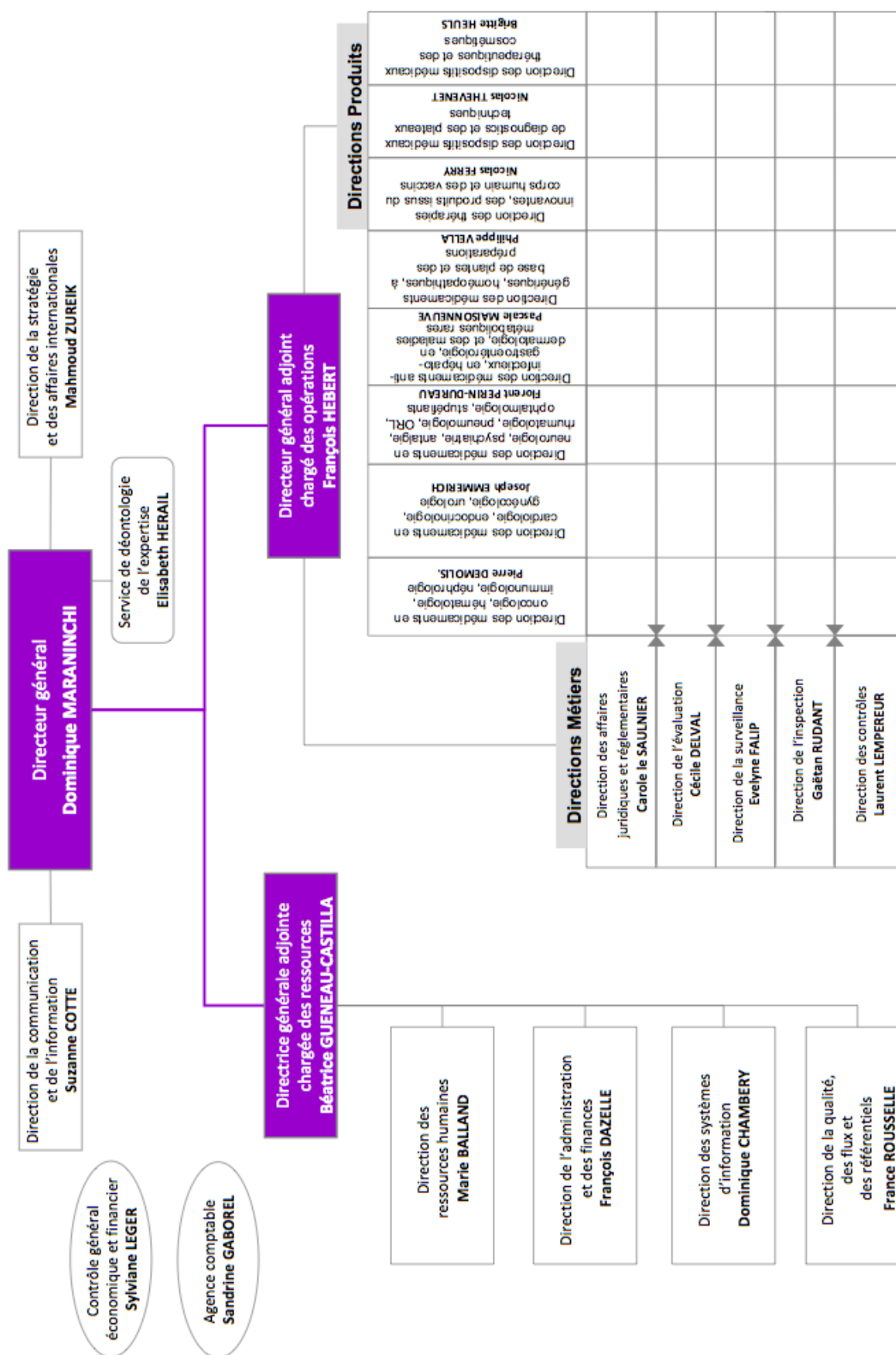
Le fabricant ou fournisseur est-il informé de l'incident ou risque d'incident ?

Oui

Non

Si oui, quelle(s) mesure(s) a-t-il recommandée(s) ?

## Annexe II : Organigramme de l'ANSM (Juillet 2013)



**L'ISPB - FACULTE DE PHARMACIE DE LYON ET L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD  
LYON 1 N'ENTENDENT DONNER AUCUNE APPROBATION NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES ; CES OPINIONS SONT CONSIDEREES COMME PROPRES À  
LEURS AUTEURS.**

**BENOIT Charlotte**

**Les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *in vitro*: Nouvelle Réglementation Européenne.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 116 p.

**RESUME**

Branche à part dans la grande famille des dispositifs médicaux (DM), les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) sont des produits de santé peu connus du grand public et pourtant leur utilisation participe à plus de 60% des prises de décisions médicales quotidiennes. De plus en plus utilisés par leurs fonctions de dépistage, de diagnostic, de détection, ou encore de suivi thérapeutique, ils constituent aujourd'hui la pierre angulaire dans l'avènement de la médecine personnalisée avec l'identification de nouveaux biomarqueurs. Cependant, la directive européenne encadrant les DMDIV n'a pas évolué depuis sa mise en place en 1998 et montre ses limites face aux progrès innovants du secteur et les disparités d'interprétation des textes par les Etats membres. De plus, les récents scandales liés aux prothèses mammaires PIP ou encore au Médiateur ont fortement dégradé la confiance du grand public accordée à la sécurité d'utilisation des produits de santé en général et remettent en question l'efficacité du système réglementaire actuel. C'est dans ce contexte que la Commission Européenne a proposé son nouveau projet de règlement en septembre 2012, afin de garantir un niveau élevé de protection des personnes, d'harmoniser les pratiques au sein du marché intérieur Européen tout en favorisant la compétitivité et l'innovation du secteur des DMDIV.

L'objectif de ce travail est d'analyser les dispositions du nouveau règlement par rapport à la législation actuelle et d'en évaluer les conséquences pour les acteurs du secteur du DMDIV.

**MOTS CLES**

Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*  
Réglementation  
Commission Européenne

**JURY**

M. HARTMANN Daniel – Professeur des Universités  
Mme BERTRAM Delphine – Docteur en Pharmacie  
M. FLEURY Bernard – Docteur en Sciences

**DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 10 janvier 2014

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

8 Rue Turbil, 69003 Lyon