



<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

THESE n°31

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 9 Avril 2021

par

Mme BOUDAOUI Hasma

Née le 7 Décembre 1993

À Belley (01)

**La Surveillance Post Commercialisation des Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* :
implications du nouveau règlement (EU) 2017/746 et mise en place pratique au sein d'un fabricant
basé en France.**

JURY

M. ARMOIRY Xavier, Professeur des Universités et Praticien hospitalier
Mme GAILLARD Claire, Maître de Conférences
Mme ROQUES-VIOLIN Sophie, Responsable Qualité et Affaires Réglementaires

Université Claude Bernard Lyon I

- Président de l'Université Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche Jean François MORNEX
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : Gilles RODE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directrice : Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directrice : Dominique SEUX
- Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR) Directeur : Xavier PERROT
- Département de formation et centre de recherche en biologie humaine Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique) Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
- UFR Biosciences Directrice : Mme Kathrin GIESELER
- Département composante Informatique Directeur : M. Behzad SHARIAT
- Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP) Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
- Département composante Mécanique Directeur : M. Marc BUFFAT

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

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

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE** Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

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-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-
HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE** Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU
MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)

Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

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

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

• BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Remerciements

Cette thèse est un travail personnel que j'ai pu réaliser avec l'aide et le soutien de différentes personnes de mon entourage personnel, universitaire et professionnel, que je tiens à remercier.

Mes premières pensées s'adressent à ma famille, à mes parents plus particulièrement qui ont toujours été présents, qui m'ont soutenu durant tout mon cursus et ces années de travail difficiles. Je vous aime plus que tout au monde. Aussi, je pense à mes frères et sœurs qui m'ont encouragée et qui m'inspirent chaque jour afin d'atteindre mes objectifs de vie. Parmi eux, une pensée spéciale à ma petite sœur Halima, qui a été mon vent de fraîcheur pendant quelques années universitaires et qui a consacré de son temps à la relecture attentive de ce travail. Nous avons partagé ensemble bien plus, entre stress des exams et joie dans nos accomplissements, je suis fière de nous et du chemin parcouru malgré les nombreuses difficultés.

Je remercie le Pr X. Armoiry, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, ainsi que les deux autres membres du jury, Dr C. Gaillard et Dr S. Roques-Violin. Je vous remercie pour vos conseils avisés, vos encouragements, votre disponibilité et votre encadrement durant ces longs mois de rédaction. Je vous en suis sincèrement et profondément reconnaissante.

Je tiens à remercier l'ensemble de mes amis. Tout d'abord, Anna et Axel, mes acolytes du lycée, qui ont été d'un soutien sans faille depuis plus de 10 ans maintenant. Ensuite, mes amis de la fac, en commençant par Imene (notre P1 passée ensemble reste mémorable et j'en garde que des bons souvenirs), puis ma « Turkish Family » avec Gulsen (les années pharma n'auraient définitivement pas été les mêmes sans toi), Gulsum, Halil et Metin. D'ailleurs, je n'oublie pas mes amis rencontrés lors de mes mobilités : Angela, Eugenia, Mariela, Océane, Besma. Enfin, mes amis (plus ou moins) marseillais, Zahra, Amna Abadjinan, Maurine, Fanny et Dounia, dont la présence récente a permis de penser plus sereinement mes projets futurs.

Je remercie également C. Canino, qui m'a fait confiance et m'a permis d'intégrer Beckman Coulter. D'ailleurs, je remercie mes nombreux collègues de l'AQ et de l'IVDR, auprès de qui j'ai beaucoup appris (Jean-Michel, Sabine, notre défunt Samuel, Jean-Baptiste, Eva, Sara et tous les autres).

Je remercie mes anciens maitres de stage avec qui j'ai évolué au cours de mon cursus, en France et ailleurs : Dr G. Llaurens, Pr Fabrice Pirot et Dr L. J. Mendez Tovar.

Je remercie tous les enseignants de la faculté de Pharmacie de Lyon, de Valencia et de Polytech Lyon, qui m'ont apporté les connaissances nécessaires pour devenir pharmacien et bien débiter ma carrière professionnelle. Un immense Merci au Pr C. Vinciguerra, directrice de l'ISPB de Lyon, d'avoir cru en moi et de m'avoir permis de tripler ma P1 ; au Pr F. Falson-Rieg de m'avoir accordé la possibilité d'effectuer mes mobilités qui m'ont définitivement changé, fait grandir et permis de faire des rencontres exceptionnelles.

En définitive, je souhaite me remercier car j'ai su persévérer, travailler dur et rester concentrée afin de m'épanouir et concrétiser mes nombreux projets dont cette thèse en est l'aboutissement. Enfin, je remercierai Dieu car il a été, est et sera toujours présent à mes côtés dans ma vie : « Le bonheur te garde gentil. Les épreuves te gardent fort. Les chagrins te gardent humain. Les échecs te gardent humble... Mais c'est ta foi en Dieu qui te fait avancer. ».

Liste des abréviations

AAMI : Association for the Advancement of Medical Instrumentation
AC : Autorité Compétente
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé
AMDEC : Analyse des Modes de défaillances, de leurs effets et de leur Criticité
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSI : American National Standards Institut
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ANVISA : Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
ARS : Agence Régionale de Santé
BEC : Beckman Coulter
B/R : Ratio Bénéfice-Risque
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BPD : Bonnes Pratiques de Distribution
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPV : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
BRCA : Breast Cancer
CAPA : Corrective Action and Preventive Action
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CF : Customer Feedback
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain
CVMP : Comité des Médicaments à Usage Vétérinaire
DIV : Diagnostic *In Vitro*
DM : Dispositifs Médicaux
DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro*
DPS : Décision de Police Sanitaire
EMA : European Medicines Agency
EPAR : Rapport Européen Public d'Évaluation
ER : Essentials Requirements
EUAR : Représentants Autorisés de l'Union Européenne
EUDAMED : Base de données européenne du dispositif médical
FDA : Food & Drug Administration
FSCA : Field Safety Corrective Action
FSN : Field Safety Notice
GHS : Groupes Homogènes de Séjour
GHT : Groupements Hospitaliers de Territoires
GSPR : Exigences Générales de Sécurité et de Performance
HAS : Haute Autorité de Santé
IFU : Instruction For Use
IMDRF : Forum International des Régulateurs de Dispositifs Médicaux
ISO : International Standard Organization
IVDD : *In Vitro* Diagnostic Directive
IVDR : *In Vitro* Diagnostic Regulation
LAGC : Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules
LUA : Local User Administrator

MAUDE : Manufacturer and User Facility Device Experience
MDD : Medical Device Directive
MDR : Medical Device Regulation
MDSAP : Medical Device Single Unique Audit Program
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NB : Notified Body
NF : Norme Française
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ON : Organisme Notifié
PCA : Patient Controlled Analgesia
PMDA : Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PME : Petites et Moyennes Entreprises
PMPF : Post-Market Performance Follow-Up
PMS : Post Market Surveillance
PRRC : Person Responsible of Regulatory Compliance
PSUR : Periodic Safety Update Report
R&D : Recherche et Développement
RAC : Regulatory Authority Council
RGPD : Règlement Général de la Protection des Données
SIN : Single Identification Number
SME : Subject Matter Expert
SMQ : Système de Management de la Qualité
SRN : Single Registration Number
STED : Summary Technical Documentation
TGA : Therapeutic Goods Administration
TPE : Très petites Entreprises
TSH : Hormone Thyroïdostimuline
UDI : Unique Device Identification
UDI-DI : Unique Device Identification - Device Identification
UDI-PI : Unique Device Identification - Production Identification
UE : Union Européenne
UNCAM : Union Nationale des caisses d'Assurance Maladie
V&V : Vérification et Validation
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 Répartition du chiffre d'affaires des industries de santé (SIDIV 2017).....	25
Figure 2 Les principaux marchés européens (Medtech Europe 2017).....	27
Figure 3 Le DIV dans le parcours de soins (SIDIV 2017).....	28
Figure 4 Le DIV dans la prise en charge du patient (SIDIV 2017)	32
Figure 5 Schéma illustrant la classification selon l'IVDR (BSI).....	37
Figure 6 Liste de pictogrammes des DMDIV	44
Figure 7 Exemple d'étiquette avec pictogrammes et définitions (BrokerAge)	45
Figure 8 Les acteurs de la chaîne d'approvisionnement des dispositifs médicaux (GS1).....	47
Figure 9 Exemples d'UDI (GS1).....	50
Figure 10 Dates clés de l'implémentation du nouveau règlement 2017/746 (ANSM).....	51
Figure 11 Schéma illustrant la place de l'état de l'art (QARAD)	80
Figure 12 Pyramide des données du PMS (QARAD).....	82
Figure 13 Flow-chart du PMS (QARAD).....	83
Figure 14 Portfolio Danaher (Beckman Coulter).....	85
Figure 15 Interactions majeures du site de Marseille et des sites BEC internationaux (Beckman Coulter).....	86
Figure 16 Schéma d'un anticorps conjugué (Immunotech).....	87
Figure 17 Schéma d'un anticorps conjugué à un fluorochrome (Immunotech)	87
Figure 18 Représentation schématique d'un cytomètre en flux (d'après SPENCER BROWN ISV)	88
Figure 19 Flow chart récapitulatif : PMS report et/ou PSUR (Immunotech, BEC).....	91
Figure 20 Recto de la check-list d'évaluation des performances cliniques (BEC).....	105
Figure 21 Verso de la check-list d'évaluation des performances cliniques (BEC).....	106
Figure 22 Relation entre les évidences cliniques et l'utilité clinique (QARAD).....	108
Figure 23 Processus d'établissement du rapport de validité scientifique (QARAD).....	110
Figure 24 Imprime-écran de l'interface de la base de données américaine MAUDE (PhysioControl)	125
Figure 25 Imprime-écran de l'interface des alertes et rappels de la MHRA (gov.uk).....	127

Liste des tableaux

Tableau 1 Les utilisations du DIV en fonction des étapes de la vie du patient (SIDIV 2017)	34
Tableau 2 Les standards GS1 pour l'UDI (GS1).....	48
Tableau 3 Liste actuelle (Janvier 2021) des organismes notifiés désignés sous IVDR (Commission Européenne)	52
Tableau 4 Classes d'IVD et éléments de certification selon la directive 98/79/EC (C. Gaillard)	62
Tableau 5 Éléments de certifications selon les classes d'IVD selon IVDR	63
Tableau 6 Comparaison des délais de notification d'incidents : IVDD vs IVDR (QARAD)	80
Tableau 7 Niveaux de CF et définitions (Beckman Coulter Marseille).....	93
Tableau 8 Types de CF et questions associées (Beckman Coulter Marseille).....	97
Tableau 9 Exemples d'usage prévu de DMDIV commercialisés par BEC selon leurs fonctions et conditions cliniques.....	110
Tableau 10 Liste de critères de performance analytique mesurés et analysés pour les DMDIV (INSPQ).....	116
Tableau 11 Évidences cliniques selon le type de DMDIV (QARAD).....	122
Tableau 12 Contenu des évidences cliniques (QARAD).....	123

Table des matières

Remerciements	8
Liste des abréviations	9
Liste des figures	11
Liste des tableaux	12
Introduction	15
Partie I : Le DMDIV dans le cadre de l'IVDR	17
1. Le contexte d'un changement considérable	17
1.1. Pourquoi une nouvelle réglementation ?	17
1.2. Les limites d'une directive obsolète : exemple d'un marqueur de la septicémie	19
2. Le DMDIV, sa place au sein d'un système de santé complexe	21
2.1. Définition et généralités	21
2.2. Les dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> en quelques chiffres	22
2.3. Le rôle essentiel du DIV dans le secteur de la santé	27
2.4. Le DIV face aux enjeux majeurs du système de santé	31
3. La mise en place de l'IVDR	35
3.1. Introduction	35
3.2. Les changements significatifs applicables	36
3.3. L'instauration en quelques points pratiques	51
3.4. Les problématiques des fabricants	54
3.5. Interactions entre organismes notifiés et autorités compétentes	56
3.6. EUDAMED, la base de données européenne des dispositifs médicaux	66
Partie II : La mise en place de la Surveillance Post Commercialisation (PMS)	79
4. Le nouveau règlement et le PMS : généralités	79
4.1. Quelques définitions	79
4.2. Les éléments du PMS	82
4.3. Élaboration du PMS	83
5. Cas pratique de la mise en place du PMS chez Immunotech, Beckman Coulter	84
5.1. Immunotech, Beckman Coulter Inc.	84
5.2. Exemple d'un marqueur de la septicémie : le CD64	89
Partie III : Les tendances d'évolution de mise sur le marché et du système de gestion de la qualité	128
6. Vers une réglementation similaire à celle des médicaments ?	128
6.1. Le système européen de réglementation des médicaments	128
6.2. L'autorisation de mise sur le marché	128
6.3. La surveillance post commercialisation des médicaments en quelques mots	130
7. Le MDSAP ou le garant d'une meilleure transparence de l'industrie	133
7.1. Définition	133
7.2. Objectifs	133

7.3.	Les autorités réglementaires du MDSAP.....	134
7.4.	Avantages du MDSAP pour le fabricant	134
7.5.	Conclusion	135
Conclusions.....		137
Bibliographie		140
Annexe I : Liste des organismes notifiés selon les directives 93/42/EEC et 98/79/EC et les règlements (EU) 2017/45 et (EU) 2017/476.....		147
Annexe 2 : Liste des Autorités compétentes des États Membres et des pays partenaires (30)		150
Annexe 3 : Questions générales pour Réclamations et/ou Retours clients (Immunotech, Beckman Coulter) (48)		150

Introduction

Le secteur des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est aujourd'hui en pleine évolution. Il connaît un virage réglementaire notable avec la mise en place depuis 2017 du Nouveau Règlement (EU) 2017/746 (IVDR). En effet, ce dernier sera mis en application dans l'ensemble des États de l'Union Européenne le 26 mai 2022.

L'introduction de l'IVDR a nécessité une réévaluation et réadaptation des stratégies de mise en conformité par les fabricants de DMDIV afin qu'ils puissent répondre aux nouvelles exigences. Ainsi, de nombreux changements en regard de ces-dernières doivent être abordés par les fabricants dans le but d'atteindre la conformité réglementaire (1). Parmi ces changements, nous notons la classification et ses nouveaux critères associés, l'accès au marché des anciens produits, la documentation technique qui est centrale et regroupe toutes les informations sur le dispositif tout au long de son cycle de vie, l'introduction des preuves cliniques ainsi que des études de performance et un élément essentiel sur lequel cet exposé se repose qui est le recueil des données de vigilance et tout particulièrement de la surveillance post-commercialisation.

En effet, de nombreux scandales sanitaires causés par différents dispositifs médicaux ont mis en exergue les faiblesses de la surveillance de la sécurité des dispositifs (2). Afin de palier à ces manquements, les organismes réglementaires redoublent de vigilance dans ce secteur prospère. Ainsi, les fabricants doivent dorénavant recueillir les données liées à la Surveillance Post-Commercialisation, ou PMS, qui constituent des analyses continues des risques de sécurité potentiels (3).

Cette thèse a pour objectif d'analyser le règlement européen relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ainsi que les guidelines disponibles afin de mieux comprendre et appréhender l'implémentation de la surveillance post-commercialisation (PMS) de ces produits. La première partie décrira la place du DMDIV dans le cadre de l'IVDR, des raisons de ce changement à EUDAMED, en passant par le marché du DMDIV et les acteurs majeurs à connaître. La deuxième

partie présentera la mise en place du processus de surveillance post-commercialisation. Nous verrons que les données regroupées lors de ce processus peuvent être scindées en deux catégories : la PMS réactive et la PMS proactive. Enfin, la troisième et dernière partie abordera succinctement l'approche « médicament-like » voulue de la mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Partie I : Le DMDIV dans le cadre de l'IVDR

1. Le contexte d'un changement considérable

1.1. Pourquoi une nouvelle réglementation ?

La législation actuelle, qui se présente sous la forme de directive, a été rédigée pour un secteur industriel jeune n'ayant pas une portée remarquable et sans grande évolutivité. Avec le développement de cette industrie, la directive est devenue obsolète. L'IVDR aborde certains des défis posés par la directive. Cela rend le règlement plus pratique et son maintien pertinent pour cette industrie innovante et en perpétuelle évolution. Cela signifie également qu'un grand nombre de fabricants de DIV ont besoin d'un organisme notifié pour certifier leurs produits. Selon la directive actuelle qui s'applique aux DIV, 90% des produits proposés par les fabricants peuvent être auto-certifiés, mais selon la réglementation en vigueur, jusqu'à 90% des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* nécessiteront désormais le passage par un organisme notifié afin de permettre leur commercialisation (4). Nous constatons également une coordination de plus en plus grande entre les réglementations DIV et les réglementations équivalentes sur les dispositifs médicaux.

En effet, de nombreux éléments ont conditionné la mise en place d'un tel nouveau règlement. Parmi lesquels, nous retrouvons notamment (5):

- L'actualisation d'une définition plus large et exhaustive. Par exemple, cette dernière inclut les logiciels qui sont des accessoires pouvant être utilisés avec des DMDIV. Cette nouvelle définition revoit également les différents types de procédures liés au diagnostic, etc.
- La reclassification des produits selon 7 règles basées essentiellement sur le risque et qui considèrent l'impact sur le patient : aide au diagnostic, test compagnon, test pronostic, etc.
- La surveillance après commercialisation grâce au recueil des données cliniques post-commercialisation avec un suivi des tendances et la publication de ces-dernières, entre autres données requises, sur la base de données électronique des DM, EUDAMED que nous aborderons plus en détails plus loin dans cet exposé.

En considérant les trois points précédents, qui pour rappel ne constituent que certains éléments pris en compte pour la mise en place de ce nouveau règlement 2017/746, nous comprenons vite que l'ancienne directive n'est évidemment plus adaptée au contexte actuel. L'IVDR met en exergue

une volonté d'harmonisation au sein de l'UE, l'établissement d'exigences liées à une surveillance renforcée après mise sur le marché, une meilleure évaluation des DMDIV avant leur mise sur le marché, un renforcement et une homogénéisation des organismes notifiés ainsi qu'une gouvernance européenne qui assurera une collaboration et coordination étroite entre les autorités compétentes nationales.

Par ailleurs, ce nouveau règlement naît de nombreux challenges rencontrés au cours des dernières années en regard des DMDIV, à proprement parlé, voire même des autres produits de santé beaucoup plus connus que sont les Dispositifs Médicaux (DM). En effet, un DMDIV non performant utilisé dans le diagnostic d'une maladie telle que le cancer ou encore la septicémie pourrait entraîner une mauvaise décision dans sa prise en charge thérapeutique ou même une absence de prise en charge ou une sous-estimation de la gravité de l'état de santé du patient ou d'autres finalités toutes aussi graves et indésirables. C'est pourquoi la nouvelle réglementation implique de nombreux changements essentiels afin d'assurer la vigilance des patients et utilisateurs. D'ailleurs, l'intervention d'un organisme tiers indépendant représenté par l'organisme notifié sera renforcée, il régulera avec plus de vigilance les produits à risque, s'assurera de leur conformité et permettra ainsi leur commercialisation en toute sécurité. Afin d'illustrer l'importance de ces changements considérables, nous évoquerons, dans la partie suivante, l'exemple d'un marqueur de la septicémie.

1.2. Les limites d'une directive obsolète : exemple d'un marqueur de la septicémie

L'ancienne directive 98/79/CE ne définissait pas l'importance du diagnostic compagnon (6). Il s'agit d'un DMDIV employé pour une utilisation plus efficace et plus sûre d'un médicament donné. Ce dispositif a plusieurs objectifs, notamment ceux d'identifier avant et pendant traitement les patients potentiels pour un médicament, d'identifier les patients à risque en regard d'un médicament donné. Nous savons aujourd'hui à quel point le diagnostic compagnon est d'une importance capitale dans l'orientation et le choix des traitements. Afin d'illustrer les limites de la directive obsolète, nous prendrons l'exemple du CD64 qui est un marqueur potentiel de la septicémie. Ce dernier n'était pas considéré sous l'ancienne directive et était de fait commercialisé en auto-certification. Nous définirons dans cette partie la septicémie et établirons l'importance d'une reclassification des DMDIV en regard des risques liés à l'utilisation de tels biomarqueurs, très peu connus sous l'ancienne directive

La septicémie est une maladie potentiellement mortelle avec une mortalité de 18% à 45% chez les patients gravement malades (7). Malgré les progrès des lignes directrices cliniques pour le traitement de la septicémie, le dépistage précoce et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre restent la pierre angulaire du traitement. Une identification manquée de la septicémie retarde le traitement, augmentant le risque de décès. En revanche, la surutilisation d'agents antimicrobiens chez les patients sans septicémie conduit à une résistance aux antibiotiques.

L'identification précise de la septicémie est donc cruciale pour améliorer les résultats cliniques et réduire les coûts médicaux. Cependant, il reste difficile de détecter l'apparition de la septicémie, car cette identification précoce est toujours basée sur des symptômes et des signes cliniques tels que fièvre, dyspnée, tachycardie ou leucopénie chez les patients atteints de septicémie selon les critères de septicémie. Un biomarqueur est donc nécessaire de toute urgence pour améliorer le diagnostic précoce de l'infection chez les patients atteints du syndrome septique.

De nombreuses études ont identifié le cluster de différenciation des neutrophiles 64 (CD64) comme biomarqueur candidat pour l'infection bactérienne et la septicémie. Le CD64 est un récepteur Fcy exprimé principalement sur les monocytes et, dans une bien moindre mesure, sur les leucocytes

polymorphonucléaires (PMN) au repos. Une infection bactérienne ou une septicémie entraîne une augmentation de l'expression de CD64 sur les PMN activés. Les niveaux de CD64 à la surface des PMN peuvent être évalués notamment avec un cytomètre en flux ou par coloration en interne avec des anticorps anti-CD64 marqués au fluorochrome. Le neutrophile CD64 est maintenant considéré comme un biomarqueur candidat de la septicémie pouvant être utilisé en pratique clinique.

Deux méta-analyses ont démontré la puissance diagnostique du neutrophile CD64 pour une infection bactérienne. Ils ont signalé des zones similaires sous la courbe SROC de 0,94 et 0,92, résultant en des sensibilités de 0,79 et 0,76 et des spécificités de 0,91 et 0,85, respectivement. Un résultat similaire a été obtenu pour l'identification, avec le neutrophile CD64, d'une septicémie basée sur des critères de sepsis chez des patients gravement malades, avec une sensibilité, une spécificité et une aire sous la courbe SROC de 0,76 (intervalle de confiance à 95% [IC] 0,73– 0,78), 0,85 (IC à 95% 0,82-0,87) et 0,95, respectivement. Malgré la zone élevée sous la courbe SROC pour le diagnostic de l'infection bactérienne et de la septicémie avec le neutrophile CD64, cette méthode a été rapportée comme ayant une sensibilité relativement faible, avec des valeurs rapportées allant largement de 0,66 à 0,96.

Ainsi, l'IVDR assurera une meilleure évaluation et surveillance des DMDIV en regard des risques potentiels en cas d'observation d'une mauvaise détection. L'instauration du nouveau règlement signe la mise en place d'un système électronique centralisé nommé « Base de Données Européenne sur les Dispositifs Médicaux » ou EUDAMED. Ce dernier réunira les informations essentielles concernant les dispositifs médicaux telles que des données de qualité, des incidents graves, etc. Ces informations seront accessibles à tous et assureront la traçabilité et la surveillance des produits commercialisés sur le sol européen.

Enfin, le nouveau règlement des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* 2017/746 a pour objectif principal d'assurer la sécurité des individus de manière harmonisée au sein de l'Union Européenne. Par ailleurs, l'un des intérêts primordiaux, du nouveau règlement, est de prouver les performances ainsi que le respect des règles de sécurité. C'est pourquoi, les dispositifs actuellement commercialisés seront reclassés selon les nouvelles règles de classification établies par le nouveau règlement. Leur marquage CE est valable jusqu'en mai 2025 pour les DMDIV. Les fabricants devront examiner la conformité de leurs produits afin qu'ils suivent le chemin d'une certification

potentielle ou ils devront les retirer du marché (8). Ainsi, nous verrons à travers cet exposé comment, face aux failles potentielles, l'univers des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* a dû s'organiser.

2. Le DMDIV, sa place au sein d'un système de santé complexe

2.1. Définition et généralités

Selon l'article 2 du nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (UE) 2017/746 (3), on entend par dispositif médical de diagnostic *in vitro* : « 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, un logiciel ou un système, utilisé seul ou en association, 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 des informations du un ou plusieurs des éléments suivants : concernant un processus ou état physiologique ou pathologique, concernant des déficiences congénitales physiques ou mentales, concernant la prédisposition à une affection ou à une maladie, permettant de déterminer si un traitement donné est sûr pour des receveurs potentiels et compatible avec eux, permettant de prévoir la réponse ou les réactions à un traitement, permettant de définir ou de contrôler des mesures thérapeutiques » (9). Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* peuvent être de différents types tels que : les autotests, les réactifs de dosage du cholestérol, des réactifs de dosage d'anticorps, etc.

La mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* est opérée sous la responsabilité du fabricant. Ce dernier appose le marquage CE sur l'ensemble de ses produits afin de pouvoir les commercialiser. Le marquage CE témoigne de la conformité des produits aux exigences essentielles de santé et de sécurité établies par la directive européenne ainsi que le nouveau règlement. En effet, l'Union Européenne se caractérise par un marché unique administré par les mêmes règles dans chaque État membre. L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé joue un rôle essentiel après commercialisation. Elle surveille le marché en s'assurant que les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* commercialisés en France soient conformes aux exigences essentielles. Nous distinguons différentes modalités de surveillance. Par

exemple, l'une d'elle peut s'établir par l'évaluation des incidents ou des risques d'incidents signalés dans le cadre de la réactovigilance.

Par ailleurs, l'ANSM est également chargée d'autoriser ou non la mise en place des études cliniques relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* menées en France. L'autorité française décide ou non de l'habilitation des organismes notifiés, chargés d'évaluer la conformité des DMDIV aux exigences essentielles (10).

2.2. Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* en quelques chiffres

2.2.1. *Un produit de santé particulier*

Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sont assez méconnus en comparaison à d'autres produits de santé. Pourtant, ils sont bien intégrés dans le domaine de la santé aux côtés des dispositifs médicaux et des médicaments. Le secteur du DIV réunit l'ensemble des techniques analytiques opérées grâce à des équipements et des réactifs issus du prélèvement d'échantillon patient (sang, tissus humains, urine, etc.). Ces-dernières permettront au praticien d'établir un diagnostic et ainsi orienter ses décisions thérapeutiques en fonction des résultats obtenus. La plupart des dispositifs sont employés par les biologistes médicaux ainsi que des médecins anatomo-cytopathologistes. En outre, le patient peut avoir accès à ce type de produits notamment dans le cas des autotests de surveillance tels que les tests de grossesses ou d'auto-surveillance glycémique.

Le DMDIV permet d'établir un diagnostic à un instant donné. Il n'est pas en contact direct avec le patient. Ce dispositif intervient à toutes les étapes de la prise en charge des patients. Il est utilisé dans 70% des prises de décisions médicales en médecine de ville et plus de 80% des prises de décisions à l'hôpital (11). D'ailleurs, ce produit peut parfois être le seul moyen de détecter certaines infections ou pathologies avant que les signes cliniques n'apparaissent. C'est le cas pour le dépistage du VIH par exemple.

La prescription des DIV concerne entre autres l'analyse de biologie médicale, par exemple un dosage de triglycérides. Cette dernière est effectuée en laboratoire de biologie médicale grâce à un dispositif médical de diagnostic *in vitro* choisi parmi les nombreuses offres des industriels. En effet, c'est l'acte d'analyse à proprement parlé qui est donc remboursé au patient par l'assurance-maladie et non le dispositif permettant de réaliser cet acte.

Dans les secteurs privé et public, deux nomenclatures régissent l'acte : la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) et la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) (12). Ces-dernières fixent plusieurs éléments, notamment : la liste, les modalités de prise en charge ainsi que la tarification des actes remboursables. Quant au secteur public, la tarification des analyses est incluse dans le prix des remboursements dans le cadre des Groupes Homogènes de Séjour (GHS).

La procédure de prise en charge d'un examen de biologie médicale s'articule en plusieurs étapes :

- 1) L'examen biologique concerne un acte de diagnostic particulier. La demande d'évaluation est adressée par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), l'État ou les sociétés savantes. Cette demande est transmise à la HAS.
- 2) La Haute Autorité de Santé (HAS) constituée de la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé et la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique réalisent respectivement l'évaluation clinique et économique concernant la demande de prise en charge de l'acte diagnostic. Les délais d'évaluation sont variables. Si la demande a été formulée par l'UNCAM, le délai de traitement est de six mois, renouvelable une fois. A l'inverse, si la demande provient des sociétés savantes, aucun délai de traitement n'est exigé à la HAS.
- 3) La HAS émet un avis objectif à l'UNCAM qui décidera d'inscrire l'acte de diagnostic et dans le cas échéant déterminera sa tarification. Cette décision est transmise au Ministère de la Santé. L'UNCAM doit pouvoir rendre une décision dans les six mois pour les actes innovants contrairement aux autres actes qui ne lui confèrent aucun délai.
- 4) Le Ministère de la Santé aura 45 jours pour publier l'acte au Journal Officiel.
- 5) L'acte sera inscrit soit au NABM pour les actes réalisés par des biologistes soit au CCAM pour les actes réalisés par des médecins.

En parallèle, nous retrouvons le « forfait innovation », qui est un système de prise en charge dérogatoire et temporaire conçu pour promouvoir l'utilisation précoce de technologies innovantes telles que les DMDIV lors des premiers stades du développement clinique (13). En effet, la technologie doit disposer de données permettant de déterminer que son utilisation peut apporter des avantages importants pour la santé ou réduire les dépenses de santé. Hélas, ces données ne sont pas suffisantes à ce stade pour exiger le soutien d'une prise en charge par la collectivité. Le

demandeur doit mener des recherches cliniques afin de confirmer les avantages importants pour la santé de la nouvelle technologie et ainsi permettre son éligibilité à ce dispositif. La demande de prise en charge peut être satisfaite lorsque :

- Le caractère innovant du produit de santé ou de l'acte est établi,
- La pertinence de l'étude clinique ou médico-économique à mener est unanime.

D'ailleurs l'étude sera soit de type clinique comparative et visera à prouver le bénéfice clinique de la technologie en question, soit de type minimisation de coûts où elle permettra de démontrer l'équivalence de la technologie par rapport à celles déjà disponibles.

Suite à cela, le fabricant ou distributeur de DMDIV, déposera un dossier contenant toutes les pièces à fournir telles qu'un argumentaire qui justifie le respect des critères d'éligibilité, le budget prévu, le protocole d'étude, etc. Ensuite, le dossier devra être déposé en ligne à la fois au ministère de la santé et à la sécurité sociale. Un délai d'instruction est accordé à la HAS. Après consultation de la HAS, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale accorderont le forfait innovation. À côté de cela, la HAS propose un accompagnement aux industriels qui le souhaitent. L'institution propose des rencontres en amont afin d'échanger sur le projet d'étude ainsi que des rendez-vous avant le dépôt du dossier en regard de la démarche à suivre. Ces rencontres sont gratuitement proposées par la HAS et demeurent confidentielles.

2.2.2. *L'industrie du DMDIV en quelques chiffres*

En France, le secteur du diagnostic *in vitro* dénombre une centaine d'entreprises dont environ 90% d'entre elles sont des PME et TPE (11). En outre, un tiers de ces entreprises développent et fabriquent leurs produits sur le territoire français.

La France se démarque par sa troisième place au sein du marché européen avec 13% de parts, derrière l'Allemagne (20%) et l'Italie (15%). Cette industrie compte plus de 10 000 emplois directs au niveau national (11).

L'industrie se distingue également par son dynamisme par rapport aux autres secteurs de santé de telle sorte que :

- 40% des entreprises exercent une activité de R&D et de production sur le territoire français,
- 12% du chiffre d'affaires sont dédiés à la R&D dont 70% sont consacrés à l'innovation,

- 80% de l'activité se réalisent à l'export.

La structure du marché français est caractérisée par la portion conséquente de la biologie privée et publique, représentant près de 70%. Le reste du chiffre d'affaires est effectué pour plus de 20% par les autodiagnostic (principalement ceux d'auto-surveillance glycémique) et pour moins de 10% par les Établissements Français du Sang, des hôpitaux militaires, des laboratoires de recherche et de la médecine du travail.

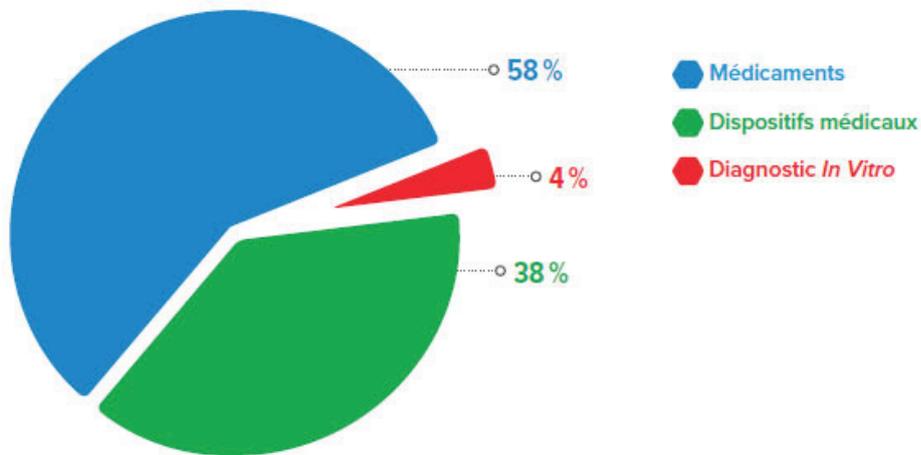


Figure 1 Répartition du chiffre d'affaires des industries de santé (SIDIV 2017)

2.2.3. Les enjeux du secteur du DIV

En plus d'un environnement économique difficile qui affecte directement l'ensemble de l'industrie secondaire qui doit affronter une concurrence internationale de plus en plus féroce et un manque de compétitivité, les fabricants du DIV impliqués sur le marché français sont également confrontés aux profonds changements que connaît notre système de santé et notamment le secteur de la biologie médicale (11). S'ajoute à cela, la crise sanitaire actuelle liée au COVID19 qui accentue la complexité des enjeux de ce secteur. En effet, les directives stipulent que, sur demande dûment justifiée, un État membre peut, dans l'intérêt de la protection de la santé, autoriser la mise sur le marché sur le territoire de l'État membre concerné de dispositifs individuels pour lesquels les procédures d'évaluation de la conformité n'ont pas encore été réalisées (14). D'ailleurs, la directive actuelle a été rédigée pour une industrie jeune, qui n'a ni une grande portée ni une évolutivité.

Néanmoins avec le développement de l'industrie du DIV, cette directive est devenue obsolète. Ainsi, le nouveau règlement aborde de nombreux défis posés par la directive notamment en :

- Établissant un cadre plus large quant à la définition d'un DMDIV (définir et contrôler les mesures thérapeutiques, clarification des software, notion de prédisposition, prévoir les réponses aux traitements, etc. ;
- Élaborant un nouveau système de classification des dispositifs médicaux basé sur le risque, qui remplace l'approche basée sur des listes ;
- Réévaluant l'importance et la nécessité des données cliniques (validité scientifique, performances analytiques et cliniques).

Tous les éléments cités précédemment font partie des nombreuses modifications qui rendent le nouveau règlement plus pratique et pertinent pour les industries innovantes et en pleine évolution.

En outre, la crise de santé publique associée à l'épidémie de COVID-19 doit être considérée comme une circonstance justifiée à cette fin (14). La dérogation liée à la mise sur le marché de DMDIV ne disposant pas encore de marquage CE devrait être temporaire et la période de validité limitée à ce qui est strictement nécessaire pour rendre le dispositif conforme à la législation. En effet, cette procédure dérogatoire permettra aux laboratoires de disposer d'un nombre suffisant de tests de détection du SARS-CoV-2 en regard de l'état d'urgence sanitaire actuel. Au fil des années, de nombreuses contraintes législatives et réglementaires ont modifié les activités des laboratoires. Malgré l'augmentation du nombre d'actes prescrits en biologie, entre 3 et 5%, due notamment à la croissance naturelle et au vieillissement de la population, nous notons tout de même une diminution du chiffre d'affaires général de l'industrie du DIV.

En effet, la réforme de la biologie médicale a amorcé une concentration des laboratoires d'analyses tant dans les secteurs privés et publics. Les cinq dernières années ont marqué la chute du nombre de laboratoires, leur nombre est passé de plus de 4 000 en 2010 à moins de 1 000 en 2015. Ainsi, l'industrie du DIV a dû affronter une chute de plus de 70% du nombre de structures constituant son marché de référence sans pour autant connaître une baisse du nombre d'actes (15).

Malgré une amélioration générale de la qualité des résultats et des services médicaux fournis par les laboratoires, ces regroupements ont eu plusieurs conséquences. Notamment, ils ont permis la mise en place d'appels d'offres groupés qui ont entraîné l'instauration d'achats groupés dans le

secteur public, qui ont contraint de manière considérable les industriels à modifier la gestion et commercialisation de leurs produits.

De surcroît, le changement réglementaire de la directive au règlement a un coût estimé à plus de 5 milliards d'euros sur cinq ans, pour l'ensemble du secteur dans l'Union Européenne.

La figure suivante représente les chiffres concernant l'industrie du DIV en Europe. En effet, cinq marchés se démarquent et sont largement en tête : l'Allemagne, l'Italie, la France, l'Espagne et le Royaume-Uni (16). À eux seuls, ils détiennent près de 70% des parts de marché à l'échelle européenne.

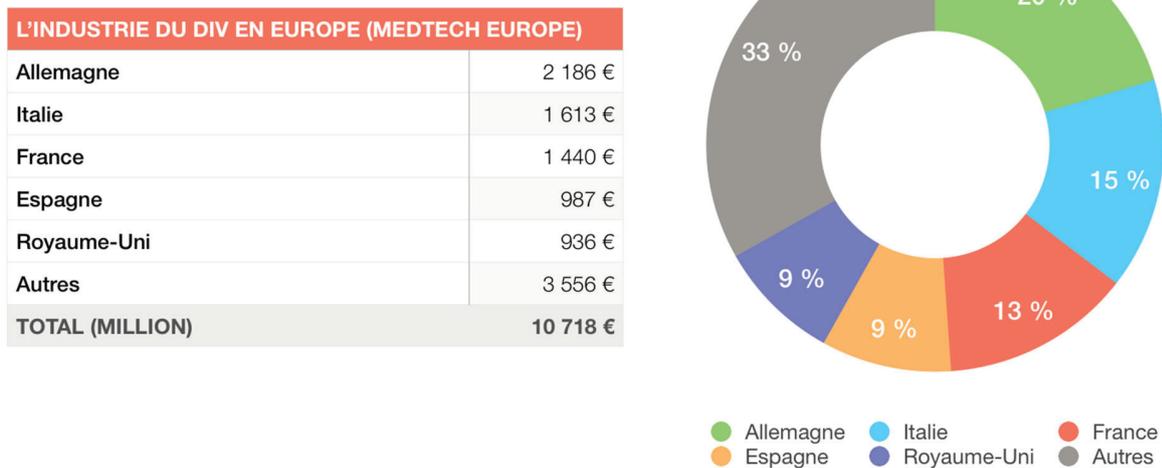


Figure 2 Les principaux marchés européens (Medtech Europe 2017)

2.3. Le rôle essentiel du DIV dans le secteur de la santé

Le diagnostic *in vitro* occupe une position particulière dans le domaine de la santé. Il est utilisé à toutes les étapes du parcours de soins et tout au long de la vie. Le DIV aide entre autres à prévenir, dépister, diagnostiquer, pronostiquer, rechercher, surveiller et suivre la maladie (17).

À la différence des autres produits de santé, le DIV est présent avant, pendant et après un diagnostic et/ou traitement :

- Avant, pour la prévention à la fois primaire (collective) et secondaire (dépistage biologique précoce comme support et/ou pour confirmer des suppositions cliniques) ;
- Pendant, afin de valider des diagnostics qui permettront de déterminer la maladie et de personnaliser la thérapie pour éviter des soins inutiles ;
- Après, pour suivre le patient à travers la mesure des marqueurs biologiques.

Ces 30 dernières années, le DIV ayant connu des progrès considérables, la place du biologiste médical est incontestablement essentielle dans le parcours de soins du patient.

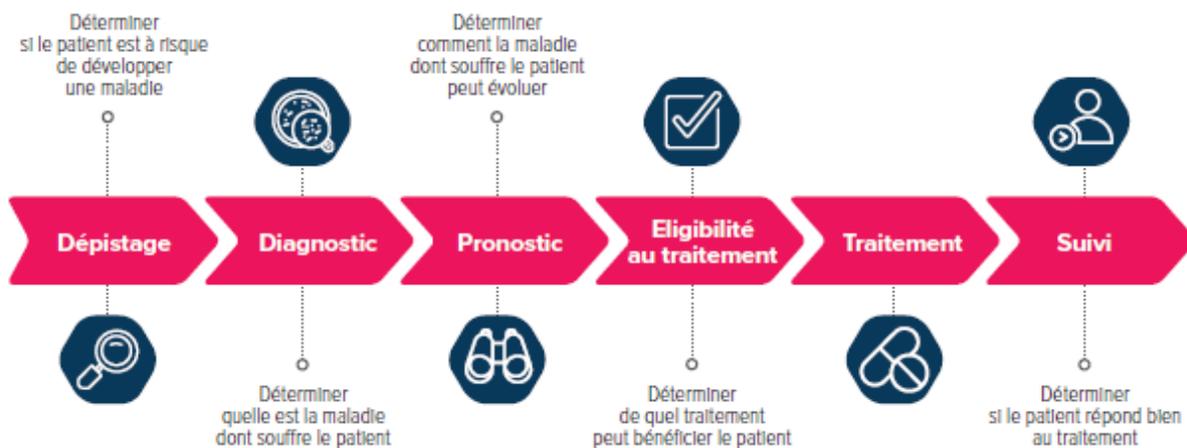


Figure 3 Le DIV dans le parcours de soins (SIDIV 2017)

2.3.1. Le DIV comme aide à la décision médicale

Le diagnostic *in vitro* est essentiel à la prise de décision médicale. Il a donné lieu à de nombreuses avancées quant à la connaissance, le dépistage, le traitement et l'évolution des pratiques de soins. C'est notamment le cas face aux deux challenges sanitaires majeurs actuels que sont les maladies infectieuses et les pathologies cancéreuses (11).

2.3.1.1. Face aux maladies infectieuses

Depuis l'apparition du VIH au début des années 80, l'industrie du DIV et les équipes de recherche médicale se sont concentrées sur le développement de méthodes de détection de plus en plus efficaces et sur l'acquisition d'une connaissance plus approfondie du VIH. De surcroit, elles ont renouvelé la prise en charge et le suivi thérapeutique des patients (18). Les tests de diagnostic *in*

in vitro ont notamment permis la détection du virus 15 jours après avoir été contaminé, l'estimation de la charge virale circulante grâce à la connaissance sérologique de la personne, la quantification des lymphocytes T et la réalisation de tests de biologie moléculaire.

Ainsi, l'innovation dans le dépistage du VIH a permis de passer de la simple découverte du virus en 1983, qui permettait aux patients d'identifier la maladie, à la mise en place en 2015 d'un autotest VIH accessible en officine qui donne un accès facilité au dépistage.

Aujourd'hui, l'avancement dans le domaine a donné lieu au développement de tests de résistance qui sont utiles dans l'optimisation des traitements antirétroviraux. La quantification de la charge virale par des tests de diagnostic *in vitro* déterminés servira en matière de décision, de monitoring ou de suivi du traitement.

2.3.1.2. *Face aux pathologies cancéreuses*

L'industrie du DIV, très innovante, a amené à la détection plus prématurée de quelques cancers. Des tests innovants développés par les industriels permettent d'optimiser le dépistage précoce au stade où le traitement est accessible (18).

Les tests ont mené à l'identification des prédispositions génétiques liées à certains cancers. Par exemple, pour le cancer du sein, qui est le plus fréquemment retrouvé chez la femme, les gènes BRCA1 et BRCA2 ont pu être identifiés depuis les années 1990.

Finalement, le diagnostic *in vitro* s'intègre aisément à certains protocoles innovants comme pour le cas du dosage de la Thyroglobuline dans les liquides de rinçage des aiguilles de ponction des nodules ou ganglions pour le suivi des cancers de la thyroïde. D'ailleurs, la possibilité de détecter de l'ADN tumoral dans le sang est une nouvelle méthode pertinente notamment quand il est difficile d'accéder à la tumeur ou quand il est impossible d'effectuer une biopsie. Il s'agit d'une technique moins invasive, moins traumatisante pour le patient et peu onéreuse contrairement aux biopsies classiques. Cette méthode pourra être utilisée plus fréquemment.

2.3.2. *Le DIV et le système économique de santé*

En regard de ses spécifications, le DIV est au centre de la médecine des 4P : Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative (11). L'utilité considérable du DIV le place au cœur du système économique de santé.

En premier lieu, auprès des professionnels de santé, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* apportent une aide considérable à la décision médicale. Le système de santé se voulant plus préventif, le DIV représenterait presque le produit de santé idéal permettant d'effectuer des tests de dépistage, d'établir un diagnostic et d'orienter vers une prise en charge adaptée des patients.

En second lieu, auprès des patients, le DIV est un moyen de détecter, de suivre, d'être plus observant et de mieux comprendre leurs maladies. En effet, les patients sont rarement en lien direct avec un DIV. Ainsi, les tests sérologiques qui sont très pratiqués au sein des laboratoires d'analyses sont des tests de prélèvement sanguin qui permettent de distinguer la présence ou l'absence d'anticorps. Néanmoins, il subsiste quelques exceptions d'utilisation d'autotests de diagnostic comme pour l'auto-surveillance glycémique ou les tests de grossesse par exemple. Ils le sont plutôt indirectement, notamment lorsqu'ils se rendent à un laboratoire de biologie médicale par exemple. De nos jours, le patient est très impliqué dans sa santé et souhaite s'informer sur son état de santé général, mieux comprendre sa pathologie. C'est dans ce contexte que le recours aux tests de diagnostic prend tout son sens, non seulement en termes de bénéfices pour les patients mais aussi de participation des patients et de compréhension de leur état de santé.

En troisième lieu, auprès des autorités, les dispositifs de diagnostic *in vitro* permettent une prise en charge précoce à travers les nombreuses campagnes de dépistage à l'échelle nationale (VIH, hépatites, diabète, etc.) et rendent possibles l'orientation des stratégies thérapeutiques. Ces dernières maximisent la santé publique et optimisent les dépenses en santé.

Ainsi, le DIV permet de mieux prévenir, mieux suivre et mieux soigner. Son rôle structurel est central au sein du système de santé et sa contribution à l'économie nationale indéniable. Sans aucun doute, le DIV permet de répondre efficacement aux grands challenges de santé publique d'aujourd'hui et de demain.

2.4. Le DIV face aux enjeux majeurs du système de santé

Le système de santé français affronte de nos jours des grands défis épidémiologiques, organisationnels et financiers (11). Les problématiques de prise en charge thérapeutique en zones rurales sont mises en exergue en regard des évolutions territoriales. Le concept de « parcours de soins » est particulièrement important pour faire face au développement de maladies chroniques tandis que le virage ambulatoire est inéluctable. Dans le même temps, le budget de l'assurance maladie n'est plus déficitaire depuis 2017. Néanmoins, la pérennité des soins collectifs qui a formé le modèle français est devenue de plus en plus incertaine et les fonds utilisés pour l'innovation sanitaire sont toujours en difficulté. Il doit être transformé afin de consolider sa pérennité. Face à ces défis, le DIV apporte sans aucun doute de nombreuses solutions.

2.4.1. *Une solution aux problématiques épidémiologiques*

Il est difficile de recenser de manière exhaustive les nombreux défis épidémiologiques auxquels le système de santé français doit faire face. En plus des enjeux majeurs caractérisés par les maladies chroniques et le vieillissement de la population, d'ailleurs fortement liés, trois défis peuvent être mis en évidence. Leurs effets impactent et le DIV peut constituer une réponse nécessaire pour répondre à ces-derniers.

Tout d'abord, nous évoquons le risque pandémique. Affronter les épidémies potentielles constitue un enjeu majeur pour la santé publique (H1N1, ZIKA, EBOLA, et plus récemment la COVID-19). Lorsqu'une nouvelle crise sanitaire survient, nous nous posons la question du test diagnostique en premier lieu, avant même celle d'un potentiel traitement ou d'un éventuel vaccin. Dans cet environnement mondialisé, l'industrie du DIV doit faire preuve de réactivité et pouvoir rapidement mettre en place un diagnostic de dépistage afin d'identifier les maladies et éviter que l'infection ne se propage. C'est pourquoi, ensemble, les centres de recherche et les industries du DIV collaborent fréquemment face à l'apparition de nouveaux enjeux sanitaires, comme ce fut le cas dernièrement lors de l'émergence de la COVID-19.

Ensuite, le second enjeu concerne les maladies auto-immunes. Elles sont répandues et leur prévalence a également augmenté régulièrement ces-dernières années. Les plus couramment retrouvées sont la thyroïde, la polyarthrite rhumatoïde et même le diabète de type 1. Elles

concernent près de 8% de la population et tout particulièrement les femmes, et sont la troisième cause de morbidité après le cancer et les maladies cardiovasculaires. Le diagnostic d'une pathologie auto-immune est non seulement basé sur les facteurs cliniques mais également sur la base d'un diagnostic de laboratoire immunologique qui comprend la recherche d'anticorps spécifiques. La rapidité du diagnostic et de la mise en place du traitement qui s'en suit est particulièrement importante car elle aide à prévenir des dommages irréversibles.

2.4.2. Une solution aux problématiques organisationnelles

Aujourd'hui, l'organisation du système de santé doit faire face à plusieurs challenges : optimiser la performance des prestataires de soins, améliorer l'accès aux soins, réduire les inégalités sociales et territoriales, etc. Au centre de cette évolution, nous retrouvons la biologie médicale et ses moyens, que sont les DMDIV qui viennent soutenir la mise en place d'une organisation innovante du système qui coordonne d'une part les secteurs hospitaliers, médicosociaux et l'ambulatoire, et d'autre part les professionnels de santé entre eux.

De nombreuses évolutions tels que la modernisation de la médecine ou le virage ambulatoire ont nécessité de mettre à jour l'organisation des soins sur le territoire. C'est dans cette logique qu'ont été mis en place des Groupements Hospitaliers de Territoires (GHT). Ils administrent la collaboration entre plusieurs établissements de santé au niveau national. Ils ont notamment pour responsabilité d'élaborer la stratégie de prise en charge partagée entre les différents établissements concernés. La biologie médicale est pleinement concernée par cette nouvelle organisation de l'offre et devra mettre en place une organisation groupée des activités par l'élaboration pour chaque GHT d'un laboratoire commun multi-sites ou d'un pôle inter-établissements. En effet, la biologie médicale aura une place majeure dans l'organisation du travail commun instaurée par les GHT.

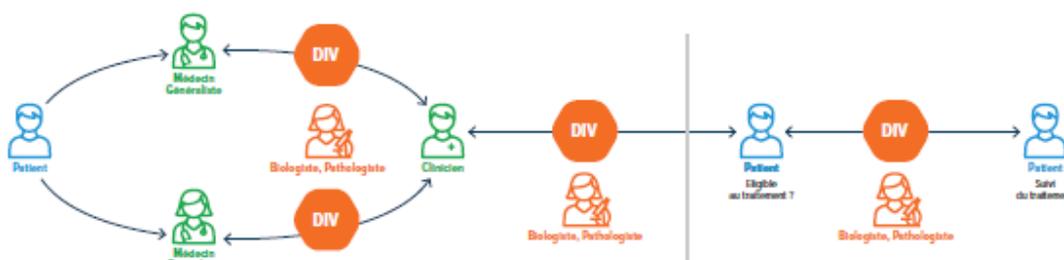


Figure 4 Le DIV dans la prise en charge du patient (SIDIV 2017)

La figure précédente met en évidence la place du DIV dans la prise en charge du patient. Plusieurs professionnels de santé interviennent tout au long de ce parcours de soins : le médecin généraliste établit le diagnostic médical ; le médecin spécialiste effectue les biopsies et prélèvement de tissu humain ; le clinicien détermine le traitement à adopter et suit le patient ; enfin le biologiste et le pathologiste sont chargés entre autres des analyses de sang, de la recherche de bio marqueurs, de l'identification de cellules cancéreuses.

Le virage ambulatoire est un axe majeur des évolutions hospitalières depuis quelques années. Il recouvre plusieurs secteurs tels que la chirurgie ambulatoire, l'hospitalisation à domicile, les actes interventionnels en cabinets de ville. Il inclut de nombreux challenges à la fois organisationnels (collaboration hôpital-ville, accompagnement personnalisé des patients, etc.), techniques (sécurité sanitaire, évolution des prestations médicales), financiers (rémunération des professionnels, impacts sur l'Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie) et humains (formation des acteurs de santé, informations des patients). Ainsi, le développement de la biologie hors laboratoires, qui se caractérise notamment par les analyses biologiques effectuées auprès du patient, est possible au travers des opportunités offertes par le DIV comme les tests d'urgences réalisés à proximité du patient, les tests rapides d'orientation diagnostic ou les autotests.

Aujourd'hui, le concept de parcours constitue un élément central de l'évolution du système de santé. Il répond au besoin de changer notre système face à la hausse des pathologies chroniques, à la prise en charge des maladies lourdes, à l'évolution des besoins de la population et de l'organisation des soins sur le territoire. Ainsi, une approche par population ou par pathologie est adoptée, grâce à la coopération des patients et des professionnels de santé. D'ailleurs, la médecine dite personnalisée s'intègre à cette notion de parcours. Elle permet de classer les patients en sous catégories en regard d'un marqueur potentiellement prédictif et elle permettra ainsi de choisir les éventuels patients qui recevront un bénéfice thérapeutique. À l'heure actuelle, la médecine personnalisée est notamment en lien avec la cancérologie mais elle sera généralisée à divers secteurs thérapeutiques. Cette médecine personnalisée va bousculer le parcours de soins déjà mis en place et le suivi des patients. C'est ainsi que les tests diagnostiques ou tests compagnons, éléments centraux de cette médecine futuriste, permettent de caractériser les marqueurs prédictifs afin d'élaborer des thérapies ciblées. Si bien que leur mise en valeur et leur accès au marché

constituent des challenges conséquents. En effet, ils permettent de fournir aux patients le traitement le plus efficace tout en évitant les thérapies probabilistes et générant des économies en frais médicaux.

En définitive, le diagnostic *in vitro* accompagne le patient au cours des nombreuses étapes de sa vie comme le démontre le tableau ci-dessous (11).

Tableau 1 Les utilisations du DIV en fonction des étapes de la vie du patient (SIDIV 2017)

Étape de la vie du patient	Utilisation du diagnostic <i>in vitro</i>
	Dépistage de la trisomie 21, recherche des prédispositions génétiques et diagnostic prénatal de pathologies métaboliques.
	Dépistages effectués dès la naissance (mucoviscidose, drépanocytose, hypothyroïdie, phénylcétonurie, etc.) grâce à quelques gouttes de sang prélevées au talon.
	Dépistage de pathologies chroniques comme le diabète, diagnostic d'une infection ou d'allergies. Diagnostic de pathologies graves telles qu'une leucémie.
	Suivi d'une pathologie chronique et de son traitement : autotests diabète. Tests d'antibio-résistances. Dosages toxicologiques.
	Dans le cadre de la grossesse : sérologies toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus. Marqueurs de pré-éclampsie.
	Journées de dépistage par exemple du diabète, de l'hépatite C, de l'insuffisance rénale, des pathologies cardiovasculaires ou de certains cancers. Médecine du travail et bandelettes urinaires. Diagnostic et suivi de pathologies avérées par exemple cardiovasculaires. Médecine personnalisée en cancérologie.

	Diagnostic et caractérisation de la pathologie (infarctus, cancer, maladie dégénérative) grâce à des marqueurs spécifiques.
	Suivi du traitement de pathologies chroniques et de leur évolution grâce à des marqueurs spécifiques (insuffisance rénale, diabète, maladies dégénératives, pathologies cardiovasculaires).
	Analyses toxicologiques post mortem.

3. La mise en place de l'IVDR

3.1. Introduction

Le cadre réglementaire existant pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* a démontré ses mérites mais a également fait l'objet de critiques ces dernières années. Suite à un processus politique long et difficile, un accord a été conclu concernant le nouveau règlement européen des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (IVDR), qui a été approuvé par le Parlement européen le 5 avril 2017 et publié au Journal Officiel de l'Union le 5 mai 2017. Ce nouveau règlement est nommé : Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 6 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/22/UE de la Commission.

Cette révision vise à surmonter ces failles et divergences afin de renforcer davantage la sécurité des patients et utilisateurs. Ainsi, un cadre réglementaire robuste, transparent, pérenne et adapté à l'usage devrait être mis en place. Il est important de noter que ce règlement a une force juridique contraignante dans toute l'UE et entre en vigueur de manière simultanée dans tous les États membres contrairement à la directive qui, quant à elle, laissait l'État membre décider de comment transposer cette dernière dans les lois nationales.

En effet, l'IVDR est un document complexe qui réunit de nombreux changements significatifs. L'objectif des nombreux livres blancs qui constituent des guides pratiques afin de mieux aborder certaines problématiques et mis à disposition par les fabricants est triple (19) :

- Analyser les changements les plus influents ;
- Souligner l'implication de ces changements, non seulement pour les entreprises déjà réglementées mais également pour celles qui vont nouvellement devoir se conformer ;
- Fournir les mesures pratiques que les fabricants devront appliquer dès que possible pour se préparer au mieux à ce virage réglementaire dans le domaine du DMDIV.

3.2. Les changements significatifs applicables

3.2.1. *Cadre et définitions*

Le nombre de définitions d'un DIV, au sein de l'UE, a été étendu à soixante-quatorze et le texte est désormais plus précis dans la définition de différents types de procédures diagnostic, tels que :

- Tests fournissant des informations sur la prédisposition à une condition médicale ou maladie, comme les tests génétiques,
- Tests fournissant des informations pour prédire les réponses thérapeutiques aux médicaments tels que les compagnons diagnostiques,
- Appareils médicaux à usage unique,
- Introduction du logiciel médical dans la définition du DIV.

Ainsi, les fabricants se doivent de revoir le cadre ainsi que les définitions associées aux règles de classification afin de mieux appréhender la démarche à suivre vers l'évaluation de la conformité. D'ailleurs certains fabricants seront désormais notifiés par un organisme certificateur alors qu'ils ne l'étaient pas auparavant.

3.2.2. *Classification et nouvelles exigences de conformité*

Le règlement (UE) 2017/746 a introduit un nouveau système de classification basé sur les risques, qui prend en compte l'impact sur le patient ou l'utilisateur (20). Ce dernier remplace la catégorie générale IVD par sept règles de mise en œuvre, comme décrites sur la figure ci-dessous, conformément à l'annexe VII afin de diviser les DIV en quatre classes : la classe A étant celle au risque le plus bas et la D le plus élevé. La classification doit être déterminée en examinant toutes les règles et la règle considérée comme ayant la classe de risque la plus élevée s'applique. Quant

aux dispositifs ayants de nombreuses utilisations prévues, toutes les utilisations doivent être classées et la classe de risque la plus élevée sera applicable.

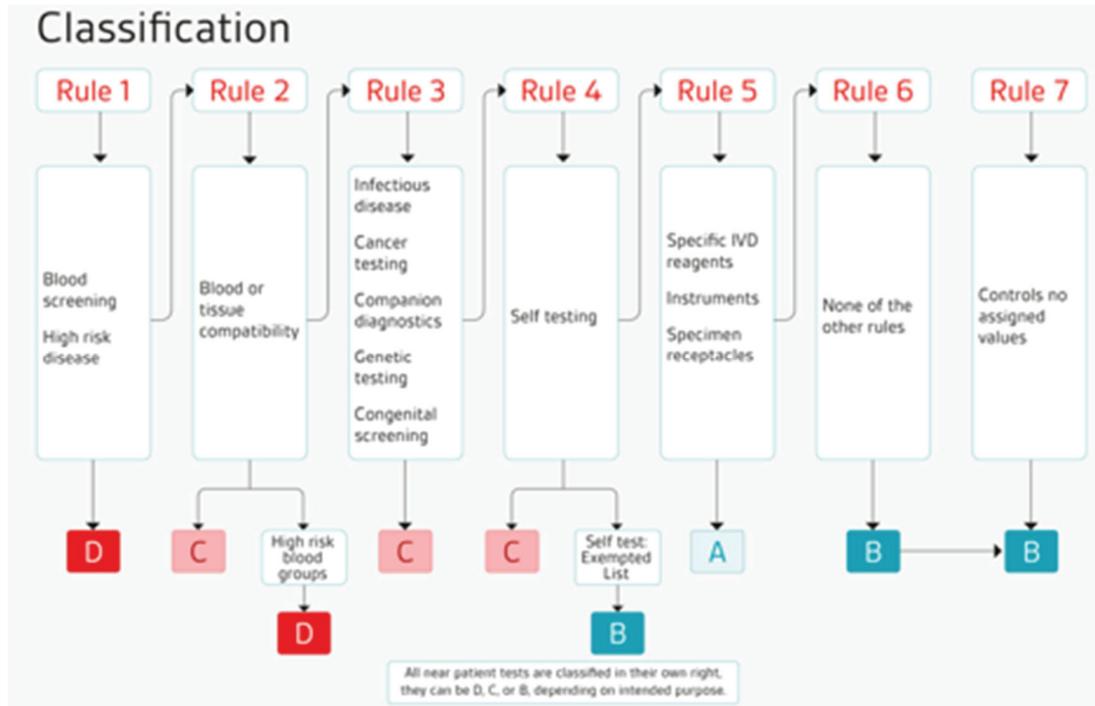


Figure 5 Schéma illustrant la classification selon l'IVDR (BSI)

Les classes de DIV se décomposent de la manière suivante (20):

- Les DIV de classe A ne nécessitent pas la participation et la surveillance d'un ON. Ces dispositifs sont sous la responsabilité du fabricant, qui devra déclarer la conformité à la réglementation ;
- Les DIV stériles ou ayant une fonction de mesurage appartenant à la classe A nécessiteront une évaluation par un ON des aspects stériles, conformément à l'annexe VIII de l'IVDR ;
- Les DIV de classe B nécessitent un audit du système qualité (annexe VIII sauf chapitre II) par l'ON et un échantillonnage d'au moins un dossier technique par groupe d'appareils. Néanmoins, pour les appareils effectuant des tests automatiques ou des tests à proximité du patient, dans lesquels cas la documentation technique de tous les appareils devra être évaluée ;
- Les DIV de classe C nécessitent soit un système complet de management de la qualité avec la revue de la documentation technique d'au moins un dispositif par groupe d'appareils

génériques (Annexe VII, sauf chapitre II) soit un examen de type CE (annexe IX) avec la production de l'assurance qualité ou la vérification CE (annexe X) ;

- Les DIV de la classe D nécessitent la même procédure que la classe C, néanmoins s'ajoute à cela la vérification des lots et l'implication du laboratoire de référence (Annexe VIII).

Dans le cadre de la directive existante, une partie des DIV, environ 80%, sur le marché de l'UE sont auto-certifiés par le fabricant (équivalents de la nouvelle classe A) et ne nécessitent pas la surveillance par un ON. Cependant, selon l'IVDR, cette proportion sera inversée et représentera environ 20% de l'ensemble des DIV. Les fabricants de DIV doivent donc examiner attentivement les règles de classification incluses dans l'annexe VII pour déterminer si les nouvelles voies d'évaluation de la conformité sont applicables à leur portfolio de produits. Si tel est le cas, ils devront faire appel à un ON (si nécessaire) et adopter les mesures nécessaires afin d'évaluer dans les délais requis la mise en œuvre de ce changement. Dans le cas où un reclassement aurait lieu, il pourrait entraîner l'établissement d'un premier accord avec un organisme notifié. En effet, ce changement de classification a un impact conséquent sur l'ON et sa capacité à fournir les ressources nécessaires dans la bonne complétude de l'évaluation de ses clients.

3.2.3. *L'accès au marché des produits « legacy »*

Il n'y a pas de disposition pour la certification des droits acquis (marquage CE) obtenus sous l'ancienne directive. Tous les produits devront être marqués CE sous le nouveau règlement 2017/746 afin d'être placé sur le marché ou mis en service après une période de transition (article 5 de l'IVDR).

Un plan complet doit être mis en place pour s'assurer que tous les produits maintenus sur le marché de l'UE seront marqués CE conformément à toutes les exigences du nouveau règlement. C'est également le cas pour les produits en cours de développement. Cet examen pourrait constituer une opportunité de rationaliser le portfolio des produits et éventuellement éliminer les produits dits marginaux.

3.2.4. *Documentation technique*

L'IVDR est nettement plus normatif sur le contenu requis de la documentation technique (Annexe II et III) (3):

- Les Exigences Essentielles (ER) sont remplacées par les Exigences Générales de Sécurité et de Performance (GSPR) (Annexe I de l'IVDR) et le nombre d'exigences a été étendu.
- Une « présomption de conformité » s'applique encore aux DMDIV qui sont conformes aux normes harmonisées. Néanmoins, la Commission pourrait définir des spécifications communes dans les cas où il n'existerait pas de norme harmonisée ou qu'elle serait insuffisante.

De plus, il existe des exigences plus détaillées pour les systèmes de management de la qualité (IVDR Annexe IX). La norme ISO 13485:2016 a été réécrite et publiée en 2016 avec à l'esprit les nouveaux règlements des DM et DMDIV (21). Malgré que cette dernière ne soit pas une exigence absolue, il sera attendu que cette norme soit utilisée.

Le Dossier technique, ou Dossier de Conception, requis est fortement basé sur le GHTF STED (Résumé de Documentation Technique) actuel, reflétant la volonté d'harmonisation de la part des régulateurs mondiaux. Par conséquent, il sera indispensable de vérifier de manière continue le Dossier Technique dans sa globalité y compris les listes de contrôles qui y sont associées. Les fabricants devront rester vigilants à la potentielle publication de nouvelles spécifications communes. En outre, ces-derniers devront se mettre à la page quant à la nouvelle sous-section liée à la Surveillance Post-Commercialisation (PMS), processus clé que nous aborderons plus en détails dans une seconde partie.

3.2.5. *Preuves cliniques, évaluations de performance et études de performance*

Le nouveau règlement 2017/746 exige des preuves cliniques et le suivi des performances post-commercialisation afin de fournir une approche cycle de vie du produit (9). Un plan et un rapport d'évaluation de performance seront requis. Les documents décriront comment démontrer la validité scientifique, les performances analytiques et les performances cliniques. Pour les classes C et D, les rapports d'évaluation de performance devront être mis à jour annuellement dans le cadre de leur

plan de surveillance post-commercialisation. Des rapports d'évaluation de performance seront requis pour les classes A et B mais ne nécessiteront pas d'être mis à jour annuellement.

Les fabricants seront amenés à obtenir des données cliniques issues d'études cliniques. L'intervention des ON dans l'examen minutieux des rapports d'évaluation de performance constituera une nouvelle expérience pour les fabricants.

D'ailleurs, un processus d'examen approfondi ou « *scrutiny process* » centralisé de l'Union européenne sera mis en place pour les produits à haut risque dans le cadre du nouveau règlement pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. L'adoption de ce processus sera effective très prochainement (22). Le processus de *scrutiny* débutera lorsque l'organisme notifié informera, via la base de données Eudamed dédiée aux dispositifs médicaux, une autorité nationale compétente responsable des certificats qu'il a délivré pour des dispositifs de classe D. Des éclaircissements sont encore nécessaires sur la question de savoir si l'organisme notifié doit communiquer avec l'autorité compétente qui supervise l'État membre de l'UE où il réside ou bien où le fabricant est basé (22). Le processus a été conçu pour pérenniser la réglementation des DIV, car il permettra aux régulateurs de partager leur expertise sur les performances des produits et de rédiger des spécifications communes sur les catégories d'appareils qui ont fait l'objet du processus de consultation. En conséquence, les groupes d'experts seront réservés aux dispositifs de DIV vraiment innovants, qui pourraient contribuer à préserver les ressources. Lorsqu'ils sont impliqués, les panels d'experts devront donner leur avis sur les tests de laboratoire réalisés par les laboratoires de référence, ainsi que sur la conformité du dispositif. La Commission a d'ailleurs publié en janvier 2021 le panel d'experts des DMDIV (23). Ils ont plusieurs rôles qui sont décrits dans l'article 100 de l'IVDR, tels que : fournir à la Commission Européenne, aux États membres, aux organismes notifiés et aux fabricants des avis scientifiques et techniques ; de contribuer aux orientations et autres documents pertinents ; et d'identifier les problèmes émergents préoccupants concernant les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Les panels d'experts ont les tâches suivantes (24):

- Émettre un avis sur les évaluations effectuées par les organismes notifiés de l'évaluation clinique de certains dispositifs médicaux à haut risque et sur l'évaluation des performances de certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;

- Fournir des conseils au Groupe de Coordination des Dispositifs Médicaux (MDCG) et à la Commission Européenne concernant la sécurité et les performances des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;
- Conseiller les fabricants sur leur stratégie de développement clinique et leurs propositions d'investigations cliniques ;
- Fournir des conseils aux pays de l'UE, aux fabricants et aux organismes notifiés sur diverses questions scientifiques et techniques ;
- Contribuer à l'élaboration et à la mise à jour des documents d'orientation pertinents, des spécifications communes et des normes internationales ;
- Émettre des avis en réponse aux consultations des fabricants, des pays de l'UE et des organismes notifiés.

3.2.6. *Vigilance et Post Market Surveillance (PMS)*

En vertu du nouveau règlement 2017/746, les fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* seront tenus de collecter les données cliniques post-commercialisation dans le cadre de l'évaluation des risques potentiels liés à la sécurité (9). La base de données électronique EUDAMED sera prochainement disponible et les fabricants pourront y signaler les incidents graves, les mesures correctives de sécurité, les avis de sécurité ainsi que les rapports de sécurité périodiques actualisés. Ces informations seront disponibles aux autorités nationales compétentes, permettant ainsi une plus grande surveillance et capacité à mettre en évidence les risques potentiels pour le grand public.

Les fabricants devront analyser ces données pour déterminer si les tendances d'incidents non graves auront un impact sur l'analyse bénéfice-risque en raison de leur fréquence, et s'ils seront ainsi reportables ou non.

De plus, les délais de signalement d'incidents graves ont été réduits, ils passent ainsi de 30 à 15 jours comme stipulé dans l'article 82 de l'IVDR. Plusieurs nouveautés sont à observer pour tous les DIV, notamment l'établissement de rapports de vigilance électroniques (article 87 de l'IVDR) et des rapports de sécurité périodiques actualisés (PSUR), qui seront électroniquement disponibles à des fréquences différentes selon les exigences de soumission associées.

Les fabricants doivent revoir leurs procédures liées à la PMS et veiller à ce que la responsabilité des éléments fournis soit clairement établie. Cette démarche est susceptible de nécessiter des ressources supplémentaires dans les fonctions de maintien des produits sur le marché telles que les affaires réglementaires ou les affaires médicales.

3.2.7. *Transparence*

La transparence est l'un des principes directeurs exposé dans le préambule de l'IVDR (9). La transparence et l'accès adéquat à l'information sont présentés, de manière appropriée, à l'utilisateur cible, et sont essentiels dans l'intérêt commun afin de protéger la santé publique, de responsabiliser les patients et professionnels de santé, de permettre la prise de décision éclairée, de fournir une base solide de prise de décision réglementaire et enfin de renforcer la confiance du système de réglementation actuel.

Cela prendra, à terme, la forme d'une base de données consacrée aux dispositifs médicaux (EUDAMED) comme préconisé par l'article 33 de l'IVDR. Cette base sera rendue publique pour certains dispositifs. De leur côté, les fabricants devront notifier tous les produits dans la base de données EUDAMED.

Les fabricants devront suivre de près l'évolution du système EUDAMED et se préparer pour sa mise en œuvre afin de pouvoir notifier l'ensemble de leurs produits sur la base de données.

3.2.8. *Conformité réglementaire*

Chaque fabricant devra désigner une personne responsable de la conformité réglementaire (PRRC). Dans les premières versions de l'IVDR, il s'agissait de la personne désignée comme « personne qualifiée » (QP) mais cela a été considéré comme source de confusion avec la fonction QP dans l'industrie pharmaceutique. Ainsi, selon l'article 15 de l'IVDR, le PRRC doit avoir : soit un diplôme universitaire ou équivalent dans une discipline scientifique pertinente et au moins une année d'expérience professionnelle, soit une expérience professionnelle d'au moins quatre ans dans le domaine.

Par ailleurs, les articles 11 et 28 de l'IVDR confirment l'existence d'exigences plus normatives et contraignantes pour les représentants autorisés de l'UE, les mandataires. Le nouveau règlement affirme également que le mandataire ainsi que le fabricant sont conjointement et solidairement responsables. Le mandataire devra d'ailleurs être enregistré et avoir un PRRC.

L'IVDR étend son champ d'application au-delà des fabricants de DIV, tels que les opérateurs économiques impliqués dans la logistique. D'ailleurs, les distributeurs et les importateurs sont désormais spécifiquement réglementés (articles 16 et 22 de l'IVDR) et ont à fortiori des obligations réglementaires spécifiques.

Les fabricants doivent tenir compte de la conformité réglementaire afin de garantir que les dispositions soient convenablement traitées et conviennent aux différents partenaires. De plus, ils doivent identifier une personne suffisamment qualifiée pour assurer le rôle de PRRC. Les accords avec les mandataires devront être mis à jour conjointement et devront s'assurer que ces-derniers soient correctement enregistrés et puissent assurer de couvrir l'ensemble de leurs nouvelles responsabilités.

3.2.9. *Étiquetage*

Les exigences en regard de l'étiquetage des produits sont plus contraignantes sous le nouveau règlement par rapport à l'ancienne directive. Par exemple, les informations fournies par le fabricant doivent être mis à disposition et renseignées sur leur site web (Annexe I chapitre III de l'IVDR). Nous observons d'autres exemples d'exigences qui figuraient déjà dans l'ancienne directive et qui ont été mises à jour pour le nouveau règlement, tels que :

- Les informations essentielles en lien avec le fabricant : nom, adresse du siège social.
- Les données liées au produit : dénomination commerciale, UDI, numéro de lot, etc.
- La présence d'informations spécifiques sur les étiquettes ainsi que les conditionnements de produits stériles ;
- L'inclusion d'informations stipulant les risques résiduels qui devront être inclus dans les limitations, contre-indications, précautions ou avertissements ;
- Pour les dispositifs susceptibles de contenir des substances dangereuses ou mélanges, des pictogrammes appropriés devront apparaître sur l'étiquetage (25).

La figure qui suit, liste de manière non-exhaustive les nombreux pictogrammes pouvant être rencontrés sur les conditionnements primaires et secondaires des DMDIV.

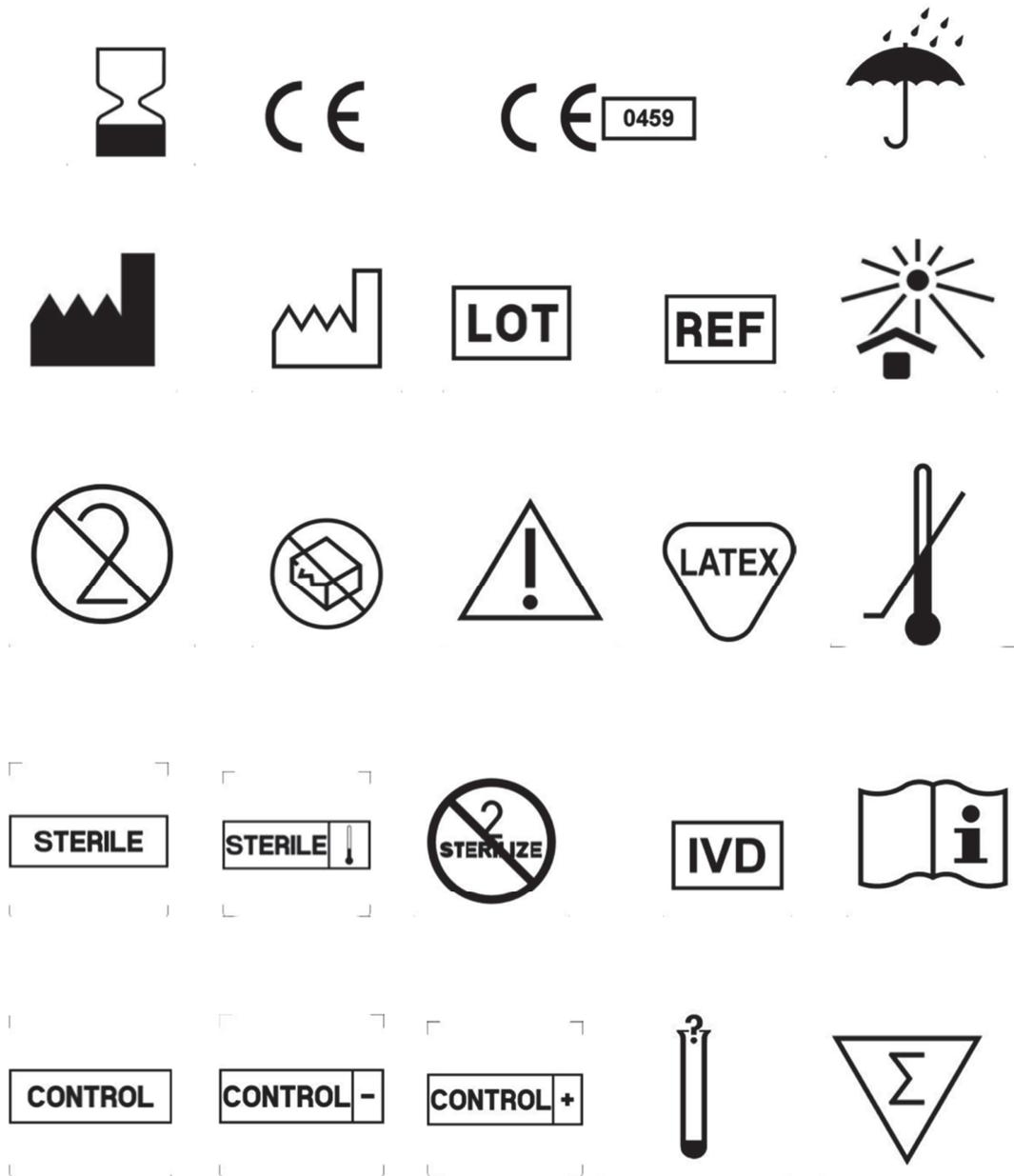


Figure 6 Liste de pictogrammes des DMDIV

Afin d'illustrer et mieux comprendre la signification des pictogrammes listés précédemment, l'exemple suivant reprend une étiquette et définit ce que chaque symbole caractérise (26). Il s'agit

d'un exemple de DM, néanmoins, les mêmes pictogrammes peuvent être utilisés à la fois pour les DM et les DMDIV.

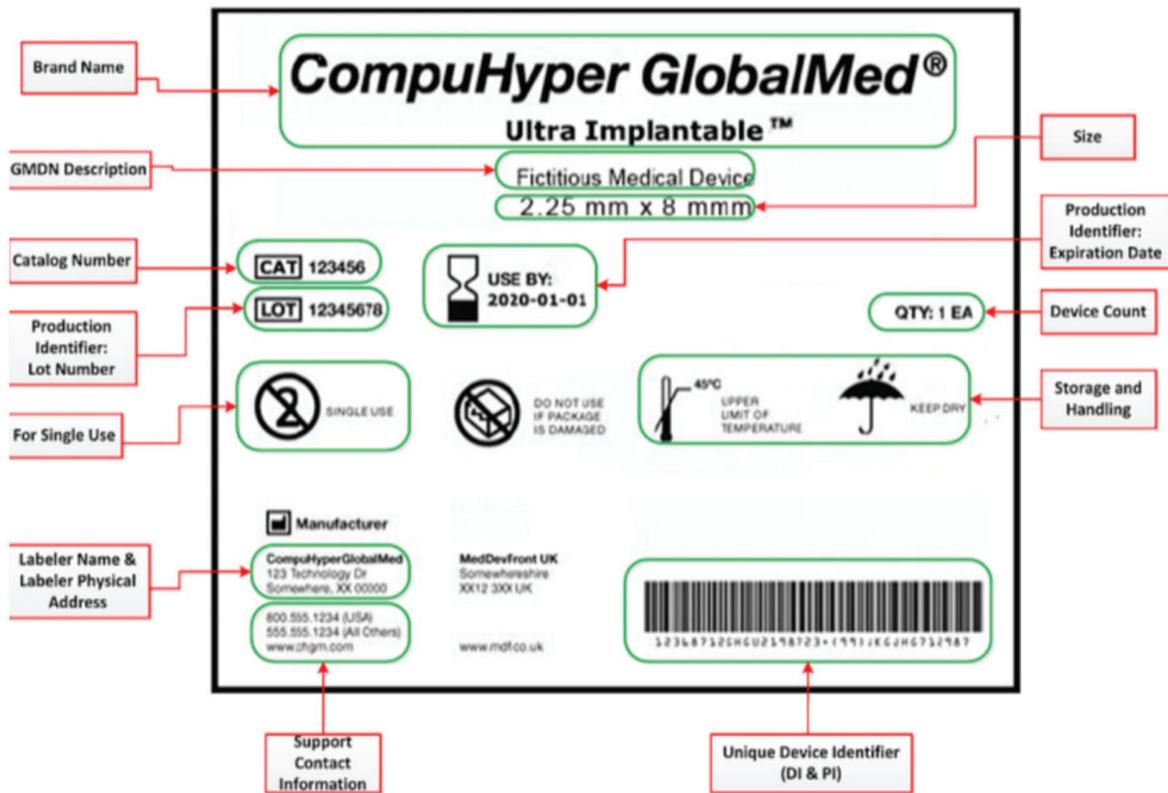


Figure 7 Exemple d'étiquette avec pictogrammes et définitions (BrokerAge)

3.2.10. L'UDI, système d'identification unique des dispositifs médicaux

3.2.10.1. Définitions et généralités

Les deux nouvelles réglementations (EU) 745/2017 et (EU) 746/2017, qui concernent respectivement les Dispositifs Médicaux (DM) et les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In vitro* (DMDIV) introduisent le système d'identification européen des dispositifs médicaux basé sur l'UDI ou Unique Device Identification (9).

Le système UDI permet de faciliter la traçabilité des dispositifs médicaux, d'assurer la sécurité post-commercialisation des activités liées à ces produits et aux autorités compétentes un meilleur suivi. Il permet notamment d'éviter les erreurs médicales et de lutter contre les dispositifs

contrefaits. D'ailleurs, l'utilisation du système UDI devrait améliorer les achats ainsi que la gestion des stocks des établissements de santé et autres opérateurs économiques.

L'UDI est constitué d'une série de caractères numériques ou alphanumériques, établie selon une codification standardisée. Il permet d'identifier sans ambiguïté un dispositif médical spécifique mis sur le marché. L'UDI comprend un UDI-DI et un UDI-PI qui contiennent des informations liées au lot ou au numéro de série identifiables dans le monde entier.

Ce nouveau système sera applicable à tous les dispositifs médicaux marqués CE. En effet, les dispositifs dits « faits à façon » et ceux dédiés à la recherche ne sont pas concernés par le système UDI. Ce dernier se base sur la reconnaissance internationale des principes, notamment en employant des notions partagées par la majorité des partenaires économiques.

L'article 24 du nouveau règlement (EU) 2017/746 indique que le système UDI doit consister à (9) :

- La production d'un UDI qui comprend un UDI identifiant le dispositif (« UDI-DI »), spécifique au fabricant et au dispositif permettant d'avoir accès aux informations, ainsi qu'un UDI identifiant la production (« UDI-PI ») qui caractérise l'unité de production du dispositif et dans le cas échéant l'unité de lot, comme stipulé dans l'annexe VI de la partie C.
- Placer l'UDI sur l'étiquette du conditionnement primaire du dispositif ou sur son conditionnement secondaire ou dans le cas de dispositifs réutilisables sur le dispositif lui-même.
- La mise en place d'une base de stockage des UDI par les opérateurs économiques, les institutions sanitaires ainsi que les professionnels de santé, selon les conditions établies dans les paragraphes 8 et 9 de l'article 24.
- L'élaboration d'une base de données électronique pour UDI qui fera partie intégrante de la base de données EUDAMED en accord avec l'article 25 de l'IVDR.

L'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement est concerné par cette identification unique des dispositifs comme l'illustre la figure suivante. (27)



Figure 8 Les acteurs de la chaîne d'approvisionnement des dispositifs médicaux (GS1)

Néanmoins, le fabricant est l'unique responsable de la mise en conformité de l'ensemble des exigences relatives à l'UDI. Ceci implique l'attribution de l'UDI (et du Basic UDI-DI), de l'enregistrement de l'UDI sur la base de données EUDAMED et de l'implémentation de l'UDI sur le dispositif, le conditionnement primaire ou le conditionnement secondaire. Par ailleurs, tout importateur, distributeur, ou autre personne légale assumant les obligations qui incombent au fabricant, endosse l'ensemble des responsabilités en lien avec l'UDI (27).

Ainsi, selon les nouvelles règles, chaque fabricant doit donc attribuer un UDI pour chaque dispositif et pour chacun de ses conditionnements avant de le placer sur le marché, excepté les produits « faits à façon » et ceux de recherche. Le fabricant doit également s'assurer que les informations relatives au dispositif en question seront correctement soumises à la base de données des dispositifs médicaux (EUDAMED). Au sein de l'UE, le fabricant doit assigner à ses dispositifs médicaux, en plus de l'UDI, un « Basic UDI-DI » ou code modèle qui sera un élément d'information clé dans la base de données EUDAMED. Il permettra d'avoir accès aux documentations pertinentes telles que des certificats, la déclaration de conformité, la documentation technique, etc. Il sera utile afin d'identifier et de lier les dispositifs partageant les mêmes utilisations, classes de risque et caractéristiques de design ou de fabrication. Le code modèle est indépendant de l'étiquetage ou du conditionnement du dispositif et n'apparaît sur aucun nom de marque.

En outre, la Commission Européenne a désigné plusieurs entités habilitées à procurer un UDI. On trouve, entre autres, GS1 qui est une des organisations internationales de codification accréditée.

Tableau 2 Les standards GS1 pour l'UDI (GS1)

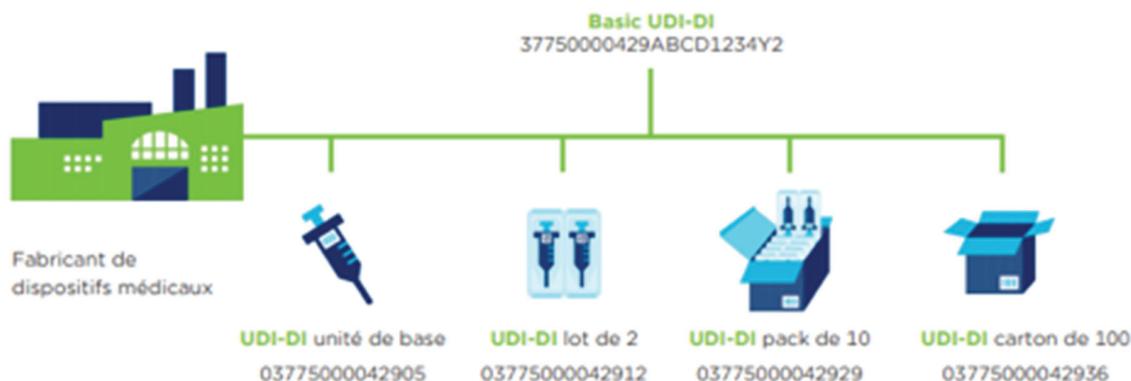
UDI Identification Unique	Standards GS1 Identification produit
Basic UDI-DI Code modèle	GMN Global Model Number - identification du code modèle
DI Identifiant du dispositif médical	GTIN Global Trade Item number - identification internationale du produit
PI Identifiant de production (si applicable)	AI Identifiant de traçabilité : - AI (17) Date de péremption - AAMMJJ - AI (10) Numéro de lot - jusqu'à 20 caractères alphanumériques - AI (21) Numéro de série - jusqu'à 20 caractères alphanumériques - AI (11) Date de fabrication - AAMMJJ
DI + PI = UDI	GTIN ou GTIN + AI(s) = UDI
Base de données réglementaires Transmission du Basic UDI-DI et de tous les UDI-DI produits et niveaux de regroupement pour les DM/DMDIV et leurs accessoires.	Fiche produit GS1 Profil « Dispositifs Médicaux », informations liées aux DM/DMDIV et leurs accessoires.

Enfin, nous notons plusieurs délais de mise en œuvre en Europe. Tout d'abord, l'obligation d'assigner un UDI s'applique à partir de la date d'application du règlement, soit le 26 Mai 2022 pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Il sera obligatoire, à partir du 23 Novembre 2023, pour les DMDIV, de soumettre les données d'UDI sur la base de données EUDAMED en tenant compte que la base de données soit effective à cette date-là. Sinon, il faudra compter 24 mois après la disponibilité d'EUDAMED. De plus, l'obligation de mentionner l'UDI sur le dispositif se fera en plusieurs dates selon la classe du produit. En effet, pour les dispositifs relevant du règlement (EU) 746/2017, les dates butoirs sont les suivantes : 26 Mai 2023, 26 Mai 2025 et 26 Mai 2027, respectivement pour les classes D, C/B et A.

3.2.10.2. La mise en place pratique de l'UDI en 3 étapes (27) :

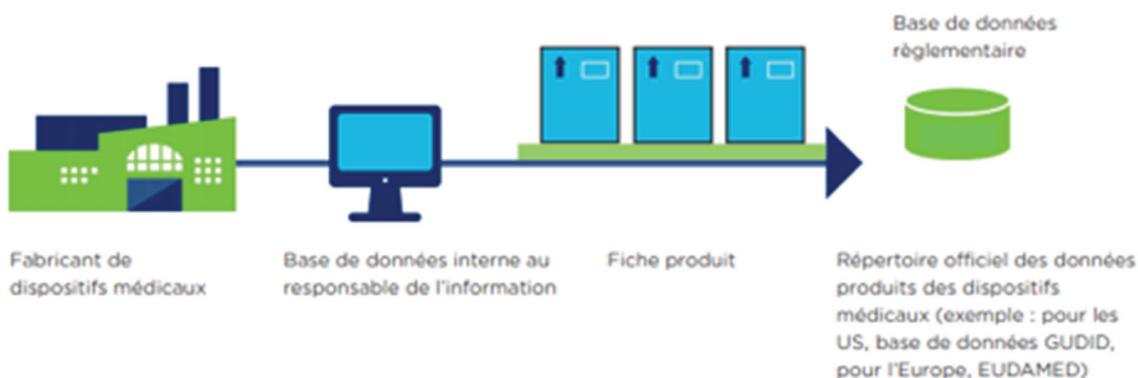
1^{ère} étape : Identifier les DM (UDI-DI) et leur code modèle (Basic UDI-DI), leurs accessoires ainsi que les conditionnements primaires/secondaires.

Il faut identifier le dispositif médical à travers l'UDI-DI (« Device Identifier ») ainsi que ses données de traçabilité avec l'UDI-PI (« Product Information ») grâce au système de codification internationale standardisée. Pour l'UE, les fabricants devront également établir un code modèle (Basic UDI-DI) qui réunira les identifiants de l'ensemble des dispositifs associés à ce modèle.



2^{ème} étape : Adresser les informations relatives aux produits dans les bases de données réglementaires des marchés concernés.

Le fabricant devra adresser les informations des produits associées à chaque dispositif médical ainsi qu'aux différentes bases de données gérées par les régulateurs. Pour l'Europe, le fabricant devra également déclarer le Basic UDI-DI.



3^{ème} étape : Estampiller avec un code-barres standard

L'identifiant du DIV ainsi que ses données de traçabilité seront estampillés dans un format de lecture numérique ou par l'homme, sur le produit, sur l'étiquette ou sur les deux. Il peut s'agir d'un code à barres linéaire, à 2D type data matrix ou une puce RFID.



En définitive, la figure suivante illustre deux exemples d'UDI qui correspondent aux demandes européennes.

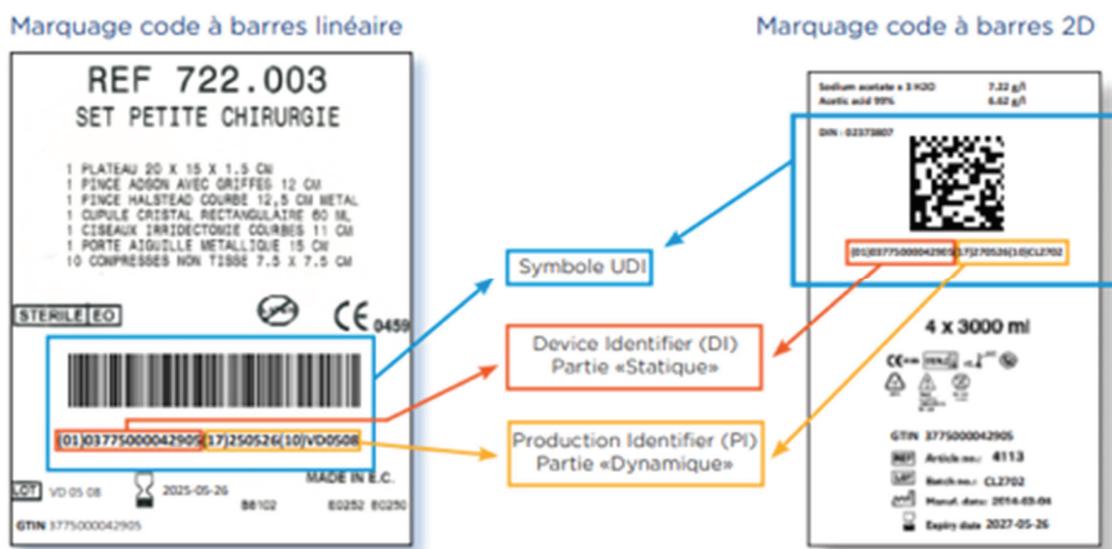


Figure 9 Exemples d'UDI (GS1)

3.3. L'instauration en quelques points pratiques

3.3.1. La chronologie de la mise en place de l'IVDR

Suite à sa récente mise en place, l'IVDR a été publié au Journal Officiel de l'UE le 5 mai 2017. Le nouveau règlement est associé à une période de transition de cinq ans et entrera pleinement en vigueur en mai 2022. Après cette date, il ne sera plus possible de mettre un nouveau dispositif médical de diagnostic *in vitro* sur le marché avec un marquage CE délivré sous l'ancienne directive 98/79/CE.

La figure ci-dessous récapitule les dates importantes à prendre en considération quant à la mise à disposition des DMDIV conformes selon le nouveau règlement (EU) 2017/746 :

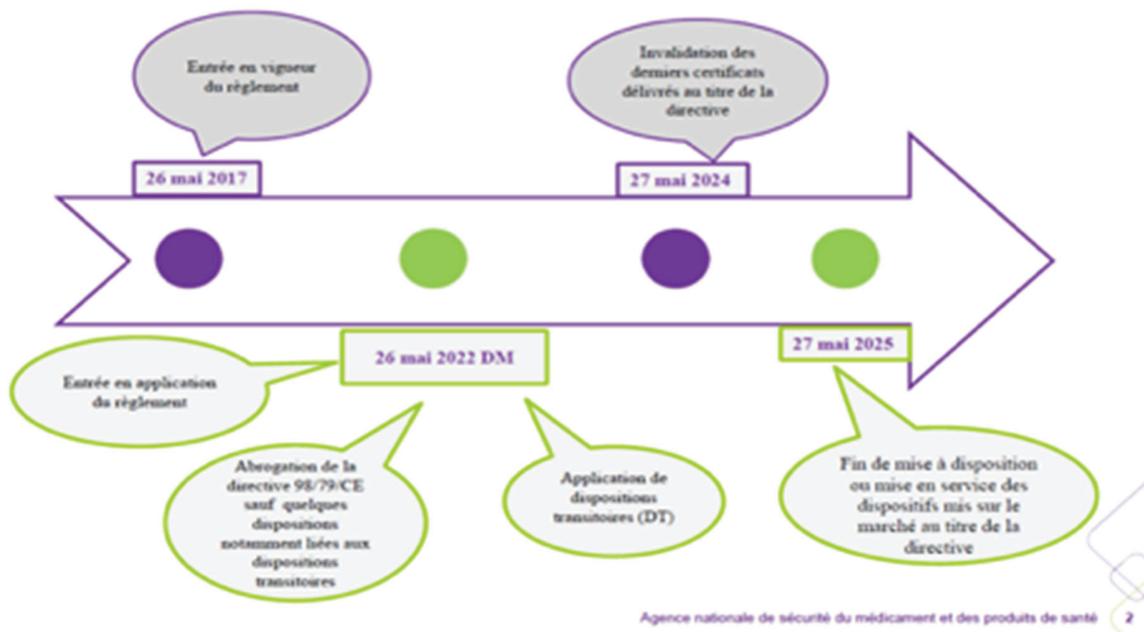


Figure 10 Dates clés de l'implémentation du nouveau règlement 2017/746 (ANSM)

En résumé, aujourd'hui le nouveau règlement des DMDIV est mis en vigueur. Son application est prévue pour le 26 Mai 2022. Dès lors, plus aucun certificat sous la directive actuelle ne sera délivré. Ainsi, toute nouvelle mise sur le marché, après cette date, devra se conformer aux obligations du nouveau règlement. En outre, les certificats délivrés avant cette date deviendront caducs à partir du 27 mai 2024. Enfin, le 27 mai 2025 signera la fin de la commercialisation des produits mis sur le marché sous l'ancienne directive 98/79/CE.

3.3.2. La capacité des organismes notifiés

Ces-dernières années quelques problèmes sanitaires ont été bien médiatisés et ont influencé l'évolution de l'IVDR. Les organismes notifiés eux-mêmes, sous la pression considérable des Autorités Compétentes, ont été amenés à renforcer le contrôle de leurs fabricants de dispositifs médicaux (28). Les organismes notifiés sont d'ailleurs en cours de notification sous IVDR. Aujourd'hui, quatre organismes notifiés ont été désignés sous le nouveau règlement (EU) 2017/746 comme l'indique le tableau ci-dessous.

Tableau 3 Liste actuelle (Janvier 2021) des organismes notifiés désignés sous IVDR (Commission Européenne)

Numéro d'ID de l'ON	Nom de l'ON	Pays
NB 0086	BSI Assurance UK Ltd	Royaume-Uni
NB 2797	BSI Group the Netherlands B.V.	Pays-Bas
NB 0124	DEKRA Certification GmbH	Allemagne
NB 0123	TÜV SÜD Product Service GmbH Zertifizierstellen	Allemagne
NB 0197	TÜV Rheinland LGA Products GmbH	Allemagne

Les organismes notifiés européens rencontrent déjà de nombreuses difficultés, notamment en termes de capacité. En effet, il y a eu une diminution significative du nombre d'ON accrédités pour traiter avec les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* malgré une augmentation substantielle de la charge de travail. De plus, avec l'entrée en vigueur de l'IVDR, les organismes notifiés auront également besoin de temps afin de se préparer et former des équipes. Sous la directive actuelle, nous comptabilisons au sein de l'UE cinquante-six organismes notifiés au total (dont trois de l'Australie et de la Suisse) contre plus de soixante-dix en 2014. L'Allemagne et l'Italie comptent dix ON chacun, le Royaume Uni en a cinq, et les autres pays en ont quatre voire moins. D'ailleurs, la majorité des pays européens en comptent un seul au niveau national.

Par ailleurs, comme l'indique le tableau ci-dessus, seulement cinq organismes notifiés ont été désignés sous IVDR en date du mois de Janvier 2021. Cela suggère qu'il y aura une sur-demande

importante de l'industrie envers les services d'organismes notifiés étant donné que les fabricants se font concurrence pour leurs services pendant la période de transition. Il est vital que les fabricants s'engagent rapidement avec leur organisme notifié afin de s'assurer qu'ils aient la capacité de les aider dans les délais impartis. Nous observons d'ailleurs un ralentissement inévitable des innovations dû à un accès au marché différé. En effet, les quelques ON désignés sous IVDR ne réussiront vraisemblablement pas à examiner, à la fois la multitude de DMDIV actuellement mis sur le marché et nécessitant une réévaluation afin d'être conforme au nouveau règlement ainsi que les nombreuses innovations à venir.

3.3.3. *Les inspections inopinées*

Les organismes notifiés (ON) ont déjà commencé à mener des inspections inopinées des fabricants, des sous-traitants ainsi que des fournisseurs critiques. A titre d'exemple, le TÜV SÜD a réalisé plus de quatre cents audits inopinés dans le monde depuis mars 2014 (28). En vertu du nouveau règlement (EU) 2017/746, ces inspections doivent être effectuées au moins une fois tous les cinq ans. Les fabricants devront mettre en place des procédures pour s'occuper de les caractériser afin d'être toujours prêts en cas d'audit.

3.3.4. *Les actes délégués*

Selon l'article 109 de l'IVDR, les actes délégués ainsi que les actes d'exécution ont été conférés à la Commission. Elle pourra en cas d'absence de normes harmonisées applicables et après consultation du GCDM, adopter des spécifications communes en regard de la sécurité, exiger de nouvelles études de performance, modifier le contenu de la documentation technique, etc. Il est important que les fabricants suivent de près ces avancées en s'engageant activement avec leurs associations professionnelles, et si possible faire du lobbying afin d'influencer leur forme finale.

3.3.5. *Le système qualité ISO 13485*

En plus de devoir se conformer au règlement (EU) 2017/746, l'industrie du dispositif médical doit se plier aux exigences de la norme ISO 13485:2016 (21). Le titre exact de la norme ISO 13485:2016

est : Dispositifs médicaux – Système de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires. Cette norme spécifie les exigences du système de management de la qualité (SMQ) pour l'industrie des dispositifs médicaux. Elle est basée sur les exigences de la norme plus générale ISO 9001.

Afin d'obtenir cette certification, les entreprises doivent exiger des organismes de certification qu'ils élaborent avec eux des procédures établies conformément aux normes pour assurer la sécurité et la qualité des produits ou services vendus, de la conception au recyclage (29).

Les exigences de l'ISO 13485:2016 s'appliquent aux organisations quelle que soit leur taille ou leur nature, sauf indication contraire expresse. Ces exigences s'appliquent en fait au matériel médical mais également aux services connexes fournis par l'organisation.

Le processus exigé par l'ISO 13485:2016 est applicable à l'entreprise et relève de la responsabilité de l'organisme. Cette dernière l'intègre dans son système de management de la qualité en le surveillant, en le maintenant à jour et en contrôlant les processus associés. Les exigences réglementaires peuvent fournir d'autres méthodes à appliquer dans le système de gestion de la qualité.

3.4. Les problématiques des fabricants

Il est évident que la conformité à l'IVDR représente notamment un problème commercial majeur en regard des risques potentiels de discontinuité de commercialisation de certains produits non conformes à ce dernier. Tous les produits du marché devront être introduits au nouveau système au plus tard à la fin de la période de grâce qui suit les cinq années de période de transition. Tous les nouveaux produits placés sur le marché après la période de transition devront être conformes à l'IVDR. En outre, le contrôle de la conformité en regard des exigences de la réglementation est en constante augmentation.

3.4.1. *Programmer la mise en place en quelques points*

Il est impératif que les fabricants de DIV et les autres opérateurs économiques soient proactifs et adoptent une approche programmatique de la conformité. Cette approche consiste, entre autres, en

l'optimisation de la stratégie de mise en place du nouveau règlement, la mise à jour automatique des données récoltées, l'encouragement des recommandations élaborées dans les livres blancs disponibles. Le programme en question doit veiller à ce que les éléments suivants soient traités :

- Étudier les exigences détaillées de l'IVDR ;
- Vérifier les règles de classification et vérifier les voies d'évaluation de la conformité pour les produits existants et les futurs produits, et prendre les mesures nécessaires pour faire face au changement ;
- Effectuer une analyse détaillée des écarts pour les produits et l'ensemble de l'organisation par rapport aux exigences de l'IVDR ;
- Informer la direction générale afin de s'assurer qu'elle comprenne clairement l'importance et les implications commerciales liées à la mise en place de l'IVDR ;
- Identifier une personne responsable de la conformité réglementaire (PRRC) et s'assurer qu'elle soit suffisamment qualifiée et formée, dans le cas échéant, planifier sa formation dès que possible ;
- Tenir compte des défis organisationnels : sensibilisation de la direction, capacité de recrutement et disponibilité, implications budgétaires ;
- Examiner les dispositions de la logistique et clarifier les rôles et les responsabilités des entreprises partenaires ;
- S'assurer que la responsabilité globale de la mise en œuvre de l'IVDR a été établie et qu'une équipe de programme inter fonctionnelle est formée afin de couvrir tous les aspects ;
- Contacter l'organisme notifié sélectionné et déterminer sa capacité et sa disponibilité à mettre en œuvre un plan d'implémentation ;
- Accorder une attention particulière aux dates d'expirations des certifications par rapport à la période de transition et la date de mise en application ;
- Revoir l'étiquetage des produits ;
- Continuer à surveiller activement la réglementation européenne, toujours en développement ;

- Assurer un examen régulier des progrès, par rapport au plan du programme de mise en œuvre de l'IVDR, et qu'il soit inclus dans le processus de revue de direction ;
- Se préparer aux inspections inopinées des organismes notifiés.

3.5. Interactions entre organismes notifiés et autorités compétentes

3.5.1. *Le marquage CE*

Le marquage CE est une déclaration du fabricant de dispositifs médicaux qu'un produit répond aux exigences essentielles des directives européennes ou des nouvelles réglementations. Il s'agit d'une exigence légale permettant la mise sur le marché dans l'UE des dispositifs. L'Union Européenne passe en revue l'ensemble des directives et réglementations qui concernent les dispositifs médicaux. Le marquage CE concerne l'ensemble des pays de l'« espace économique européen » qui se constitue des 28 États membres ainsi que de l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège, la Suisse et la Turquie (9).

En effet, certaines directives européennes stipulent certains objectifs que les États membres doivent atteindre. Les autorités compétentes nationales doivent ainsi adapter leurs lois afin d'atteindre ces objectifs, cependant elles sont libres de la façon de procéder. Quant aux réglementations, elles demeurent l'équivalent de lois au sein de l'UE. Une fois votées, elles sont juridiquement contraignantes dans tous les États membres comme des lois nationales. Les gouvernements nationaux ne prendront pas seuls des mesures pour appliquer les réglementations de l'UE. Ces derniers veilleront à ce que leur législation nationale ne précise pas davantage le sujet afin d'éviter d'être en contradiction avec le droit européen.

Il est important de noter qu'aucun dispositif médical ne peut être placé sur le marché sans le marquage CE d'une des directives ou d'un des règlements relatifs aux dispositifs médicaux et ce même si le produit est fabriqué hors Union Européenne.

3.5.2. *Le rôle de l'Autorité Compétente*

Chaque État membre de l'UE et pays partenaire dispose d'une autorité compétente nationale (Annexe 2) (30). Il s'agit d'un organisme intégré au gouvernement des États membres qui transpose dans la loi nationale les exigences des directives relatives aux dispositifs médicaux ou qui les fait

directement appliquer dans le cadre du nouveau règlement. L'autorité compétente est responsable de nommer un ou plusieurs organismes notifiés qui pourront agir comme auditeurs tiers indépendants de la conformité du fabricant.

Nous remarquons d'ailleurs que l'Autorité compétente (AC) est citée plus d'une centaine de fois dans l'IVDR alors qu'elle ne l'est qu'une vingtaine de fois dans la directive actuelle. Ce nombre considérable et nettement plus important nous montre clairement l'importance incontestable de cette institution indépendante dans la mise en place du nouveau règlement 2017/746. En effet, l'AC intervient à différents niveaux et est impliquée à tous les stades : de la conception du produit à sa commercialisation en passant par son évaluation. Elle est également en lien avec tous les acteurs intervenant dans la mise en conformité, la commercialisation, la régulation des DMDIV.

En France, l'autorité compétente est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Elle a été créée en décembre 2011 en réponse au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle remplace ainsi l'Afssaps.

L'ANSM a deux missions principales (31) :

- 1) Offrir à tous les patients un accès équitable à l'innovation ;
- 2) Assurer la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, des premiers essais à la surveillance post commercialisation.

Ses compétences s'appliquent aux :

- Médicaments : tels que tous les médicaments (pré et post-AMM), les matières premières, les vaccins, les préparations magistrales et hospitalières, etc.
- Produits biologiques : tels que les organes et cellules utilisés à des fins thérapeutiques, les produits sanguins labiles, etc.
- Dispositifs médicaux : entre autres, thérapeutiques, de diagnostic *in vitro*, logiciels médicaux, etc.
- Produits cosmétiques et de tatouage.
- Autres produits de santé tels que les biocides.

L'autorité compétente française développe ainsi de nombreuses activités en France et au sein de l'UE telles que :

- Évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation des médicaments et des produits biologiques ;
- Surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits de santé ;
- Inspection des établissements responsables de la fabrication, de l'importation, de la distribution, de la vigilance (pharmacovigilance, réactovigilance et matériovigilance) et de la conduite d'essais cliniques ;
- Contrôle de tous les produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections ou saisis par les autorités judiciaires ou les douanes.

Au travers de ces actions, la police sanitaire française prend des décisions qui peuvent aboutir, entre autres, à :

- Une autorisation de mise sur le marché (AMM), un retrait ou une suspension d'AMM,
- Une autorisation de conduite d'essais cliniques,
- Un retrait de produit ou de lots,
- Une interdiction, après notification à la Commission Européenne, de dispositifs médicaux sur le marché national,
- Une autorisation préalable ou une interdiction de publicité, etc.

Enfin, l'ANSM s'investit dans l'information entre autres des patients, des professionnels de santé, des sociétés savantes, et garantit leur transmission par le biais d'outils adéquats. Elle assure la transparence du travail colossal effectué par les grandes instances. Par ailleurs, l'ANSM collabore étroitement avec les partenaires institutionnels de santé (les autres agences sanitaires, les agences régionales de santé (ARS), etc.), les sociétés savantes des professionnels de santé et les associations de patients. L'ANSM met en avant une conception française de la sécurité et de l'innovation en

s'investissant activement dans l'élaboration des travaux normatifs et d'harmonisation de l'Union Européenne.

3.5.3. *Le rôle de l'Organisme Notifié*

Le rôle de l'Organisme Notifié est de mener une évaluation de la conformité conformément aux directives et règlements européens en vigueur. L'ON procède à une évaluation de la conformité par rapport aux parties pertinentes de la directive et du règlement applicable (IVDD, IVDR). L'évaluation de la conformité comprend généralement un audit du système qualité du fabricant, et selon la classification du dispositif médical, une revue des documents techniques pertinents fournis par le fabricant assurant la sécurité et les performances des produits. Les documents techniques sont évalués conformément aux exigences essentielles établies dans les directives et règlements de l'UE et prennent en considération les lignes directrices pertinentes élaborées par l'Union Européenne (32).

Lorsque l'ON a évalué qu'un fabricant est en conformité avec les critères d'évaluation pertinents, l'organisme notifié accorde un certificat CE afin d'assurer que les produits concernés respectent les exigences. Ces critères portent notamment sur la validité des preuves cliniques et l'évaluation des performances, la détermination du rapport bénéfice/risque, la gestion des risques, l'étiquetage et la notice d'utilisation, et le plan de surveillance après commercialisation. Suite à cela, le fabricant signe une déclaration de conformité et appose le marquage CE sur ses produits. Le nouveau règlement réitère d'ailleurs la nécessité de faire apparaître le numéro de l'organisme notifié sur cette déclaration. L'Annexe 1 de la thèse liste l'ensemble des numéros d'organismes notifiés (33).

Effectivement, l'organisme notifié ainsi que son personnel mettent en place des activités d'évaluation et de vérification avec un très haut niveau d'intégrité professionnelle en lien avec les compétences professionnelles exigées dans le secteur des dispositifs médicaux. Il est indispensable de se conformer aux exigences listées dans le nouveau règlement et notamment celles de l'annexe VII. D'ailleurs, les auditeurs possèdent une expertise clinique appropriée et sont totalement affranchis de tous types de pressions quelles qu'elles soient, et notamment financières. En outre, le fabricant de DM a le libre choix de l'organisme notifié. Il doit simplement s'assurer que ce dernier ait été notifié pour les produits qu'il commercialise.

3.5.4. *Le processus d'obtention du marquage CE d'un Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro (DMDIV)*

Afin d'être commercialisés en Europe, les DMDIV doivent être en conformité avec les exigences de sécurité et de performances cliniques établies par la réglementation européenne. Pour prouver que les dispositifs sont conformes aux exigences réglementaires, le fabricant se repose sur deux éléments que sont : la constitution d'un dossier technique et le système de management de la qualité (SMQ). Nous pouvons découper ce processus de certification en 5 étapes (34) :

- 1^{ère} étape : Le fabricant contacte l'organisme notifié et ce dernier étudie la recevabilité de cette demande. La recevabilité avérée permet de passer à l'étape suivante.
- 2^{ème} étape : L'organisme notifié évalue les éléments concernant la documentation technique et met en place un ou plusieurs audits du SMQ sur site du fabricant et des sous-traitants. Le fabricant répond au travers d'un plan d'action afin de pallier aux non-conformités potentielles constatées lors des évaluations.
- 3^{ème} étape : L'ON établit un rapport final d'audit du SMQ ainsi qu'un rapport final d'évaluation de la documentation technique. Ces deux volets suivent une revue indépendante des résultats obtenus lors des évaluations de la démonstration de conformité.
- 4^{ème} étape : L'organisme notifié prend la décision de délivrer ou non le marquage CE au fabricant évalué. Si la décision est favorable, alors un certificat d'une durée maximale de 5 ans est délivrée et le fabricant pourra apposer le marquage CE sur les produits concernés par les évaluations. En revanche, si la décision est défavorable, alors ce refus de délivrance par l'ON est transmis aux autorités.
- 5^{ème} étape : L'organisme notifié, par le processus d'évaluation, vérifie la conformité. En effet, pendant toute la durée de validité du certificat émis, l'ON vérifie par des audits systématiques sur sites, a minima annuels, que les exigences réglementaires continuent d'être respectées et que les procédures de surveillance post-commercialisation élaborées par le fabricant sont efficaces. L'ON programme également des audits inopinés ou supplémentaires afin de surveiller par exemple la mise en place d'actions correctives. Enfin, en cas de renouvellement du certificat ou de modification considérable du dispositif, le système de management de la qualité ainsi que la documentation technique seront minutieusement contrôlés par l'organisme notifié.

3.5.5. *L'audit*

Un audit est l'inspection officielle d'un individu ou d'une organisation effectuée généralement par un organisme indépendant (32).

Dans le cadre d'un audit, l'organisme notifié passe en revue de nombreux éléments, suivants les listes établies dans la directive actuelle ou les classes définies dans le nouveau règlement, qui sont précisés dans les deux prochains tableaux. D'un point de vue réglementaire, au sein de l'UE, il y a des exigences essentielles à satisfaire. Elles sont incluses dans les directives et règlements (IVDD et IVDR). L'évaluation de la conformité requiert la conduite sur site d'un audit du système qualité du fabricant ou la disponibilité d'une preuve d'un certificat actuel valide du SMQ émis par un organisme notifié qualifié. Pour rappel, le processus de marquage CE comprend l'évaluation d'un système de management de la qualité (SMQ). Un audit exhaustif des installations inclut entre autres la revue des processus de fabrication, des contrôles, des systèmes, etc. C'est la norme harmonisée relative aux dispositifs médicaux ISO 13485 qui fédère cet audit. Ce dernier est valide pendant trois ans et un audit de surveillance est réalisé annuellement afin de garantir le maintien de la conformité. La norme ISO 13485 répond efficacement à l'ensemble des exigences d'un système de management de la qualité. Elle offre une base pratique aux fabricants pour aborder les réglementations et les responsabilités, ainsi que pour justifier leur engagement au niveau de la sécurité et de la qualité de leurs produits.

Selon la classe du dispositif, l'organisme certificateur reverra complètement les fichiers techniques ou établira une revue approfondie du dossier technique. Le fabricant doit transmettre l'ensemble de la documentation technique pour justifier les garanties de sécurité et de performance du dispositif. L'évaluation de la documentation technique s'effectue en regard des exigences essentielles établies dans les directives et règlements de l'UE. Elle inclut les normes, les lignes directrices pertinentes établies par l'UE et les spécifications techniques communes.

Concernant les produits IVD, le tableau ci-dessous met en évidence les différences d'implication de l'organisme notifié ainsi que la nécessité d'un audit ou non selon la classification des produits dans le cadre de la directive 98/79/EC (35).

Tableau 4 Classes d'IVD et éléments de certification selon la directive 98/79/EC (C. Gaillard)

Classification d'IVD	Éléments de certification	Exemples
Autodiagnostic	<p>Organisme notifié requis</p> <p>Système complet d'assurance de la qualité (Annexe IV)</p> <p>Déclaration CE de la conformité avec un examen de la conception (Annexe III)</p>	<p>Tests de Grossesse</p> <p>Contrôle du cholestérol à domicile</p> <p>Bandelettes urinaires</p>
Annexe II liste A	<p>Organisme notifié requis</p> <p>Système complet d'assurance de la qualité (Annexe IV)</p> <p>Examen CE de type : examen d'un échantillon représentatif du dispositif (Annexe V)</p> <p>Vérification CE (Annexe VI) – Contrôle de la production</p> <p>Assurance de la qualité de la production (Annexe VII)</p>	<p>VIH (1 et 2)</p> <p>HTLV (I et II)</p> <p>Hépatite (B, C et D)</p> <p>Groupes sanguins ABO, Rhésus (C, c D, E, e), anti-Kell</p>

Annexe II liste B	<p>Organisme notifié requis</p> <p>Système complet d'assurance de la qualité avec examen de la conception (Annexe IV)</p> <p>Examen complet de type : examen d'un échantillon représentatif du dispositif (Annexe V)</p> <p>Vérification CE (Annexe VI)</p> <p>Contrôle de la production</p> <p>Assurance de la qualité de la production (Annexe VII)</p>	<p>Marqueur tumoral : PSA</p> <p>Autodiagnostic de mesure de la glycémie</p> <p>Infections : Cytomégalovirus, Chlamydia</p> <p>Groupes sanguins : anti-Duffy, anti-Kidd</p> <p>Détection d'anticorps irréguliers anti érythrocytaires</p> <p>Infections congénitales : Rubéole, Toxoplasmose</p> <p>Maladie héréditaire : Phénylcétonurie</p> <p>Groupes tissulaires HLA ; DR, A et B</p> <p>Évaluation du risque de trisomie 21</p>
Autres DMDIV	<p>Pas d'organisme notifié requis</p> <p>Déclaration CE de conformité (Annexe III)</p> <p>Auto-certification du fabricant</p>	<p>Ni dans autodiagnostic, ni dans listes A et B</p> <p>Groupes sanguins non cités dans l'annexe II</p>
DMDIV destinés à l'évaluation des performances	<p>Pas d'organisme notifié requis</p> <p>Annexe VIII</p> <p>Auto-certification du fabricant</p>	NA

Quant au tableau ci-dessous, il met en évidence les différences entre les nouvelles classes d'IVD et les types d'évaluations qu'elles vont suivre selon le nouveau règlement (EU) 2017/746 (9).

Tableau 5 Éléments de certifications selon les classes d'IVD selon IVDR

Classification d'IVD	Éléments de certification	Exemples
----------------------	---------------------------	----------

A	Déclaration de conformité CE (Annexes II et III) Auto-certification, organisme notifié non requis	Instruments Récipient d'échantillon
B	Évaluation complète de l'assurance de la qualité (Annexe IX) Organisme notifié requis	Autotests de grossesse Autotests de cholestérol
C	Deux alternatives : <ul style="list-style-type: none"> • Évaluation complète de l'assurance de la qualité (Annexe IX) • Examen du type (Annexe X) puis assurance de la qualité de production (Annexes XI) Organisme notifié requis	Tests génétiques Tests pour maladies infectieuses Test de compagnon diagnostic
D	Deux alternatives : <ul style="list-style-type: none"> • Assurance de la qualité complet (Annexe IX) puis conformité aux spécifications communes incluant les tests références en laboratoire (Annexe IX) et vérification du lot • Examen du type (Annexe X) puis conformité aux spécifications communes incluant les tests références en laboratoire (Annexe X) ensuite l'assurance de la qualité de production (Annexe XI) et enfin la vérification du lot Organisme notifié requis	Screening sanguin Tests de maladie à risque élevé

Enfin, les organismes notifiés sont dans l'obligation, en regard de la législation européenne et comme stipulé dans l'article 48 de l'IVDR, d'effectuer des audits inopinés des fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* à fréquence variable selon la classe du produit en question (36). En effet, plusieurs exigences découlent de cette importante recommandation de la Commission (32) :

- Effectuer des audits inopinés du fabricant ou d'un des sous-traitants ou fournisseurs critiques de constituants importants ;
- Réaliser les audits inopinés en plus des évaluations régulières, sur une journée et par deux auditeurs ;
- Accomplir au moins un audit inopiné tous les trois ans, voire plus fréquemment si un risque plus élevé du dispositif le justifie ou si le fabricant ne démontre pas un historique de conformité conséquent ou s'il subsiste des suspicions de non-conformités des fabricants ou de leurs dispositifs ;
- Identifier les zones d'intérêt pour le parcours d'audit : la fabrication, le test, l'assemblage de composants fabriqués, la documentation technique et les spécifications des dispositifs, l'identification des produits et la traçabilité, etc.

Évidemment, le fabricant, le sous-traitant ou le fournisseur critique, ne sera nullement averti au préalable d'un tel audit.

3.5.6. *Les limites de l'ON*

Rappelons que les directeurs et le personnel (qu'ils soient directement employés par la société ou sous-traités) responsables de réaliser les activités d'évaluation et de vérification doivent être indépendants des fabricants pour lesquels l'organisme notifié conduit les évaluations, ainsi que des concurrents commerciaux de ces fabricants pendant qu'ils travaillent pour l'organisme notifié. Les autorités responsables des organismes notifiés sont chargées de surveiller au moins une fois par an les ON présents sur leur territoire afin de s'assurer que ces-derniers respectent bien les exigences et obligations définies dans le nouveau règlement. En outre, la Commission prévoit de mettre en relation les différentes autorités responsables des organismes notifiés afin de créer un échange d'expériences sur de nombreux éléments. Ces-derniers peuvent être, entre autres, la mise en place

de documents relatifs aux bonnes pratiques quant à leurs activités ou de documents d'orientation destinés aux ON, la qualification ou formation des experts, etc. D'ailleurs, il est évidemment requis que le personnel ne doit pas avoir été impliqué dans la conception, la construction, le marketing, ou l'entretien de ces dispositifs (32).

En effet, l'organisme notifié n'intervient pas dans deux activités :

- 1) Définition des directives : il ne rédige pas et ne décide pas des réglementations européennes. Néanmoins ses opinions seront prises en compte pendant la phase de débat préalable mais il n'a aucun pouvoir de décision concernant la législation. Les organismes certificateurs évaluent les fabricants, les sous-traitants, etc. conformément aux exigences des directives ou règlements mais ils ne les rédigent pas.
- 2) Conseils : l'ensemble du personnel de l'organisme notifié, directement employé par la société ou sous-traité, ne doit proposer ni donner des conseils aux fabricants, aux représentants autorisés, aux fournisseurs ou ses concurrents commerciaux concernant la conception, la construction, le marketing ou l'entretien des produits pendant l'examen des dossiers ou même après leur évaluation.

3.6. EUDAMED, la base de données européenne des dispositifs médicaux

3.6.1. *Eudamed nouvelle génération*

La directive actuelle, soit *In Vitro* Diagnostic Devices Directive 98/79/EC (IVDD), décrit déjà l'utilisation d'une base de données européenne des dispositifs médicaux (Eudamed), respectivement dans l'article 12. La base de données contient des informations concernant les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* provenant des autorités compétentes européennes. Par conséquent, toutes les parties impliquées légalement n'influencent aucunement sur la manière dont sont représentées les informations. D'ailleurs elles ne peuvent pas accéder ni vérifier leurs données. Tous ces éléments ont soulevé plusieurs anomalies quant à cette version d'Eudamed et notamment l'absence de données, la présence de données erronées et l'existence de doubles entrées. C'est pourquoi, la version actuelle de la base de données ne fonctionne pas comme une source d'information fiable qui permettrait aux Autorités Compétentes d'accomplir leurs tâches en lien avec les directives (37).

Afin de palier à ces nombreuses anomalies, un remodelage d'Eudamed a été entrepris sous le nouveau règlement Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* (EU) 2017/746 (IVDR). En effet, la base de données sera alimentée par les propriétaires des données, qui seront d'ailleurs responsables de la qualité de leurs données. Une partie d'Eudamed sera accessible au grand public. Les propriétaires de données auront évidemment un plein accès à leurs propres données, mais pas forcément à celles des autres propriétaires. C'est par exemple le cas pour le module de surveillance du marché d'Eudamed : il est librement accessible aux autorités compétentes ainsi qu'à la Commission Européenne et limité pour les organismes notifiés.

Dans l'IVDR, c'est l'article 30 qui introduit Eudamed. Étant référencé dans une cinquantaine d'articles de chaque réglementation, nous pouvons affirmer qu'il s'agit de la pierre angulaire des nouveaux règlements. Par ailleurs, l'importance d'Eudamed se traduit par les nombreuses ressources humaines engagées par la Commission Européenne. Elle accueille un comité de direction ainsi que plusieurs groupes de travail qui se réunissent fréquemment afin de s'assurer que toutes les parties soient bien impliquées à toutes les étapes de développement.

3.6.1.1. Planning

Eudamed aurait dû être mis en ligne le 25 Mars 2020 au plus tard comme indiqué dans l'article 30.1 de l'IVDR. Or, la Commission a récemment annoncé que la base de données européenne des dispositifs médicaux ne serait disponible qu'à partir de mars 2022, soit deux ans de délais supplémentaire par rapport à la date prévue au départ (38).

Le 2 décembre 2020, l'ANSM a publié un guide pratique sur l'enregistrement des acteurs français sur EUDAMED, publication qui annonce le lancement du premier module, de la base de données des dispositifs médicaux, intitulé « Acteurs » (39). Il détaille, étape par étape, les informations à fournir à l'ANSM afin de voir sa demande d'enregistrement vérifiée et approuvée. Ce guide nous introduit au SRN qui est le numéro d'enregistrement unique et que nous détaillerons plus tard dans cette partie. Néanmoins, le planning ne s'arrête pas à la mise en ligne et l'équipe Eudamed travaille sur « l'après-mise en ligne ». Suite à la mise en ligne d'Eudamed, des fonctionnalités supplémentaires seront nécessaires dans les 18 mois qui suivront la date de mise à disposition. Par exemple, les opérateurs économiques devront confirmer leurs données un an après la date initiale de soumission et ensuite chaque année. Par conséquent, une deuxième mise à jour d'Eudamed sera

disponible six mois à un an après la première mise en ligne afin d'y ajouter des caractéristiques supplémentaires comme la confirmation des données.

Enfin, une troisième version sera disponible un an après la dernière mise en ligne. Elle contiendra des éléments de complaisance qui ne sont pas requis par le règlement. La plupart de ces particularités ont été requises par les autorités compétentes afin de leur permettre une utilisation optimale des données liées aux activités de surveillance du marché sur Eudamed. En outre, des mises à jour mineures qui permettront de corriger certaines failles sont à prévoir.

3.6.1.2. *Concepts généraux*

Eudamed, étant principalement destiné à servir de base de données, ses fonctionnalités sont limitées. Un utilisateur peut ajouter de nouveaux enregistrements ou de nouvelles informations aux enregistrements déjà existants, mettre à jour les enregistrements existants, effectuer des recherches dans les limites autorisées de la base de données et modifier le statut de certains formulaires ou documents. Les erreurs ne peuvent être corrigées que par la création d'une nouvelle version de l'enregistrement. Le dossier erroné restera dans la base de données Eudamed et sera labellisé comme tel.

Cependant, un utilisateur ne peut pas « gérer » un cas de vigilance sur Eudamed. Le module « Vigilance » est en pratique destiné à reporter les progrès réalisés ailleurs (par exemple : une enquête du fabricant, un examen d'une autorité compétente, etc.) et de fournir un aperçu potentiellement consultable des cas.

Eudamed présentera également l'identification unique d'un ensemble de données (37):

- Les opérateurs économiques saisissant des données seront identifiés par leur Numéro d'Enregistrement Unique SRN (« Single Registration Number »).
- Un dispositif sera identifié par son Identification Unique du Dispositif UDI (« Unique Device Identification»). Pour le module « Dispositif », une nomenclature internationale sera disponible gratuitement comme indiquée dans l'article 26 du MDR et l'article 23 de l'IVDR.
- Les études cliniques ou de performance auront chacune leur Numéro d'Identification Unique, SIN (« Single Identification Number »).

- Un numéro de référence sera automatiquement attribué aux rapports d'incidents. L'autorité compétente responsable ajoutera un numéro de cas supplémentaire qui lui sera propre. Les incidents pourront être décrits à l'aide de la nomenclature internationale afin d'identifier les incidents et leurs causes profondes.
- Un formulaire de retrait ou autres mesures de sécurité FSCA (« Field Safety Corrective Action ») seront automatiquement référencés par un numéro. L'autorité compétente responsable attribuera son propre numéro de dossier à la référence déjà existante.

L'ensemble de ces références permettront d'identifier sans ambiguïté les informations clés liées aux différents cas. D'ailleurs, l'utilisation d'une nomenclature de codes pourrait aider à analyser les méga données.

3.6.1.3. *L'accès à Eudamed*

Le numéro d'enregistrement unique ou SRN sera délivré par l'État membre dans lequel est basé l'opérateur économique ou le sponsor (37). En revanche, s'il s'agit d'un fabricant non européen, le SRN sera délivré par l'État membre où est basé son mandataire. Le représentant légal, qui représente le sponsor, se verra attribué un numéro d'identification ID. En effet, chaque acteur sera identifié par un SRN et/ou un ID pour chacun de ses rôles. Un fabricant importateur de dispositifs médicaux d'un autre fabricant situé hors UE nécessitera deux SRNs : l'un en tant que fabricant et l'autre en tant qu'importateur. Néanmoins, un même mandataire choisi par dix fabricants n'aura besoin que d'un seul SRN. Les utilisateurs peuvent saisir ou télécharger des données issues du « Single Registration Number ».

D'ailleurs, chaque acteur devra nommer au moins un administrateur utilisateur local ou LUA (« Local User Administrator »). La Commission Européenne préconise la nomination d'au moins deux LUA en cas de non-disponibilité potentielle d'un LUA. Ce dernier peut désigner les utilisateurs et les autoriser à réaliser des tâches spécifiques telles qu'entrer dans le système, effectuer des révisions ou télécharger des documents.

L'accès à Eudamed démontrera en partie la conformité. Par conséquent, l'émission de SRN (ou ID) ainsi que la nomination des LUA constituent des processus nécessitant une attention particulière. À ce jour, les autorités compétentes n'ont pas encore communiqué sur la manière dont

sera organisé ce processus crucial, ni comment seront gérés les nombreuses applications après la date de mise en ligne en 2022.

3.6.2. *Le contenu d'Eudamed divisé en modules*

Les informations contenues dans Eudamed sont principalement destinées à identifier et repérer les dispositifs, les parties intéressées ainsi que la compréhension des risques du point de vue de la population concernée. Comme évoqué précédemment, Eudamed a des capacités limitées pour le traitement des données et la génération de nouvelles données. Néanmoins, la base de données européenne des dispositifs médicaux facilite clairement et sans ambiguïté la communication quant à la surveillance du marché. En effet, cela se reflète à travers la structure de ses modules (37).

3.6.2.1. *Le module « Acteurs »*

Il s'agit du premier module à renseigner et dorénavant disponible sur la base de données des dispositifs médicaux depuis le 1^{er} décembre 2020. Chaque acteur doit entrer des données basiques et évidentes telles que le nom, l'adresse, le site internet, etc. De plus, les détails d'identification ainsi que la personne responsable de la conformité réglementaire doivent être saisies au sein de ce module. Les fabricants non européens devront également renseigner ces données et donc effectuer au préalable une demande de SRN auprès de l'Autorité Compétente de l'État membre au sein duquel est basé le mandataire. Ils devront aussi y inscrire leur LUA.

Un des acteurs majeurs est le mandataire. Il doit s'inscrire sur Eudamed. Pour une première inscription, il n'est pas nécessaire de saisir le nom du ou des fabricant(s) non européen(s) que le mandataire représente. Lors d'une prochaine étape, le fabricant situé hors UE désignera le mandataire pendant le processus d'inscription. Suite à cela, le mandataire vérifiera ce processus d'inscription. Les groupes génériques de dispositifs médicaux ainsi que les tâches associées pour lesquels le mandataire a été désigné devront également être listés et mis en ligne par le fabricant, et vérifiés par le mandataire comme indiqué dans l'article 12 de l'IVDR.

Ensuite, un autre acteur important est le sponsor, ou promoteur, qui est responsable des études cliniques. N'étant pas défini comme opérateur économique, il sera assigné d'un ID et non d'un SRN. Il s'agit d'une simple formalité car en pratique il n'existe aucune différence entre l'ID et le SRN. Par ailleurs, un sponsor basé hors UE devra désigner un représentant légal qui lui sera basé

dans l'UE afin de le parrainer. Le sponsor peut autoriser son représentant légal à accéder à Eudamed au travers de son identifiant ou ID. Cependant, il ne s'agit pas d'une obligation légale.

L'importateur quant à lui, doit demander un Numéro d'Enregistrement Unique ou SRN. Cette inscription ne nécessite pas la validation par d'autres opérateurs économiques. Ensuite, l'importateur s'associe au(x) fabricant(s) concerné(s), mais ce(s) dernier(s) n'a (ont) pas besoin de confirmer ce lien. Cependant, le fabricant et le mandataire seront informés de la création ou de la cessation d'un tel lien par l'importateur. Cela permettra la mise en place d'importations parallèles tout en permettant au fabricant d'être informé de l'implication des autres parties quant à la mise sur le marché des dispositifs.

Enfin, parmi les acteurs essentiels, on retrouve les distributeurs. Ils n'ont pas besoin de SRN et ne saisiront pas de données dans Eudamed. Ils auront accès au site public d'Eudamed afin de vérifier les données pertinentes des dispositifs qu'ils distribuent.

Une fois les acteurs enregistrés sur Eudamed, ils devront confirmer leurs données un an après la date d'enregistrement. Ensuite, ils seront dans l'obligation d'effectuer cette confirmation tous les deux ans. De cette manière, Eudamed pourra être maintenue à jour et contiendra des données précises. La plupart des informations concernant les acteurs seront accessibles au public.

3.6.2.2. *Le module « Dispositif »*

L'annexe VI de l'IVDR précisent à quel point le module « Dispositif » ou UDI est important. Pour rappel, UDI signifiant « Unique Device Identifier » soit « Identifiant Unique du Dispositif », comprend deux variantes. La première est l'UDI-DI (Device Identity) qui est lié à un dispositif spécifique dans une présentation particulière de ce même dispositif. Par exemple, il différera selon la quantité de dispositifs inclus dans un même conditionnement secondaire ou selon la ou les langue(s) utilisée(s) sur l'étiquette et dans la notice d'utilisation.

La seconde variante est l'UDI-PI (Production Identifier) qui quant à lui identifie un lot spécifique ou un numéro de série de produits qui ont été fabriqués en utilisant le même lot de production de matières premières ou de composants. Cet identifiant est essentiel pour permettre la caractérisation d'un lot spécifique de produits affectés par une erreur de production. Afin de gérer au mieux l'UDI-PI, le fabricant doit sélectionner et contrôler ses fournisseurs car tous les dispositifs portant le même UDI-PI se doivent d'être identiques en regard de leurs matières premières et de leurs composants.

Faute de quoi, l'UDI-PI ne ferait pas référence à un lot homogène. Ainsi, le fabricant effectuera une demande d'UDI auprès d'une entité émettrice d'UDI et l'attribuera à un dispositif spécifique. En effet, la Commission Européenne désigne les entités émettrices par le biais d'actes d'exécution. Eudamed comprend des modules spécifiques aux dispositifs, avec notamment des éléments de données fondamentales afin d'identifier un produit. Il s'agit du « Basic UDI-DI », identifié comme tel sur Eudamed. D'ailleurs, tous les autres UDI-DI liés à ce même produit doivent être lié au même Basic UDI-DI dans la banque de données européenne des dispositifs médicaux. En effet, le but ultime de tous ces UDI-DI est de permettre une identification sans ambiguïté des dispositifs tout en conservant un niveau élevé de granularité. L'objectif est d'étiqueter un dispositif par un seul et même UDI-DI et ce à l'échelle internationale. Cet UDI-DI peut faire référence à un ensemble de données différentes sur différents marchés et cela ne devrait pas constituer un problème. Néanmoins, on peut s'attendre à quelques écueils. Par exemple, la langue utilisée dans l'UDI n'est pas pertinente pour la FDA, cependant l'Europe doit tenir compte des 24 langues différentes que comprend son territoire. D'ailleurs, certains fabricants limitent la langue de leur étiquette à une langue spécifique ou groupe linguistique.

Enfin, ce module est également l'endroit où le fabricant relie le dispositif à son ou ses certificats en vigueur. Aussi, il répertoriera l'état des dispositifs dans ce module. Afin de faciliter la bonne compréhension de la spécificité du dispositif et la recherche dans Eudamed, une nomenclature internationale constituée des codes produits sera bientôt disponible gratuitement. Cette nomenclature n'a pas encore été établie.

3.6.2.3. *Le module « Certification et Organisme Notifié »*

Ce module contient des données sur les Organismes Notifiés, tels que des informations sur leurs experts désignés. A côté de cela, il existe plusieurs processus gérés par les ON qui sont connectés à Eudamed. Le plus important d'entre eux se rapporte à la question du marquage CE comprenant ainsi le refus, la restriction, la suspension ou le retrait d'un certificat. Dans le cadre de ce processus, l'Organisme Notifié vérifie les liens entre le dispositif et son certificat, établis par le fabricant. Si un fabricant retire sa demande avant la décision de l'ON, les autres organismes certificateurs seront informés en créant un lien supplémentaire vers les données du fabricant.

La procédure d'évaluation de la conformité clinique doit être enregistrée sur Eudamed comme stipulé dans l'article 55 du règlement 2017/746 pour les DMDIV. De cette manière, les progrès ainsi que les résultats seront visibles par la Commission Européenne, les Autorités Compétentes et les Organismes Notifiés. Dans le cas où la procédure d'évaluation de la conformité clinique est requise, l'ON mettra en ligne sur Eudamed un rapport d'évaluation clinique.

Suite à la soumission par le fabricant de l'ébauche du résumé des performances cliniques et de sécurité à l'ON (partie intégrante de la revue de la documentation technique), ce dernier l'examinera et publiera son avis dans Eudamed. Les résultats seront d'ailleurs publiquement disponibles.

3.6.2.4. *Le module « Investigations cliniques »*

Cette partie inclut la gestion des données cliniques provenant des investigations cliniques ainsi que des études de performance pour les dispositifs de diagnostic *in vitro*. L'acteur principal de ce module est le promoteur.

C'est au promoteur, également nommé sponsor, que revient la responsabilité de :

- Renseigner les demandes et les notifications d'études ainsi que les données pertinentes associées ;
- Mettre à jour les données sur les études, y compris les modifications substantielles ;
- Informer les États Membres de la fin d'une étude (même prématurée) ;
- Signaler les événements indésirables liés à une étude ;
- Soumettre le rapport final de l'étude.

Les données seront principalement des données récapitulatives numériques soit entrées par une liste déroulante, soit en cochant des cases. Il s'agit principalement d'un outil administratif dont les propositions ne sont pas destinées à un examen approfondi.

Les autorités compétentes pourront également soumettre des données sur les études susmentionnées qui concerneront principalement l'état d'avancement des études et tout changement significatif intervenant dans la progression d'une étude, tel qu'une interruption prématurée. L'un des principaux défis de ce module est qu'il implique un processus géré par

plusieurs acteurs. En effet, le promoteur et toute autorité compétente impliquée peuvent apporter des changements significatifs au statut d'une étude.

3.6.2.5. *Vigilance et surveillance du marché*

Comparativement au module « Investigations Cliniques », la partie « Vigilance » intègre plusieurs acteurs qui collaborent ensemble. Ce module est le plus compliqué à gérer car les conséquences d'une erreur ou d'une incompréhension peuvent être graves.

Dans un premier temps, le fabricant doit mettre en ligne les rapports d'incident. Ceux-ci seront probablement suivis par des rapports de suivi et/ou d'un rapport final. Le rôle du mandataire, représentant les fabricants non Européens, est limité dans ce contexte. Selon la version actuelle d'élaboration des spécifications fonctionnelles, le mandataire ne peut mettre en ligne des rapports d'incidents uniquement s'il est autorisé à utiliser son SRN, qui est le numéro d'enregistrement unique (« Single Registration Number »). D'ailleurs, les fabricants de petites et moyennes entreprises s'appuient souvent sur leur mandataire dans la gestion des rapports d'incidents car ce dernier justifie de plus d'expérience. Ce point est en cours de discussion et pourrait entraîner un changement dans les spécifications fonctionnelles.

Eudamed prend également en charge un processus dans lequel un rapport d'incident peut entraîner un FSCA, il s'agit d'un formulaire de retrait ou autres mesures de sécurité (« Field Safety Corrective Action »). Il est important de noter qu'il est possible de reporter un FSCA sans incident préalable si ce-dernier résulte d'un incident ayant eu lieu dans un pays tiers.

En effet, Eudamed a un rôle clé dans la diffusion des rapports FSCA à tous les États Membres impliqués ainsi que du FSN (« Field Safety Notice »), il s'agit d'un avis relatif à la sécurité. Ce dernier sera accessible au public. Le FSCA ou formulaire de retrait ou autres mesures de sécurité contiendra quelques champs typiques d'Eudamed tels que le SRN du fabricant, les UDI-DI et UDI-PI du ou des dispositifs concernés. Il s'agira d'un formulaire PDF interactif, comprenant les champs requis dans Eudamed. Pour les groupes homogènes d'incidents reportables ayant une cause identifiée ou un FSCA implémenté, il sera possible de générer des rapports de synthèse périodique (PSUR) comme l'indique l'article 87.9 du nouveau règlement 2017/746. Néanmoins, cela sera possible uniquement via l'accord des autorités compétentes concernées.

La surveillance post-commercialisation ou PMS (« Post-Market Surveillance) implique le suivi des tendances. Effectivement, les fabricants peuvent signaler les tendances d'incidents qui ne constituent pas des incidents graves ou à partir desquels des effets secondaires indésirables démontrent une augmentation significative en termes de fréquence ou de gravité. Ces rapports de tendance doivent être mis en ligne et seront mis à la disposition des autorités compétentes ainsi que des organismes notifiés concernés. L'autorité compétente peut d'ailleurs ajouter ses propres commentaires au rapport, alors que pour l'organisme notifié ces rapports restent à titre informatifs.

Une partie d'Eudamed sera mise en place afin de faciliter la coordination et la coopération entre les États membres (article 87 de l'IVDR). Ce module permettra aux États membres de télécharger leurs résumés des résultats de la surveillance du marché ainsi que les rapports d'inspection réalisés chez les opérateurs économiques, les rapports sur les dispositifs présentant un risque inacceptable, les informations relatives à la non-conformité des produits, des informations relatives aux mesures de protection de la santé, et enfin l'examen de leurs propres activités de surveillance du marché.

Toutes ces informations seront presque entièrement conservées par les autorités compétentes et la Commission Européenne. Les organismes notifiés auront également accès aux informations concernant les certifications des dispositifs pour lesquels ils sont impliqués. Les rapports résumés que les États membres ont besoin de créer en regard des activités de surveillance du marché seront publiquement disponibles. Ce module fournira des informations sur les organisations ainsi que les dispositifs des autres États membres aux Autorités Compétentes.

3.6.3. *Le site public*

Une partie d'Eudamed sera accessible au public. Le règlement définit clairement qui considérer comme « public » dans certains cas. Néanmoins, le statut « public » est encore en cours de détermination pour certains aspects.

Les éléments suivants seront publiquement disponibles dès le lancement d'Eudamed ou à partir du moment où ils seront mis en ligne dans la base de données :

- Identités des Opérateurs Économiques ainsi que les promoteurs, identifiés par leurs SRNs,
- (Basic) UDI-DIs et l'ensemble des données des dispositifs,
- Nomenclature des codes des dispositifs médicaux et leurs descriptions,

- Liste des organismes notifiés désignés sous IVDR (la Commission Européenne se chargera de mettre à jour cette information),
- Certificats de marquage CE délivrés et refusés,
- Résumés de sécurité et performance clinique,
- Demandes et notifications des investigations cliniques ou des études de performance,
- Rapport des évènements indésirables et dispositifs défectueux,
- Résumés des investigations cliniques ou des études de performance avant mise sur le marché des dispositifs, ou dans l'année qui suit leurs soumissions sur Eudamed,
- FSCAs et/ou FSN
- Rapports résumés des activités de surveillance du marché des États membres,
- Résultats de recherche

Quant aux éléments suivants, ils devraient être disponibles au public à court terme. Les données non rendues publiques au moment de leurs soumissions sur Eudamed resteront confidentielles. Les informations qui seront ainsi rendu public dans les prochaines versions d'Eudamed sont :

- Rapports d'incidents graves
- Les stades précoces des FSCAs

À l'évidence, les données personnelles et certaines informations concernant la propriété intellectuelle ne seront guère rendus publiques, même si elles font parties d'enregistrements accessibles au public comme le stipule l'article 103 de l'IVDR, relatif à la protection des données. En effet, Eudamed doit se conformer au Règlement Général sur la Protection des Données (EU) 2016/679, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

3.6.4. *La soumission des données*

3.6.4.1. *Téléchargement manuel*

Eudamed prendra en charge la saisie manuelle des données (37). Les utilisateurs pourront se connecter au système grâce à leur identifiant fourni par leur LUA (« Local User Administrator »). Ils pourront saisir des données et joindre des documents à certains ensembles de données. Les utilisateurs avec le statut « révision » pourront revoir la version préliminaire et la commenter. Ensuite, les utilisateurs avec le statut « auteur » pourront soumettre ces données afin qu'elles soient définitivement enregistrées sur Eudamed.

En outre, les utilisateurs peuvent également effectuer des recherches sur Eudamed et télécharger des informations. Selon son rôle, l'utilisateur pourra télécharger des fichiers volumineux, alors que le public ne pourra pas télécharger de grandes quantités de données depuis Eudamed.

3.6.4.2. *Téléchargement « Machine-to-machine »*

La Commission Européenne, les autorités compétentes et les organismes notifiés doivent effectuer de nombreux téléchargements. D'ailleurs, de nombreux fabricants pourraient exiger une communication « machine-to-machine ». L'IVDR exige des mises à jour fréquentes des données, bien que la cohérence des données soit plus difficile à maintenir à travers les soumissions manuelles. Par conséquent, ces organismes auront besoin de leurs propres bases de données pour leurs processus. Ces bases de données doivent avoir des capacités d'interfaçage avec Eudamed. Les fabricants devraient approvisionner ces interfaces à partir des bases de données de développeurs, étant donné que la Commission Européenne ne développera pas une telle technologie.

La synchronisation d'Eudamed pose un certain problème. Cela affectera la vitesse à laquelle les conséquences des données téléchargées seront mises à jour dans d'autres parties d'Eudamed. C'est particulièrement important en cas de vigilance urgente. A cet égard, une capacité de traitement en temps quasi-réel est largement recommandée.

3.6.5. *Les limites d'Eudamed en 2020*

Eudamed sera disponible dans les 24 langues des pays de l'Union Européenne. En pratique, cela signifie qu'un utilisateur (acteur, représentant ou membre du public) peut choisir une langue dans

l'écran d'accueil. Ainsi, l'interface utilisateur et les écrans d'aide apparaîtront dans la langue choisie. Il en va de même pour les cases à cocher et les menus déroulants. D'ailleurs, l'utilisation de texte libre sera limitée autant que possible mais ne pourra être totalement exclue. La Commission Européenne examine actuellement des outils de traduction automatique utilisant notamment l'intelligence artificielle.

De même, il y aura un environnement de test où les utilisateurs pourront tester leurs procédures et former le personnel. Cet environnement comprendra une interface identique à Eudamed, sauf que les données ne seront pas conservées sur la durée et l'utilisateur pourra facilement corriger les erreurs et supprimer les enregistrements suite au test. À savoir, une fonction d'aide complète sera fournie à la fois dans l'environnement test et dans Eudamed. L'environnement test sera probablement disponible avant la mise en ligne d'Eudamed.

D'autres marchés de DMDIV évoluant hors UE pourraient également être intéressés par l'utilisation d'Eudamed et tout particulièrement les marchés s'appuyant sur les dispositifs marqués CE (37). En effet, ils pourraient tirer parti de l'expérience acquise du marché européen concernant les activités de surveillance du marché. Ainsi, la Commission Européenne a indiqué que d'autres marchés pourraient rejoindre Eudamed. Cependant, sur la base du principe de réciprocité, les informations devraient aller dans les deux sens. De plus, ces marchés devraient prendre part au système du Forum International des Régulateurs de Dispositifs Médicaux (IMDRF). Les membres de l'IMDRF auront un accès prioritaire à Eudamed.

Enfin, Eudamed n'a pas été rendue disponible à la date prévue de mise en ligne soit en Mars 2020 (38). En effet, la Commission a reporté l'implémentation d'Eudamed à Mars 2022. Ce délai ne remet pas en cause les exigences préétablies. Néanmoins, il permet aux fabricants d'avoir plus de temps pour se préparer au mieux dans la collecte des données concernant leurs dispositifs et qui devront être renseignés sur Eudamed.

Partie II : La mise en place de la Surveillance Post Commercialisation (PMS)

4. Le nouveau règlement et le PMS : généralités

4.1. Quelques définitions

4.1.1. *Le Post Market Surveillance*

L'article 63 de l'IVDR définit le PMS comme toutes les activités menées par les fabricants en coopération avec d'autres opérateurs économiques pour élaborer et tenir à jour une procédure systématique afin de recueillir et examiner l'expérience acquise de leurs dispositifs mis sur le marché, mis à disposition ou en service (3). Le PMS a pour objectif d'identifier les potentiels besoins afin d'appliquer immédiatement les actions correctives ou préventives nécessaires. Cette activité est sous la responsabilité du fabricant. De plus, le PMS s'assure que le dispositif continue à être compatible avec l'état de l'art, qui correspond à un état de connaissances donné à un moment donné.

Afin de mieux visualiser et comprendre la place de l'état de l'art au cours du temps, la figure suivante illustre plusieurs zones dont celle de l'état de l'art (40) :

- La zone critique ou « *critical area* » qui correspond à l'aire dans laquelle le fabricant ne souhaite pas se retrouver car cela signifierait qu'il est très en retard sur les avancées scientifiques, que ses processus sont tout à fait obsolètes en regard de l'actualité par exemple.
- La « *warning zone* » peut représenter la période transitoire pendant laquelle le fabricant met à jour ses processus afin de s'aligner avec l'état de l'art.
- Les zones « *marketing edge* », qu'on peut traduire par « avantage commercial », et « *top performers* », par « haute performance », sont au-delà de l'état de l'art et traduisent une avance considérable sur ce-dernier. Elles ne sont pas représentatives de la majorité des fabricants.
- L'état de l'art correspond ainsi à la zone dans laquelle les fabricants devraient se trouver. Elle signifie que ces-derniers maintiennent leurs processus en regard de l'environnement actuel caractérisé par exemple par les avancées scientifiques, les innovations, les résultats récents de nombreuses études, etc. L'état de l'art permet de dire qu'un fabricant tend à améliorer constamment les performances ainsi que la sécurité de ses produits en fonction

des connaissances actuelles. Il s'agit également d'une question d'éthique. Les produits mis sur le marché sont comparables et seront prêts à être optimisés, améliorés en cas de nouveaux éléments qui apporteraient un plus dans la balance bénéfice-risque.

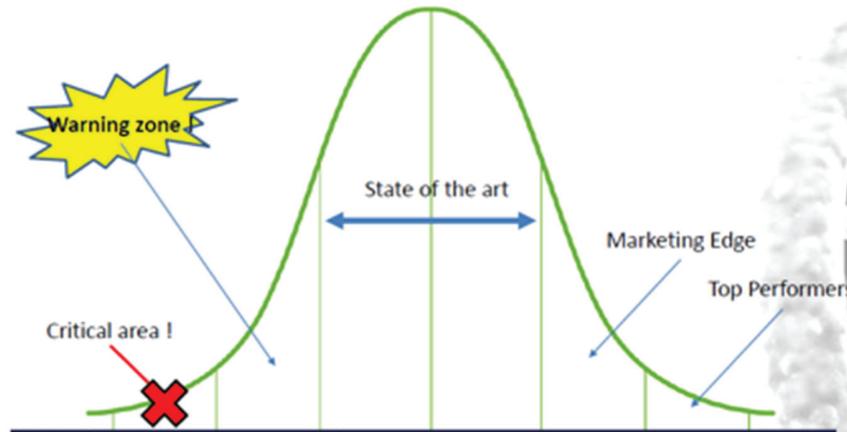


Figure 11 Schéma illustrant la place de l'état de l'art (QARAD)

4.1.2. *La vigilance*

Elle n'a pas de définition précise dans le nouveau règlement. En revanche, elle constitue une section complète de l'article 82 à l'article 87. Elle caractérise la marche à suivre en cas de survenue d'un problème quelconque en répondant à la question suivante : « Comment dois-je reporter le problème aux autorités et aux clients ? ». Ainsi, la vigilance correspond au report d'incidents graves et des mesures correctives de sécurité (36).

Eudamed sera l'outil de communication de référence une fois qu'il sera disponible. En effet, le fabricant est responsable de la notification des incidents et mesures correctives de sécurité, de l'enquête ainsi que de l'analyse de ces-dernières (37). Des délais impartis de notification ont été réduits en comparaison à ceux stipulés dans l'ancienne directive. Il s'agit d'un délai maximal, les incidents devront être reportés dès que possible suite à l'enquête.

Tableau 6 Comparaison des délais de notification d'incidents : IVDD vs IVDR (QARAD)

Incidents	IVDD (98/79/EC)	IVDR (EU 2017/746)
-----------	-----------------	--------------------

Menace grave pour la santé publique	2 jours	2 jours
Mort ou détérioration grave non anticipée de la santé	10 jours	10 jours
Tous autres incidents	30 jours	15 jours

Les trois questions suivantes permettent de déterminer les critères à remplir afin de reporter un incident :

1. *Quel est le problème ?* : Mauvaise fonction ou détérioration de la performance du dispositif (par ex. la stabilité) ; faux positif ou faux négatif (en contradiction avec les performances revendiquées) ; effets indésirables non anticipés ; interactions avec d'autres produits ou substances ; thérapie inappropriée ; étiquetage non précis ou incomplet (IFU, document promotionnel, etc.)
2. *Quel est le lien avec le dispositif ?* : Après l'analyse, il faut établir le lien (supposé) avec le dispositif.
3. *Quelle est la gravité du problème ?* : Mort du patient ou mort de l'utilisateur ; mort d'une autre personne ; sévère détérioration de la santé ; etc.

4.1.3. *La surveillance du marché*

Selon l'article 64 de l'IVDR, il s'agit de l'ensemble des activités réalisées et des mesures prises par les pouvoirs publics pour vérifier et garantir que les dispositifs sont conformes aux exigences de la législation d'harmonisation de l'Union applicable et ne compromettent pas la santé, la sécurité ni tout autre aspect de la protection de l'intérêt public.

La surveillance du marché n'est pas directement sous la responsabilité des fabricants mais celle de l'autorité compétente soit de l'ANSM en France. Néanmoins, les fabricants seront impactés par les études de performance effectuées par les autorités et devront se préparer à faciliter l'élaboration de telles études requises par les autorités (« qui fait quoi ? » ; « comment ? » ; etc.).

4.2. Les éléments du PMS

Les éléments du PMS sont divers. Nous distinguons trois types d'éléments selon leur accessibilité et/ou leur disponibilité. Les éléments de base facilement accessibles sont les réclamations et les incidents. Ensuite, les éléments moyennement accessibles et disponibles regroupent les discussions clients et les rapports des services, la littérature scientifique ainsi que les actions et informations des concurrents. Enfin les éléments clés et difficilement accessibles sont représentés par les enquêtes de satisfaction clients et les Post-Market Performance Follow-up. Cette hiérarchie est représentée par la pyramide ci-dessous (40).

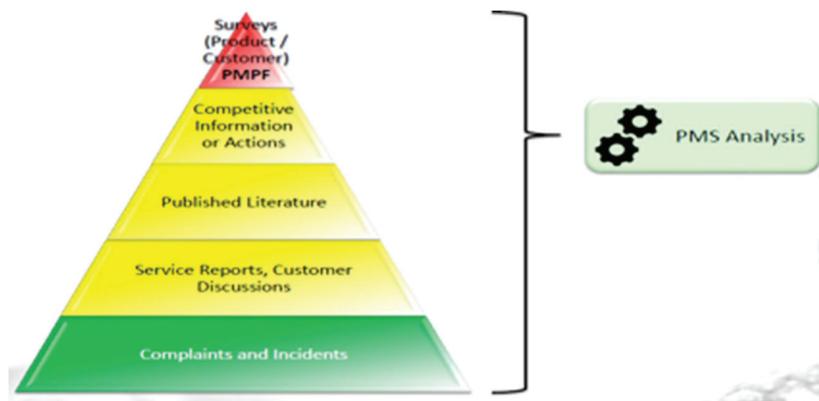


Figure 12 Pyramide des données du PMS (QARAD)

De plus, nous scindons le PMS en deux catégories : PMS Proactif et PMS Réactif. Le PMS réactif est l'approche la plus courante. Il regroupe plusieurs activités, entre autres, les réclamations clients et les données de management du risque. Il est établi à travers la mise en place d'un système de surveillance post commercialisation. Néanmoins, un système de PMS deviendra robuste si on ajoute à ce système le volet proactif afin d'assurer la qualité des produits. Les mesures proactives incluent entre autres, la revue de la littérature, les formulaires de retours d'expériences, les études cliniques. Concernant cet aspect du PMS, le niveau et le type d'activité dépendent du risque du produit.

4.3. Élaboration du PMS

La mise en place du PMS est un processus complexe que nous aborderons plus en détails dans la partie qui suit (40). Dans un premier temps, il faut établir un plan robuste qui définit les nombreuses données d'entrée essentielles à collecter et organiser.

Dans un second temps, la rédaction d'un rapport selon la classe du produit permet de réunir les données pratiques et de tirer des conclusions fiables sur la sécurité et les performances des produits. Nous verrons ce que contiendra ce rapport et l'importance de la nouvelle classification dans sa rédaction. De plus, nous évoquerons l'importance du PSUR, très lié à la base de données électronique des dispositifs médicaux, EUDAMED. En outre, une nouvelle activité apparaît dans le nouveau règlement, il s'agit du PMPF ou « Post Market Performance Follow-up », qui on le verra s'intègre complètement au PMS et permettra notamment de suivre les performances des produits déjà marqués CE.

Dans un troisième temps, nous détaillerons le contenu du rapport de PMS et a fortiori du PSUR. En effet, ces-derniers sont caractérisés par deux types de données entrantes : les données réactives - qui sont déjà établies, disponibles et donc directement récupérées pour les intégrer au rapport, et les données proactives - qui sont générées à l'initiative du fabricant.

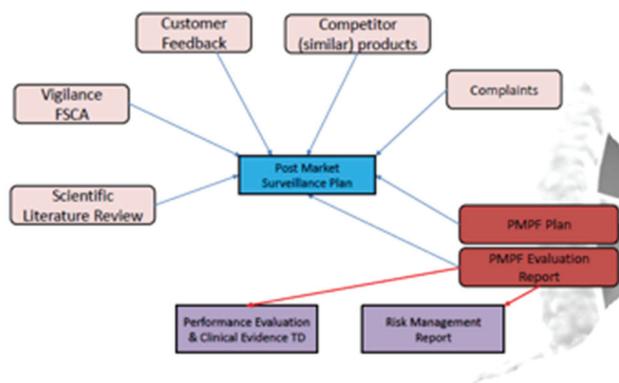


Figure 13 Flow-chart du PMS (QARAD)

5. Cas pratique de la mise en place du PMS chez Immunotech, Beckman Coulter

Dans le cadre de la sixième année de Pharmacie et du mastère spécialisé Affaires techniques et réglementaires des dispositifs médicaux proposé par Polytech Lyon, j'ai effectué un apprentissage au sein du service Qualité et Affaires Réglementaires chez Immunotech, Beckman Coulter. La société, basée à Marseille, est spécialisée dans les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro*, et est l'un des leaders internationaux sur le marché. Ma mission principale a été notamment de mettre en place le processus de surveillance post commercialisation ou Post-Market Surveillance selon le nouveau règlement (EU) 2017/746.

La mise en place du processus de PMS se doit d'être rigoureusement établie et déterminée. Il regroupe de nombreuses informations provenant de nombreux services. Aussi, il requiert l'élaboration de nombreux éléments tels qu'un plan, des rapports, un suivi annuel selon les produits, etc. Toutes ces activités associées à ce processus clé ainsi que les problématiques actuelles et intéressantes, en regard de ma formation en affaires réglementaires, m'ont immédiatement motivées à entreprendre ce projet de thèse.

5.1. Immunotech, Beckman Coulter Inc.

5.1.1. *Historique*

Immunotech, fondé en 1982, développe des applications diagnostiques d'anticorps monoclonaux à travers des activités de cytométrie en flux, qui aujourd'hui constituent le pôle d'activité Life Sciences chez Beckman Coulter Inc., ainsi que des activités d'immuno-essais manuels. L'entreprise débute la commercialisation des produits en 1984 (41). La société est installée près des laboratoires de la faculté de Luminy ainsi que d'autres centres hospitaliers et de recherche importants en regard de son activité tels que l'Institut Paoli Calmettes et le CNRS Joseph Aiguier. En 1986, Immunotech Marseille fait l'acquisition d'Immunotech Prague. Plusieurs filiales voient le jour la même année, dans la distribution en Allemagne et au Maroc. En 1995, Coulter achète Immunotech pour fusionner avec Beckman en 1997. La société Beckman Coulter est née, et joue

un rôle de leader à l'échelle mondiale dans la cytométrie et l'instrumentation pour l'analyse cellulaire.

5.1.2. *Beckman et Coulter : des inventeurs entrepreneurs*

Beckman Coulter naît en 1997 suite à la fusion des deux entités, Beckman et Coulter (42). L'histoire débute en 1935 avec la création de *Beckman Instruments* par le Dr Arnold O. Beckman. Il bouleverse le marché des laboratoires en commercialisant le premier pH-mètre au monde. À côté de cela, les frères Wallace et Joseph Coulter fondent en 1958 *Coulter Corporation*, spécialisée dans l'instrumentation. Le produit phare de Coulter est une méthode électronique automatisée de comptage et d'analyse des cellules sanguines.

La société, résultat de la fusion entre Beckman et Coulter, s'est démarquée au fil des années grâce à son potentiel d'innovation. Elle connaît aujourd'hui un rayonnement à l'international dans le domaine du diagnostic clinique.

En 2011, Danaher acquiert Beckman Coulter et divise cette dernière en deux entités, Diagnostics (Brea, Californie) et Life Sciences (Indianapolis, Indiana). La figure ci-dessous schématise le portfolio des nombreuses sociétés acquises par Danaher. Ce dernier réunit plusieurs sociétés innovantes en sciences et technologies qui se focalisent sur l'environnement, la dentisterie, le diagnostic, etc.



Figure 14 Portfolio Danaher (Beckman Coulter)

5.1.3. *Le site de Marseille*

Beckman Coulter Marseille, ou Immunotech, réunit plus de 200 employés autour de ses nombreuses activités et différents services essentiels à la production de produits performants et conformes aux réglementations internationales : de la R&D au Marketing, en passant par les affaires réglementaire ou la production. Par ailleurs, le site de Marseille interagit avec de nombreux sites Beckman à l'échelle mondiale comme l'illustre la figure ci-dessous (41). En effet, le siège social de la société est à Brea. Aussi, les sites BEC à l'étranger ont plus ou moins les mêmes services et activités.



Figure 15 Interactions majeures du site de Marseille et des sites BEC internationaux (Beckman Coulter)

5.1.4. *Les pôles d'activités*

Les activités du site se divisent en deux catégories : Diagnostics (Dx) et Life Sciences (LS) (41).

La première, *Diagnostics (Dx)*, concerne le développement et la production d'immuno-essais permettant de détecter et de quantifier les molécules des fluides biologiques tels que les marqueurs tumoraux (leucémie : CD19), les hormones, etc.

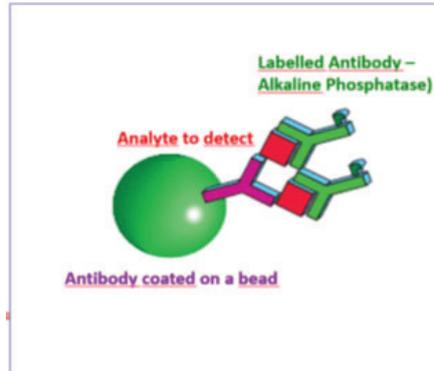


Figure 16 Schéma d'un anticorps conjugué (Immunotech)

La seconde, *Life Sciences (LS)*, se focalise sur le développement et la production de réactifs de cytométrie en flux qui permettent quant à eux de détecter et quantifier les cellules dans les fluides biologiques tels que les antigènes présents sur ces-dernières.

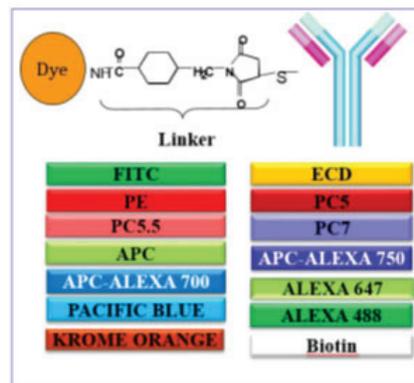


Figure 17 Schéma d'un anticorps conjugué à un fluorochrome (Immunotech)

5.1.5. Quelques mots sur la cytométrie en flux

La cytométrie en flux est une technique permettant de faire défiler des particules, molécules ou cellules à grande vitesse dans le faisceau d'un laser, en les comptant et en les caractérisant. Au préalable, chaque cellule est marquée par des anticorps fluorescents. Chaque anticorps est spécifique d'un type de cellule à identifier dans l'échantillon sanguin. C'est la lumière réémise (par diffusion ou fluorescence) qui permet de classer la population suivant plusieurs critères et de les trier (43).

La cytométrie en flux est définie comme l'étude précise des particules isolées ou de cellules, bactéries, etc. (vivantes ou mortes) entraînées par un flux liquide ou gazeux. C'est une technique

de caractérisation individuelle, quantitative et qualitative de particules en suspension dans un liquide.

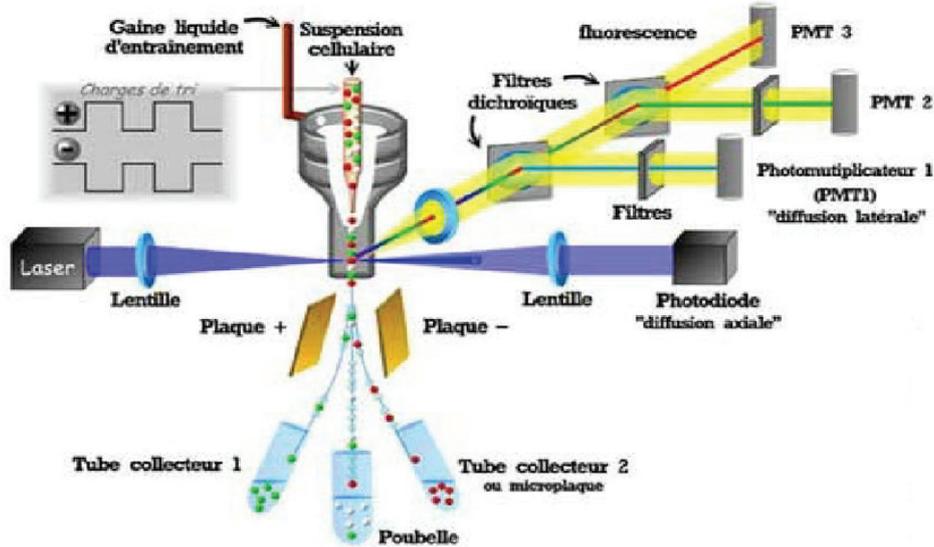


Figure 18 Représentation schématique d'un cytomètre en flux (d'après SPENCER BROWN ISV)

Cette technique permet de mesurer les paramètres de cellules dans un flux, c'est-à-dire d'examiner une à une les particules d'une suspension cellulaire et d'en déterminer certaines.

De plus, cette technologie utilise des anticorps fluorescents dirigés contre des molécules. Plusieurs paramètres entrent en jeu :

- La suspension cellulaire : sang, moelle, lignées cellulaires,
- Les réactifs : les anticorps fluorescents,
- L'équipement : le cytomètre et le logiciel d'analyse.

Immunotech a pour but d'apporter à la communauté médicale les outils précis et variés afin que les analyses soient rapides et fiables. Cela passe par deux technologies à maîtriser et à améliorer :

- 1) La génération des anticorps conjugués à des fluorochromes à travers la mise en place d'une méthodologie de conjugaison, d'analyse de la fluorescence et de caractérisation des fluorochromes ;
- 2) Le marquage des cellules et des réactifs de lyse par la préparation des suspensions cellulaires, du marquage extracellulaires et d'épitopes intracellulaires.

5.2. Exemple d'un marqueur de la septicémie : le CD64

5.2.1. Généralités

5.2.1.1. Le plan de PMS

Le processus de PMS doit se baser sur un Plan. Il est établi selon les exigences énoncées dans la section 1 de l'annexe III du nouveau règlement UE 2017/746. Le Plan de PMS répertorie et utilise les informations venant des éléments suivants :

- Les incidents graves, les actions correctives,
- Les enregistrements liés aux incidents non sérieux et les données sur des effets indésirables,
- Les rapports de tendance,
- Retours d'expériences et réclamations reportés par les utilisateurs, distributeurs et importateurs,
- Informations disponibles publiquement concernant les dispositifs médicaux similaires.

Le plan doit couvrir de nombreux aspects, notamment (40):

- Constituer un processus systématique et proactif de collecte d'informations ;
- Caractériser correctement les performances des dispositifs et permettre de les comparer à des produits similaires disponibles sur le marché ;
- Définir des méthodes d'évaluation de collecte de données appropriées et efficaces ;
- Mettre en place des indicateurs et des valeurs seuils appropriés qui seront utilisés dans l'évaluation en continue de l'analyse du rapport bénéfice risque ainsi que de la gestion de risques ;
- Établir des méthodes et outils appropriés et efficaces afin d'investiguer sur les réclamations et analyser les expériences relatives au marché collectées à ce sujet ;
- Implémenter des protocoles et méthodes afin de gérer les événements sujets à des rapports de tendance, incluant les méthodes et protocoles permettant d'établir une augmentation statistiquement significative de la fréquence ou de la sévérité des incidents ;
- Référencer les procédures des fabricants qui permettent de répondre aux obligations les concernant quant à la surveillance post commercialisation ;
- Mettre en place des procédures systématiques afin d'identifier et initier les mesures appropriées et notamment des actions correctives ;

- Caractériser des outils efficaces d'identification des dispositifs pour lesquels des actions correctives peuvent être nécessaires ;
- Établir un plan de PMPF ou justifier les raisons pour lesquelles ce dernier n'est pas applicable.

5.2.1.2. *Le rapport de PMS et le PSUR*

Le rapport de PMS est obligatoire pour toutes les classes de produits quelle que soit sa classe (A, B, C ou D). Il s'agit du résumé des résultats et des conclusions des analyses des données de post Market surveillance établies dans le plan de PMS. Le rapport doit être rendu disponible sur demande des organismes notifiés et de l'autorité compétente. Il fait partie intégrante du dossier technique (3).

À ce rapport s'ajoute un second rapport qui concerne exclusivement les dispositifs de classes C et D que nous appellons le PSUR ou « Periodic Safety Update Report » (12). Il répertorie les mêmes informations listées dans le rapport de PMS auxquelles s'ajoutent trois éléments importants :

- 1) Les conclusions de la détermination du rapport bénéfice-risque,
- 2) Les résultats du PMPF,
- 3) Le volume des ventes du dispositif et si possible la fréquence d'usage du dispositif.

Le PSUR doit être mis à jour annuellement. Pour les classes D, il est transmis à l'organisme notifié chaque année et il sera publié sur EUDAMED en même temps que son évaluation par l'ON. Pour les classes C, il doit être disponible sur demande pour l'organisme notifié et l'autorité compétente. Enfin, le PSUR fait également partie du dossier technique.

Le flow-chart qui suit permet de mieux comprendre dans quelles mesures un rapport de PMS et/ou un PSUR est (ou sont) nécessaire(s). De plus, il permet de rendre compte de la fréquence de mise à jour imposée par l'IVDR.

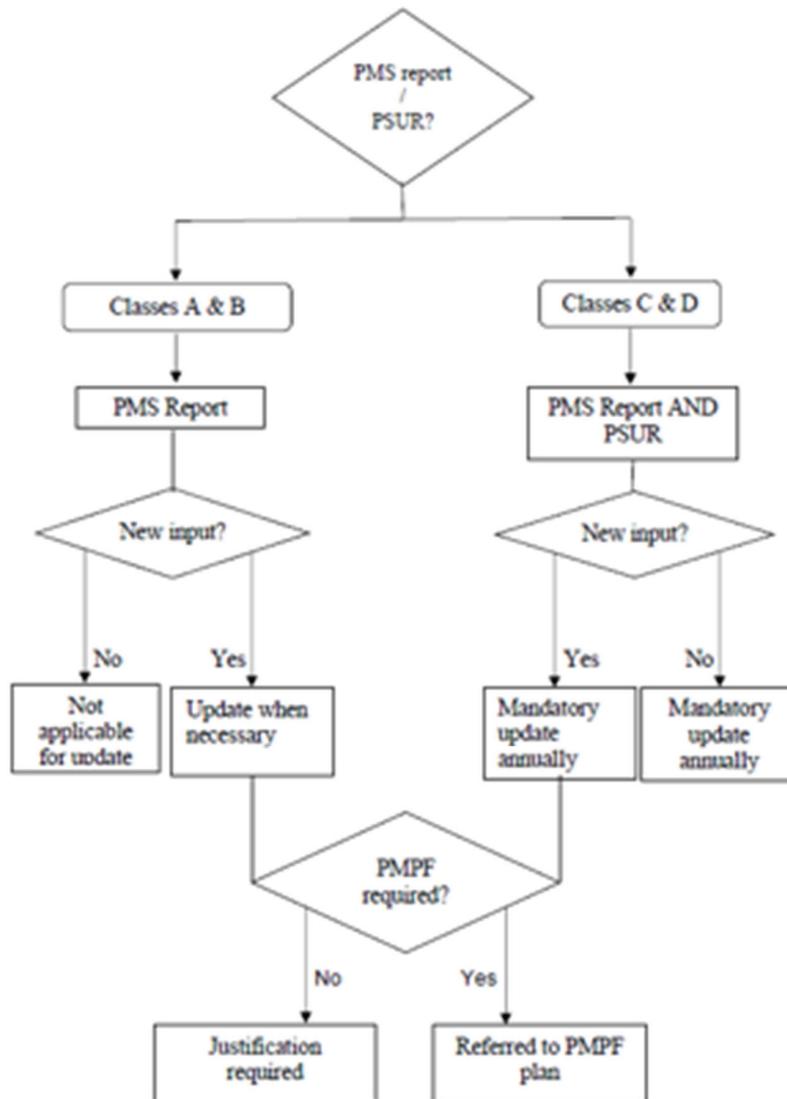


Figure 19 Flow chart récapitulatif : PMS report et/ou PSUR (Immunotech, BEC)

5.2.1.3. Le Post Market Performance Follow-up (PMPF)

Il s'agit d'un processus spécifique complètement intégré au Post Market Surveillance comme le stipule l'article 10 de l'IVDR. Le PMPF est une étude de performance réalisée sur un produit déjà marqué CE dans le but d'approfondir l'évaluation de ce dispositif (44). Cette étude concerne le cadre normal des conditions d'utilisation du produit. (Article 70).

Le PMPF est directement concerné par la partie B de l'Annexe III du nouveau règlement 2017/746. En effet, ce processus apparaît dans le PMS proactif, il s'agit de la partie dont le fabricant prend l'initiative. Nous pouvons l'assimiler à la mise en place d'une continuité des études de performance

après commercialisation afin de soutenir le marquage CE. À noter, les organismes notifiés peuvent exiger de fournir un PMPF comme l'indique clairement le paragraphe 3 de l'article 51 de l'IVDR.

De plus, l'évaluation des performances ainsi que la documentation associée devront être mis à jour tout au long du cycle de vie du dispositif concerné à l'aide des données obtenues à travers l'élaboration par le fabricant du plan de PMPF (paragraphe 6 Article 56).

Les résultats du PMPF doivent être analysés et documentés dans un rapport d'évaluation du PMPF. D'ailleurs, ce dernier permettra la mise à jour du rapport d'évaluation des performances qui fait partie du dossier technique. Néanmoins, si le fabricant estime que la réalisation d'un PMPF n'est pas nécessaire ou appropriée pour un dispositif en particulier, il devra le justifier et le documenter dans le rapport d'évaluation des performances.

Les objectifs du Post Market Performance Follow-up sont les suivants (45):

- Confirmer la sécurité et les performances du dispositif pendant toute sa durée de vie ;
- Identifier les risques auparavant inconnus, les limites liées à la performance et les contre-indications ;
- Identifier et analyser les risques émergents sur la base de preuves factuelles ;
- Garantir l'acceptabilité continue des preuves cliniques et du rapport bénéfice/risque ;
- Identifier les potentiels mauvaises utilisations systématiques.

Comme évoqué plus haut, il est essentiel d'élaborer un plan de PMPF et de le suivre. Ce dernier doit contenir les éléments suivants :

- Les méthodes et procédures générales du PMPF à appliquer, telles que la collecte de l'expérience clinique acquise, les commentaires des utilisateurs, l'examen de la littérature scientifique et d'autres sources de performance ou de données scientifiques ;
- Les méthodes et procédures spécifiques au PMPF à appliquer telles que les essais circulaires et autres activités d'assurance qualité, les études épidémiologiques, l'évaluation des registres de patients ou de maladies, des banques de données génétiques ou des études de performance cliniques après commercialisation ;

- Une justification de l'adéquation des méthodes et procédures visées par les deux points précédents ;
- Une référence aux parties pertinentes du rapport d'évaluation des performances et de la gestion des risques ;
- Les objectifs spécifiques à atteindre par le PMPF ;
- Une évaluation des données de performance relatives aux dispositifs similaires ou équivalents, et à l'état de l'art ;
- Une référence à toutes les spécifications communes pertinentes, normes harmonisées lorsqu'elles sont utilisées par le fabricant, et des conseils pertinents sur le PMPF ;
- Un calendrier détaillé et suffisamment justifié des activités liées au PMPF, telles que l'analyse des données et leurs notifications, qui seront entrepris par le fabricant.

5.2.2. *Le PMS réactif*

5.2.2.1. *Les réclamations clients*

5.2.2.1.1. Quelques définitions : Réclamations, retours clients et logistiques

Une réclamation client ou un retour client (CF) est l'expression d'une insatisfaction, d'une piste d'amélioration adressée à une entreprise, liée à un produit ou un processus, où une réponse est explicitement ou implicitement requise (46). Elles peuvent être de différents types. Le tableau ci-dessous les récapitule.

Tableau 7 Niveaux de CF et définitions (Beckman Coulter Marseille)

Niveau de réclamation/Type de retours clients (CF)	Définitions
Réclamation sécurité niveau 1 <i>Type 1</i>	Tout rapport de blessure, de décès ou d'évènement entraînant une détérioration de la santé dû à un produit du fabricant, ou si la déficience alléguée pourrait potentiellement conduire à la mort, à des blessures ou à une détérioration médicale de la santé d'un patient, d'un opérateur ou d'une autre personne si le défaut relevé devait se reproduire.

Niveau de réclamation/Type de retours clients (CF)	Définitions
	<i>Exemples</i> : Mauvaise interprétation des résultats ; mauvais diagnostic ; hospitalisation ; résultats générés erronés ou incorrects, etc.
Réclamation qualité niveau 2 ou niveau 3 <i>Type 2 ou 3</i>	<p>Tout rapport faisant état d'un défaut présumé d'un produit du fabricant qui n'entraîne pas la mort, des blessures ou une détérioration de la santé d'un patient, d'un opérateur, ou de toute autre personne si le défaut allégué devait se reproduire.</p> <p>Niveau 2 : Ce sont les réclamations qui nécessitent une investigation supplémentaire. Celle-ci peut être : un suivi des clients, une enquête sur les pièces ou échantillons retournés, le problème lié à l'étiquetage, une enquête sur les erreurs d'utilisation, etc.</p> <p>Niveau 3 : Ce sont les réclamations qui ne nécessitent pas d'investigation supplémentaire.</p> <p><i>Exemples</i> : Délais d'obtention des résultats qui n'ont pas entraîné de délais de traitement ou de diagnostic ; défaut de performance ; l'étiquetage contenant des erreurs ou informations manquantes, etc.</p>
Processus opérationnel <i>Type 3</i>	<p>Retour d'expérience fourni par le client qui concerne les services opérationnels ou le support d'activités assurés par le fabricant.</p> <p><i>Exemples</i> : problèmes associés aux processus locaux de ventes, de support d'activités ; problèmes associés au manque de communication réglementaire ; rapidité de réponse aux clients, etc.</p>
Retour d'expérience produit <i>Type 4</i>	<p>Il s'agit d'une suggestion du client concernant les produits du fabricant qui sera récupérée et prise en compte pour des futurs produits ou services ainsi que des futures améliorations quant aux produits déjà existants.</p>

Niveau de réclamation/Type de retours clients (CF)	Définitions
	<i>Exemples</i> : Améliorations du matériel informatique ou des logiciels ; recommandations d'ergonomie ou d'interface utilisateur ; modifications liées au packaging ; étiquetage peu clair pour les clients, etc.
Logistique <i>Type 5</i>	Toute communication écrite, électronique ou orale qui allègue des lacunes ou problèmes liés à l'identité, la qualité, la durabilité, la fiabilité, la sécurité, l'ergonomie l'efficacité ou les performances liés à la logistique. Les problèmes de processus concernent la distribution, le transport, le stockage ou les commandes chez le fabricant. <i>Exemples</i> : délais de livraison ; livraisons dont le conditionnement secondaire est endommagé mais le conditionnement primaire est intact ; erreurs de stockage ; précision des prises de commandes, etc.
Pas de retour client	Un des critères suivants doit être vérifié afin d'affirmer qu'il ne s'agisse pas d'un retour client : 6) La tâche n'était qu'une demande 7) Maintenance préventive de routine sans aucun autre service réalisé 8) Installation de l'instrument sans aucun autre service réalisé 9) Instrument déplacé sans aucun autre service réalisé

5.2.2.1.2. Exigences des retours clients

Chaque déficience alléguée constitue un enregistrement unique dans le système de gestion des réclamations. En effet, cet enregistrement restera unique même si le problème concerne plusieurs patients ou instruments (47).

Exemples :

- Une fuite entraînant des résultats erronés : 1 enregistrement ;

- Une fuite entraînant des résultats erronés et une livraison reçue endommagée : 2 enregistrements ;
- 20 patients affectés par le même réactif : 1 enregistrement ;
- Un changement observé dans le contrôle qualité de plusieurs instruments utilisant le même produit : 1 enregistrement ;
- Un seul échantillon produisant des résultats erronés sur plusieurs instruments : 1 enregistrement.

5.2.2.1.3. Informations et données requises

Il est nécessaire de réunir un certain nombre d'informations afin de pouvoir reporter une réclamation client (47):

- Le nom du produit,
- Le numéro unique d'identification (UDI) (si applicable),
- Le nom du fabricant et ses coordonnées (adresse postale, adresse mail, numéro de téléphone) ainsi que les coordonnées de la personne contact,
- La nature et les détails de l'événement reporté, y compris des pièces jointes pouvant être pertinentes,
- Les informations liées au nombre de patients affectés ainsi que leurs données associées (si applicable),
- La date à laquelle l'événement a été reçu par le fabricant,
- La date à laquelle l'événement s'est produit,
- Le pays d'origine,
- Les informations liées à tout type d'évènement indésirable (mort ou blessure grave).

Le tableau ci-dessous répertorie quelques questions associées aux types de CF (48) (Sécurité, Qualité, Logistique, etc.). À titre d'exemple, l'Annexe 3 répertorie quelques questions liées aux réclamations clients qu'Immunotech, Beckman Coulter utilise dans la gestion de ses CF.

Tableau 8 Types de CF et questions associées (Beckman Coulter Marseille)

<p>Questions pour réclamations liées à la sécurité</p> <p>Résultats erronés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Un des éléments suivants serait-il lié à la réclamation ? (Mort, blessure, etc.)</i> • <i>Une modification du traitement du patient serait-il lié à la réclamation ? (Si oui, expliquer le changement)</i> • <i>Les résultats sont-ils considérés comme erronés ? (Par exemple : pas de reproductibilité, ne correspond pas à la méthode de référence, etc.)</i> • <i>Combien de résultats erronés ont été générés ?</i> • <i>Quelle était l'apparence de l'échantillon ? (Lipidique, normal, etc.)</i>
<p>Questions pour réclamations liées à la sécurité</p> <p>Mauvaise identification</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Combien d'échantillons ont mal été identifiés ?</i> • <i>Comment le client a pu savoir que l'échantillon a mal été identifié ?</i> • <i>Où a été détecté la mauvaise identification ?</i> • <i>Des questions sur le code barre : Quel lecteur de codes-barres a été utilisé ? Quel est le vendeur de lecteur de codes-barres ?</i>
<p>Questions pour réclamations liées à la sécurité</p> <p>Exposition générale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Y a-t-il eu un impact sur les résultats du patient ?</i> • <i>Existe-il un contrôle ou une gestion des risques quant à l'exposition ?</i> • <i>Que faisait l'opérateur avant/pendant/après l'incident ?</i>
<p>Questions pour réclamations liées à la sécurité</p>	<p><i>*Fumée :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le laboratoire a-t-il été évacué ?</i> • <i>Le client a-t-il observé des étincelles ?</i> • <i>*Choc électrique :</i>

<p>Selon le type d'exposition</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Quelle partie de l'instrument ou du corps de l'opérateur a été impliqué dans le choc ?</i> <p><i>*Seringue :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Le sang était-il infecté ?</i> • <i>Décrire le point d'entrée de la seringue ainsi que la blessure.</i> • <i>*Sang :</i> • <i>Y a-t-il une exposition à une plaie ouverte ou une muqueuse ?</i> <p><i>*Produit chimique :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Décrire le produit chimique en question.</i>
<p>Questions pour des réclamations</p> <p>Fuites</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Quel liquide a fuité ?</i> • <i>Où la fuite s'est produite ?</i> • <i>Est-elle contenue ou dispersée ?</i> • <i>Quel volume de produit a fuité ?</i> <p><i>NB : Une photo de la fuite est appréciée.</i></p>
<p>Questions pour réclamations</p> <p>Logistique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S'agit-il d'un problème de livraison ?</i> • <i>Le client a-t-il besoin d'un produit de remplacement ?</i> • <i>Fournir les informations concernant la commande : date, numéro de commande, etc.</i>

5.2.2.1.4. Les objectifs

En effet, une bonne gestion des réclamations et/ou retours clients consiste à aider le client à formuler clairement toutes les suggestions ou remarques dans le but d'améliorer les performances de l'entreprise (45). C'est pourquoi, les objectifs listés ci-dessous sont variés et essentiels car ils permettent notamment de :

- Garder de bonnes relations avec les clients ;
- Restaurer la confiance afin de le satisfaire à nouveau ;
- Fidéliser le client et préserver le « capital client » qui est une source de profit pour la société ;
- Acquérir de nouveaux clients ;

- Éviter de perdre des clients qui s'en iraient vers la concurrence ;
- Tirer des leçons des réclamations afin d'améliorer les produits et/ou services, et mieux développer l'activité de l'entreprise ;
- Préserver l'image et la réputation de la société ;
- Pérenniser le niveau d'affaires de l'entreprise.

5.2.3. *Le PMS proactif*

5.2.3.1. *La littérature scientifique*

5.2.3.1.1. Qu'est-ce qu'une revue de littérature scientifique ?

Une revue de littérature scientifique a un objectif bien particulier. C'est pourquoi, certains éléments caractéristiques la décrivent, permettent son identification et doivent s'appliquer à cette dernière (49).

En effet, la revue de la littérature est la collecte, l'analyse et l'organisation de plusieurs articles ou textes de contenu scientifique, dans le but de fournir une vue globale du progrès scientifique dans un domaine. Elle décrit les recherches menées, notamment une mise à jour des questions qui ont été soulevées. De cette manière, les chercheurs, doctorants et étudiants peuvent comprendre l'état de recherche du sujet qu'ils étudient. Il ne s'agit pas d'une simple enquête scientifique. C'est un exercice qui demande de la réflexion et une certaine créativité.

En outre, cette revue peut se présenter sous deux formes :

- 1) D'un article entier : dans ce cas, l'article est organisé de telle sorte à refléter l'état de la recherche ;
- 2) D'une partie d'article de recherche : il s'agit d'un paragraphe qui résume l'état de l'art afin de contextualiser la recherche. Nous pouvons insérer cette partie dans un article ou l'étaler de façon à pouvoir présenter un tout nouveau concept.

Par conséquent, la taille d'une revue de littérature varie. Selon sa taille, son contenu sera plus ou moins synthétisé (50).

Lorsqu'elle fait partie d'un article de recherche, la revue de littérature scientifique se trouve généralement au début de l'article. Il peut faire l'objet d'une section distincte ou d'une partie de l'introduction. Cette position lui permet de mettre en avant le contexte de la recherche :

développement de la recherche, derniers progrès, doutes persistants, etc. Dans certains types d'articles, notamment les articles hypothétiques et déductifs, il est possible d'inclure une partie de chaque hypothèse dans le processus de développement.

Ce processus relie et passe en revue plusieurs contenus scientifiques tels que des livres ou articles. Cette évaluation peut être accompagnée d'autres éléments :

- Une introduction et un résumé synthétisant et récapitulant le contenu,
- Une brève explication du sujet telle que la définition des concepts généraux,
- Des tableaux, schémas, graphiques accompagnant le texte,
- Quelques lignes soulevant de nouvelles questions liées au sujet,
- Une bibliographie réunissant l'ensemble des éléments de la littérature abordés.

5.2.3.1.2. Revue de la littérature en 3 étapes du CD64

5.2.3.1.2.1. Étape 1 : rechercher les informations

La première étape consiste à définir et découvrir les informations générales liées à ce marqueur. L'établissement de la sélection de la source principale permet d'explorer le sujet en profondeur (49).

Tout d'abord, il est primordial de définir le sujet. Ici, nous souhaitons axer notre recherche sur l'utilité du CD64 dans la détection de la septicémie chez les patients hospitalisés. Qu'il soit prédéfini ou encore à définir, le thème doit être sujet à réflexion. En effet, il existe de nombreux sujets dans de nombreux domaines et parfois il peut être difficile de choisir.

Les quelques suggestions qui suivent peuvent nous aider à choisir un sujet de départ pour la revue de la littérature :

- Accéder à des sujets qui nous intéressent ou qui ne sont pas entièrement nouveaux pour nous : nous avons des pistes que nous souhaitons approfondir ;
- Penser à l'ensemble des lecteurs : quels types de lecteurs seraient intéressés par ce sujet ? est-ce le type de lecteurs que nous désirons pour la future revue de la littérature ?
- Ne pas être trop perfectionniste : souvent il existe déjà beaucoup d'études sur le sujet et il faudrait de nombreuses années pour les lire. Il est important de faire preuve d'esprit critique sur certaines de ces sources.

Ensuite, il s'agit d'entamer les recherches. Après avoir sélectionné un sujet, nous devons lire beaucoup de contenus, d'articles notamment, afin de mieux le comprendre et de préparer la sélection. Cette étape peut être longue et difficile, néanmoins, elle reste essentielle. Pour nous aider, nous utilisons des logiciels tel que Zotero par exemple. Ce dernier permet d'organiser les contenus (ouvrages, articles, etc.) dans une bibliothèque en ligne. De cette façon, nous gardons une certaine traçabilité de chaque lecture.

Enfin, dans cette recherche d'informations, nous établissons une sélection des sources principales, articles et livres scientifiques sur le sujet. Dans le cadre de notre recherche, nous avons décidé de nous focaliser sur la base PubMed qui répertorie un contenu très qualitatif et ouvert à tous. Ensuite, vient l'étape de sélection des articles. Pour une revue de littérature, il est préconisé d'en choisir d'analyser une centaine grand maximum. Afin de nous aider à choisir ces sources qui sont très souvent des études cliniques (de cas ou méta analyse), nous pouvons nous poser les questions suivantes :

- Le cadre de l'étude est-il bien défini dans l'article choisi ?
- L'élément sélectionné nécessite-il une analyse ?
- Existents-ils des éléments anciens ou nouveaux qui pourront fournir une perspective aux analyses ?

5.2.3.1.2.2. Étape 2 : Analyser les sources sélectionnées

Dans un second temps, il est nécessaire d'analyser les sources précédemment sélectionnées. Pour cela, il est primordial d'être méthodique : la prise de notes, la classification et l'analyse doivent être rigoureusement effectuées (49).

Il faut lire attentivement chaque élément sélectionné pour la revue de la littérature et l'annoter. Cette étape doit être effectuée de manière organisée. Nous pouvons regrouper les notes dans un fichier et noter chaque idée intéressante pour ne pas l'oublier. D'ailleurs, certains logiciels incluent des gestionnaires de citations, des fonctions de « *mind mapping* » et de « *brainstorming* ».

Ensuite, il est nécessaire d'effectuer un tri des sources analysées. Cette première classification permettra de construire un plan de revue de la littérature. Selon l'organisation choisie, nous déterminerons la forme de la revue de littérature. Il en existe deux types :

- 1) La revue de littérature exhaustive : il s'agit d'une revue complète, développant chaque source qu'il mentionne (livres, articles, etc.).
- 2) La « mini-revue » : il s'agit d'une revue moins complète que la précédente, car elle laisse peu de place au développement. Par définition, elle est plus synthétique et son raisonnement est plus direct.

Les éléments de la revue de littérature peuvent être classés en fonction des problèmes qu'ils résolvent ou des limites établies. Des points communs doivent pouvoir les lier ou les séparer en plusieurs groupes. Nous avons ainsi établi un système de couleurs afin de classer les articles selon trois axes :

- S'ils étaient favorables à notre problématique de départ soit que le CD64 serait un marqueur potentiellement efficace de la septicémie ;
- S'ils étaient défavorables à notre problématique ;
- S'ils apportaient des éléments nouveaux.

Suite à cela, l'analyse et la critique doivent être conduites. Il n'est plus question de lecture découverte mais de commenter les défauts et les qualités des études. Les quelques questions qui suivent peuvent orienter les réflexions potentielles :

- Pour chaque étude, quelles sont les limites ? Existence-ils des zones d'ombre qui nécessitent une clarification ?
- Qu'est ce qui n'est pas ou peu mentionné dans toutes les sources ?
- Existence-ils des éléments sujets à des débats potentiels ?
- Notons-nous des questions de recherche émergentes ?

L'analyse peut également se concentrer sur les références, les méthodologies et les interprétations de différentes études.

5.2.3.1.2.3. Étape 3 : Organiser les informations et rédiger

La troisième et dernière étape décrit les phases d'organisation des informations et de rédaction (49). Avant tout, il faut trouver une structure cohérente. En règle générale, une revue de littérature aborde les trois points suivants :

- 1) Les recherches majeures (anciennes et récentes) menées dans le domaine étudié ;
- 2) Les questions de recherche qui émanent du sujet analysé ;

3) Les principaux points discutés à travers les sources étudiées.

D'ailleurs, afin de mieux interpréter et comparer certaines données, des schématisations (graphiques, tableaux, figures) peuvent être utilisées. Elles sont parfois plus faciles à comprendre qu'un texte. Ces-dernières peuvent représenter des périodes, des méthodes, des résultats ou même des études bibliométriques.

Chaque revue de la littérature s'organise librement. Il n'y a pas de structure fixe car son organisation dépend des éléments qu'elle contient. Dans l'idéal, la structure analytique devrait clarifier tous les éléments de la littérature et les relier. La revue de la littérature explore un sujet sous une nouvelle perspective et peut montrer le point de vue original ainsi que la valeur ajoutée.

Aussi, une attention particulière est attachée au style de rédaction d'une revue. En effet, il doit correspondre au style scientifique. En raison du grand nombre de sources citées, une attention particulière doit être portée à la cohérence entre le temps (présent, passé) et la parole (active ou passive). Ce contenu doit utiliser des connecteurs logiques qui présentent de nombreux éléments les uns après les autres. Cela rend le contenu fluide et met l'accent sur le choix de l'organisation du contenu.

5.2.3.1.3. Les principes importants de la revue de la littérature

Afin de mieux appréhender la rédaction d'une revue de la littérature, quelques principes essentiels sont à prendre en compte (51) :

- La revue doit apporter une vraie plus-value, une perspective novatrice ;
- Tout commentaire de littérature peut être potentiellement lu par son auteur, ainsi il est important de bien construire l'argumentaire ;
- Il faut éviter de mélanger des sources trop éloignées ou de mettre en relation des auteurs qui ont des positions très différentes sur un même sujet ;
- Une critique littéraire n'est pas seulement théorique ou didactique : la plupart des personnes qui lisent une revue de la littérature connaissent déjà le sujet, ainsi il faut éviter les exemples ou explications trop basiques ;
- Les références utilisées doivent être reliées entre elles en évitant l'effet catalogue qui rend la lecture de l'article désagréable ;

- Il est préférable d'éviter les autocitations : elles diminuent la criticité du contenu.

5.2.3.1.4. Exemple d'outil de revue de la littérature : mise en place d'une matrice d'évaluation des articles scientifiques

Immunotech, Beckman Coulter a décidé de se focaliser sur la recherche de la littérature scientifique afin de prouver l'efficacité clinique de ses produits. Nous avons donc élaboré une stratégie de recherche afin de pouvoir affirmer que les revendications cliniques d'Immunotech sur ses produits soient supportées ou non par la littérature.

Cette stratégie implique donc de mettre en place une méthodologie de recherche robuste et pertinente. De plus, il faut s'assurer que chaque collaborateur applique la même méthodologie de recherche afin d'éviter des biais et des différences d'analyse selon les produits.

Afin d'évaluer la pertinence scientifique des articles sélectionnés pour la clinique, nous avons mis en place une matrice ou checklist interne à Immunotech et à notre équipe. En effet, cette matrice a pour objectif d'harmoniser la lecture des articles par l'ensemble des collaborateurs, d'optimiser l'extraction des informations utiles et intéressantes retrouvées dans les articles et d'évaluer efficacement la pertinence de ces articles grâce à la cotation en une vingtaine de critères.

Nous avons ainsi listé plusieurs éléments essentiels retrouvés dans de nombreux articles scientifiques de qualité tels que la présence d'un extrait, d'une conclusion, de l'échantillonnage, du nombre de patients inclus, des critères d'inclusion et d'exclusion, comme détaillés dans la figure qui suit. En tout, nous avons déterminé une vingtaine de points. Ainsi, un article qui comptabilise un nombre de points proche de vingt est considéré comme étant pertinent. En parallèle, nous nous sommes appuyés du guide de la HAS sur le niveau de preuve et la gradation des recommandations de bonne pratique (50). En effet, ce dernier nous a permis de définir la puissance de l'article. Nous avons combiné les deux méthodes afin de rendre la recherche de la littérature scientifique robuste. Nous avons pu classer les articles selon leur pertinence et puissance en combinant les informations préétablies.

En résumé, grâce notamment à cette matrice et aussi au consensus d'experts que constitue notre équipe, nous avons pu conclure efficacement sur les articles et a fortiori sur les revendications cliniques établies par l'entreprise et notamment sur le rapport bénéfice/risque, le niveau de risque

et la sécurité des produits en question. Il s'agit d'une méthode puissante d'évaluation des performances cliniques des produits Beckman Coulter.

		Document:	Clinical performance evaluation checklist		Document #	Revision: 1.0
					MRS-QRA-??-???	
Publication information						
First Author:		Year:		Journal:		
Title :						
Type of publication:		HAS grade: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C				
SROR Checklist						
Section	Criteria	N°	Presence	Comments		
Title & Abstract	Title & Abstract	S1/S2	<input type="checkbox"/>			
	Problem formulation	S3	<input type="checkbox"/>			
Introduction	Purpose/research question	S4	<input type="checkbox"/>			
	Qualitative approach	S5	<input type="checkbox"/>			
Methods	Context	S6/S7	<input type="checkbox"/>			
	Sampling strategy	S8	<input type="checkbox"/>			
	Ethical issues	S9	<input type="checkbox"/>			
	Data collection methods	S10	<input type="checkbox"/>			
	Data collection technologies & instruments	S11	<input type="checkbox"/>			
	Units of study	S12	<input type="checkbox"/>			
	Data processing	S13	<input type="checkbox"/>			
	Data analysis	S14	<input type="checkbox"/>			
	Techniques to enhance trustworthiness	S15	<input type="checkbox"/>			
	Results	Synthesis & interpretation	S16	<input type="checkbox"/>		
Links to empirical data		S17	<input type="checkbox"/>			
Discussion	Integration to prior work, implications, transferability and contribution to the field	S18	<input type="checkbox"/>			
	Limitations	S19	<input type="checkbox"/>			
Other	Conflicts of interest/funding	S20/S21	<input type="checkbox"/>			
		Score				

Figure 20 Recto de la check-list d'évaluation des performances cliniques (BEC)

Level of Evidence Matrix		Number of SROR criteria																		
Meta-Analysis <input type="checkbox"/>	HAS Grade	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
	A	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
	B	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
	C	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High

High Medium Low

Notes	
Related to	Comments
State of the art	
Product	
Equivalency to the product	For: <input type="checkbox"/> Specificity <input type="checkbox"/> Clone <input type="checkbox"/> Fluorochrome <input type="checkbox"/> Other product Notes:
Risk	
Benefice/risk	
Safety	
Performance	Diagnostic <input type="checkbox"/> Sensitivity <input type="checkbox"/> Specificity _____ Predictive value <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative _____ Expected values <input type="checkbox"/> Normal range _____ <input type="checkbox"/> Affected population _____ p-value <input type="checkbox"/> _____ Notes:
Intended purpose	

Evaluator
Date: ___/___/___
Name: _____
Signature: _____

Figure 21 Verso de la check-list d'évaluation des performances cliniques (BEC)

5.2.3.1.5. Les avancées de notre recherche concernant l'implication du CD64 dans le diagnostic de l'état septique

Notre recherche de la littérature scientifique a permis d'affirmer que de nombreuses études de haut niveau de preuve vont dans le même sens que notre problématique de départ. Par exemple dans l'une d'entre elles, menée par Chun-Fu Yeh, qui compare trois biomarqueurs (CD64, protéine réactive C et la procalcitonine) dans l'identification d'un état septique, le CD64 est largement décrit comme un biomarqueur précis pour le diagnostic de l'infection chez les patients adultes atteints du syndrome septique (52). Une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées pour évaluer la précision diagnostique du neutrophile CD64, en le comparant à la protéine C-réactive (CRP) et à la procalcitonine (PCT) pour le diagnostic de l'infection chez les patients adultes atteints du syndrome septique, sur la base des critères du sepsis. Les recherches ont été notamment effectuées

à l'aide de la base de données PubMed. Les études originales rapportant la performance du neutrophile CD64 pour le diagnostic de la septicémie chez les patients adultes ont été retenues. La sensibilité, la spécificité et l'aire sous la courbe (SROC) ont été calculées. La sensibilité et la spécificité combinées des neutrophiles CD64 pour le diagnostic de l'infection chez les patients adultes atteints du syndrome septique étaient de 0,87 (IC à 95% 0,80–0,92) et de 0,89 (IC à 95% 0,82–0,93), respectivement. L'aire sous la courbe SROC est de 0,94 (IC à 95% 0,92–0,96). En conclusion, chez les patients adultes atteints du syndrome septique, les taux de neutrophiles CD64 sont un excellent biomarqueur avec une précision modérée surpassant les déterminations de la CRP et du PCT.

En conclusion, la recherche liée à la littérature scientifique constitue une réelle opportunité dans l'affirmation de nouvelles potentialités de produits déjà mis sur le marché. Les nombreuses études menées permettent d'apporter des précisions et la preuve de l'efficacité de certains DMDIV. De la même manière, elles peuvent réfuter des croyances en regard de certains produits déjà commercialisés et qui manquaient de justifications basées sur les preuves. Ainsi, nous comprenons naturellement l'importance attribuée à la recherche de la littérature dans le nouveau règlement.

5.2.3.2. *Évidences cliniques*

5.2.3.2.1. Introduction

Le nouveau règlement 2017/746 met l'accent sur la nécessité pour les fabricants de démontrer les preuves cliniques pour leurs dispositifs (3). En effet, le présent règlement fixe des normes de qualité et de sécurité afin que les dispositifs garantissent, entre autres, que les données générées dans les études de performance cliniques soient fiables et solides, et que la sécurité des sujets participants aux études de performance cliniques soit assurée. C'est pourquoi les attentes cliniques ne cessent d'augmenter.

Il y a une forte influence de l'approche « Pharma ». D'ailleurs, chaque étude de performance clinique de type interventionnel et tout autre étude de performance clinique impliquant des risques pour les sujets de l'étude seront enregistrées dans le système électronique EUDAMED, bientôt disponible. Les études de performance cliniques qui ne poursuivent pas un objectif réglementaire ne sont pas couvertes par le nouveau règlement, il s'agit des évaluations post-marquage CE.

Les évidences cliniques sont liées à la littérature scientifique à travers trois éléments majeurs : la validité scientifique, les performances analytiques et les performances cliniques (53).

La validité scientifique d'un analyte consiste en l'association d'un analyte à un état clinique ou à un état physiologique (54). Elle est basée sur la littérature scientifique.

Les performances analytiques désignent les capacités d'un dispositif à détecter ou mesurer correctement un analyte particulier. Elles se basent des données de laboratoire.

Enfin, par performances cliniques, nous entendons la capacité d'un dispositif à produire des résultats corrélés à une condition clinique particulière ou à un processus ou état physiologique ou pathologique en fonction de la population cible.

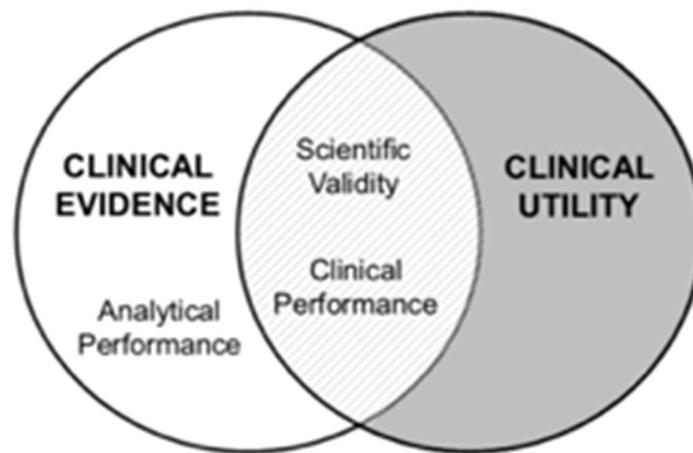


Figure 22 Relation entre les évidences cliniques et l'utilité clinique (QARAD)

5.2.3.2.2. La validité scientifique

5.2.3.2.2.1. Définition

Elle est définie dans l'article 2 du nouveau règlement comme étant l'association d'un analyte à une condition clinique ou un état physiologique (3).

5.2.3.2.2.2. Explication

Elle est souvent identifiée à partir de la recherche universitaire et est étayée par des études évaluant l'analyte pour des applications cliniques potentielles. Une revue de la littérature et, le cas échéant, des études de faisabilité et/ou de validité scientifique réalisées par le fabricant aideront à établir la validité scientifique potentielle (54).

Pour de nombreux analytes, la validité scientifique est bien établie. Un exemple serait la présence de calcium dans le sérum. La validité scientifique de cet analyte est bien établie comme étant liée au diagnostic et au traitement de la maladie parathyroïdienne, de diverses maladies osseuses, de la maladie rénale chronique et de la tétanie.

Cependant certains dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sont développés alors que la validité scientifique de l'analyte émerge encore. Un exemple serait un biomarqueur nouvellement caractérisé qui est potentiellement utile pour surveiller la récurrence ou la progression de la maladie chez les patients atteints de cancer.

5.2.3.2.2.3. Sources

Elles peuvent être diverses telles que :

- Les informations sur les DMDIV qui mesurent le même analyte et avec la même utilisation prévue et qui ont des antécédents de commercialisation (par exemple, le mode d'emploi) ;
- La recherche documentaire : ces informations peuvent être trouvées dans des articles évalués par des pairs, des documents d'orientation réglementaire, des actes de conférence, etc. ;
- Les examens des opinions d'experts : ces informations peuvent être trouvées dans les sources comprenant des manuels, des documents d'orientation clinique, des déclarations de principe d'organisations universitaires et professionnelles ;
- Les résultats d'études de conception : ces études sont généralement des études scientifiques à plus petite échelle visant à identifier l'association fondamentale de l'analyte avec la condition clinique et/ou l'état physiologique ;
- Les résultats des études de performance clinique.

5.2.3.2.2.4. Rapport de validité scientifique : processus

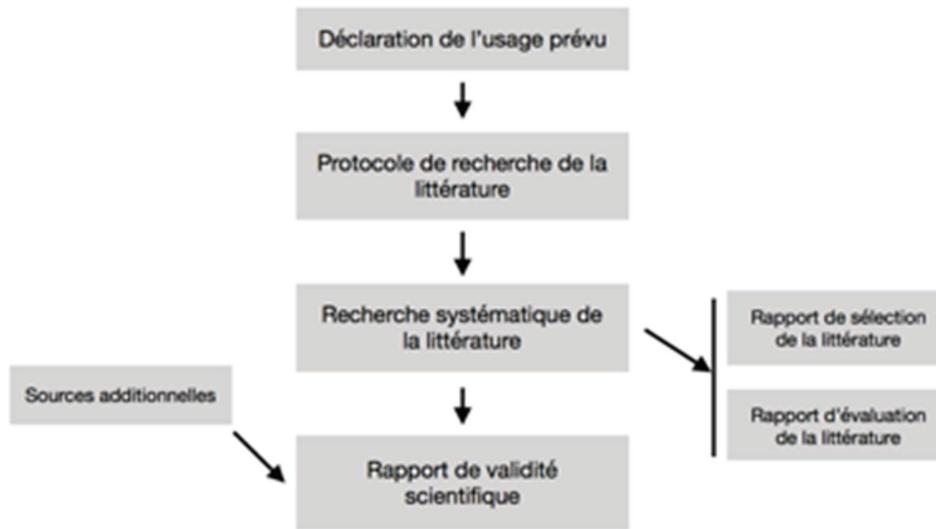


Figure 23 Processus d'établissement du rapport de validité scientifique (QARAD)

En effet, la première étape consiste en l'identification des conditions cliniques (40). Ces-dernières regroupent notamment, l'analyte et les conditions cliniques qui sont diagnostiquées, dépistées, surveillées avec le test. Ensuite, il est primordial de déterminer le type de fonction c'est à dire s'il s'agit de surveillance, de dépistage ou de diagnostic. La fonction constitue un élément central des revendications de la validité scientifique. Une fois les conditions cliniques et le type de fonction identifiés, ils peuvent être inclus dans la déclaration de l'usage prévu. Le tableau ci-dessous répertorie quelques exemples d'analytes dont nous avons pu caractériser les conditions cliniques et le type de fonction.

Tableau 9 Exemples d'usage prévu de DMDIV commercialisés par BEC selon leurs fonctions et conditions cliniques

Exemple	Objectif	Usage prévu
Dosage de la thyroxine libre (T4)	Mesure de la thyroxine libre dans le sérum	<ul style="list-style-type: none"> • Aide au diagnostic de l'hypothyroïdie • Aide au diagnostic de l'hyperthyroïdie • Dépistage de l'hypothyroïdisme congénitale chez les nouveau-nés • Surveillance des patients hypothyroïdiens • Surveillance des patients hyperthyroïdiens

Exemple	Objectif	Usage prévu
Dosage de la protéine-C réactive	Mesure quantitative de la protéine C dans le plasma ou sérum humain	<ul style="list-style-type: none"> • Aide au diagnostic des infections et des maladies inflammatoires non infectieuses • Pronostic des complications inflammatoires post-opératoires • Surveillance des patients avec une maladie inflammatoire chronique ou avec un traitement antibiotique
Test IgG contre la rougeole	Détermination semi-quantitative des anticorps IgG du virus anti-rubéole dans le sérum ou plasma humain	<ul style="list-style-type: none"> • Aide au diagnostic de la rubéole • Diagnostic de l'immunité contre la rubéole

Cette étape d'identification est très importante. En effet, il est vivement conseillé aux fabricants de DMDIV de réfléchir aux termes qu'ils utilisent pour les conditions cliniques mesurées. Par exemple, la ferritine est un marqueur de carence en fer, et non d'anémie, même si les deux conditions sont étroitement liées.

L'idée est de choisir les conditions pour qu'elles soient larges et précises (pour éviter de trop en mentionner), suffisamment spécifiques (afin d'éviter les affirmations qui ne peuvent être soutenues) et sans controverses. Par exemple, nous retrouvons des informations de base dans une notice d'utilisation pour la protéine C réactive qui mentionnent plus de dix applications différentes pour le test. Effectivement, si toutes ces allégations étaient incorporées dans l'énoncé de l'objectif recherché, la validité scientifique de chacune d'entre elles devrait être fournie et cela aurait des conséquences sur les études de performance cliniques et analytiques. Ainsi, la dizaine d'allégations concernant la validité scientifique peuvent être regroupées en trois allégations officielles qui auront une meilleure approche de l'objectif et de l'utilisation du test de la protéine C réactive.

5.2.3.2.2.5. Rapport de validité scientifique : contenu

Il est idéalement constitué d'une composante biologique et d'une composante clinique (40). La première se caractérise lorsque la fonction de l'analyte (par exemple, le stockage du fer pour la ferritine) est connue pour être étroitement liée à la maladie (la carence en fer). La deuxième relève des informations provenant de revues, de lignes directrices, d'études cliniques ou de rapports de cas sur la mesure de l'analyte dans un contexte clinique. En outre, il est important de prendre en compte la justification du test en associant l'analyte à des états pathologiques ou physiologiques.

Les contextes biologiques des trois analytes pris comme exemple plus haut sont les suivants :

- La protéine C réactive est impliquée dans la reconnaissance des cellules endommagées ou des cellules bactériennes et sa synthèse est fortement corrélée à l'inflammation (infectieuse ou non) ;
- La ferritine est une protéine de liaison au fer impliquée dans le stockage de l'excès de fer ;
- L'hormone thyroïdienne (TSH) est une hormone qui stimule la production d'hormones thyroïdiennes. Cependant, il existe un mécanisme rétroactif qui empêche la surproduction d'hormones thyroïdiennes. Ainsi, de faibles niveaux de TSH indiquent généralement des niveaux élevés d'hormones thyroïdiennes et sont le signe d'une hyperthyroïdie.

Les informations biologiques de base expliquent la raison pour laquelle il existe une corrélation et parfois même un lien de causalité entre l'analyte et l'état clinique. C'est d'ailleurs la seule partie qui se démarque de l'étude de performance clinique et qui rejoint l'aspect validation clinique du rapport de validité scientifique.

La validation clinique est caractérisée comme étant le lien entre l'analyte et l'état clinique qui peut éventuellement provenir d'études cliniques ou de revues/directives systématiques qui couvrent ces études cliniques. La validation clinique n'est pas indépendante du test. D'ailleurs, un grand nombre de ces études pourrait également être utilisé pour l'aspect littérature dans les études de performance clinique. En effet, afin d'éviter les répétitions, les fabricants pourraient se concentrer sur des sources provenant de consensus d'experts comprises dans le rapport de validité scientifique tout en

discutant des aspects techniques et les données de performance dans le rapport de performance clinique. En outre, l'ordre de préférence pour les sources de la littérature devrait être le suivant :

- 1) Les lignes directrices (directives, règlements, normes),
- 2) Les revues ou revues systématiques (études cliniques),
- 3) Les rapports d'études de cas.

5.2.3.2.3. Rapport de validité scientifique : Exemple de la ferritine

La ferritine est une protéine de liaison au fer impliquée dans le stockage de l'excès de fer. L'usage prévu de la ferritine est un dosage utilisé dans la mesure quantitative de la ferritine sérique. Cet analyte est destiné à être employé comme : aide au diagnostic de la carence en fer, aide au diagnostic de la surcharge en fer, pour la surveillance des patients à risque de carence en fer ou de surcharge en fer et pour la surveillance de la réponse à la chélation du fer, à la supplémentation en fer, à la transfusion sanguine.

La recherche de la littérature s'effectue via PubMed à l'aide de l'équation suivante : « carence fer » OU « surcharge fer ». Nous ajoutons à ces termes, les filtres suivants afin d'affiner le nombre de résultats :

- Année de publication : « maximum 10 ans »,
- Langue : « anglais »,
- Espèce : « humain »,
- Types d'articles : « Lignes directrices ».

Ainsi, nous obtenons un résultat total de 42 articles dont nous en retiendrons 22 en regard du contenu pertinent. Un article additionnel a été pris en compte, il s'agit d'une revue systématique.

Enfin, un rapport de validité scientifique conclut sur les trois allégations énoncées dans l'usage prévu

5.2.3.2.4. Les études de performance

5.2.3.2.4.1. Définition

Une étude de performance est menée afin d'établir et confirmer les performances cliniques ou analytiques d'un dispositif (55).

Ces études doivent être planifiées et documentées, et doivent inclure les éléments suivants :

- La justification,
- Les objectifs,
- La méthodologie de conception,
- Le suivi,
- Les considérations statistiques,
- L'organisation et la conduite de l'étude.

5.2.3.2.4.2. Plans des études de performance

Ces derniers doivent tenir compte des éléments suivants (56):

- Pré-approbation,
- Exécution par du personnel formé,
- Toute modification approuvée doit être exécutée,
- La prise en compte des non-conformités documentées et traitées en conséquence.

5.2.3.2.4.3. Exigences de l'évaluation des performances

L'évaluation des performances doit être approfondie et objective, en tenant compte des données favorables et défavorables. La profondeur et l'étendue de l'évaluation doivent être proportionnées et adaptées aux caractéristiques du dispositif, y compris les risques, la classe de risques, les performances et l'usage auquel est destiné le dispositif. Un plan d'évaluation des performances est requis. Si un élément du plan n'est pas complété parce qu'il n'est pas approprié en raison des caractéristiques de l'appareil, il doit être justifié (57).

5.2.3.2.4.4. Plan d'évaluation des performances

Le plan d'évaluation des performances répertorie plusieurs paramètres, entre autres : la spécification de l'usage du dispositif, les caractéristiques de l'appareil, l'identification des matériaux de référence certifiés ou des procédures de mesure de référence (58). Le plan assure la traçabilité métrologique, l'identification des exigences générales de sécurité et de performance, la spécification des méthodes y compris les outils statistiques appropriés. D'autre part, ce plan doit contenir d'autres éléments essentiels tels que l'indication et la spécification des paramètres à utiliser pour déterminer l'acceptabilité du rapport bénéfice/risque, un aperçu des différentes phases de développement y compris la séquence et les moyens de détermination de la validation scientifique, les performances analytiques et cliniques y compris une description des critères d'acceptation potentiels ainsi qu'un plan de suivi des performances post-commercialisation (PMPF).

5.2.3.2.5. Les performances analytiques

5.2.3.2.5.1. Définition

Il s'agit de la capacité d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* à détecter ou mesurer un analyte particulier (59).

5.2.3.2.5.2. Explication

La démonstration des performances analytiques prend en charge l'utilisation prévue du DMDIV. Les performances analytiques sont déterminées par la collecte de résultats de tests (données de performance analytique) à partir d'études de performance analytiques utilisées pour évaluer la capacité du dispositif à mesurer un analyte particulier. Ces-dernières incluront de nombreux critères, tels que la sensibilité analytique (par exemple, la limite de détection), la spécificité analytique (par exemple, les interférences, la réactivité croisée, etc.), l'exactitude et la linéarité (60).

5.2.3.2.5.3. Rapport de performance analytique

Le rapport de performance analytique résume la documentation relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et la manière dont cette documentation se rapporte aux exigences de l'annexe II, section 6.1.3 et de l'annexe XIII, section 1.2.2 du règlement (UE) 2017/746.

Le tableau ci-dessous détaille les nombreux critères de performance analytique que nous pouvons analyser, mesurer et évaluer (61).

Tableau 10 Liste de critères de performance analytique mesurés et analysés pour les DMDIV (INSPQ)

Critères de performance analytique	Description
<i>Répétabilité</i>	La répétabilité est calculée en répétant les mesures sur un ou plusieurs échantillons dans les plus brefs délais par le même opérateur dans toutes les conditions (réactifs, étalonnages, équipements, opérateurs) et surtout dans les mêmes conditions. Elle peut déterminer les performances initiales et vérifier le bon fonctionnement du système associé à l'analyte (instrument/réactif). La matrice sélectionnée est l'échantillon du patient. Pour le deuxième objectif, on peut utiliser des contrôles. Le nombre idéal de répétitions est compris entre 10 et 20, mais si le coût des réactifs, la durée de l'analyse ou d'autres facteurs peuvent être garantis, le nombre de répétitions peut être moindre. Les données sont utilisées pour calculer la moyenne, l'écart type et le coefficient de variation également appelé "CV" (%) de chaque série. Comparer le CV calculé pour chaque niveau avec le CV attendu de l'entreprise pour des niveaux de concentration similaires.
<i>Reproductibilité</i>	La reproductibilité peut être intra-laboratoire (fiabilité moyenne) ou inter-laboratoires (reproductibilité externe). Ce critère est déterminé en mesurant de façon répétée l'échantillon dans certaines conditions de fonctionnement différentes (temps, lot de réactifs, étalonnage, opérateur et équipement). Le nombre de répétitions idéales est de 10 à 20, mais si le coût du réactif, la durée de fonctionnement ou certains autres facteurs doivent être garantis, il peut être inférieur. Les données sont utilisées pour calculer la moyenne,

Critères de performance analytique	Description
	l'écart type et le CV de chaque série à l'intérieur, entre les séries et toutes les données.
<i>Justesse/ Exactitude</i>	La justesse et l'exactitude des résultats de mesure sont cohérentes avec les résultats de l'échantillon de référence certifié (gold standard). La première matrice est le contrôle de la qualité. Comparez les résultats obtenus lors de l'évaluation de la répétabilité avec les résultats de référence attendus.
<i>Incertitude (variabilité)</i>	La mesure de l'incertitude dans une méthode quantitative peut être évaluée par comparaison avec une méthode de référence ou un contrôle standard de concentration d'analyte connue. Les données utilisées peuvent provenir d'essais inter laboratoires, d'études de robustesse, d'essais d'aptitude ou d'études de performance de méthodes.
<i>Comparaison</i>	Démontre la capacité de la méthode candidate à être suffisamment en accord avec la méthode de référence (statut de l'échantillon). Un écart entre deux méthodes est acceptable s'il ne modifie pas le diagnostic ou le suivi médical. Elle peut être qualitative ou quantitative.
<i>Limite de quantification</i>	La limite de quantification de la méthode est la concentration minimale qui peut être mesurée à l'aide d'une méthode analytique avec une fiabilité acceptable. Le coefficient de variation acceptable peut être de 10% ou défini dans l'accord de vérification/vérification. La matrice préférée est l'échantillon du patient.
<i>Linéarité</i>	La limite linéaire est le niveau de mesure fiable le plus élevé pouvant prendre en compte tous les facteurs à prendre en compte dans la méthode. Par exemple : Diluer et analyser des échantillons à haute concentration. Les résultats obtenus permettront de vérifier s'il existe une relation linéaire entre la dilution effectuée et la concentration. La limite supérieure de linéarité et la limite de quantification sont utilisées pour définir la plage de mesure de la méthode.

Critères de performance analytique	Description
<i>Limite de détection</i>	La limite de détection est la concentration la plus basse pouvant être détectée à plusieurs reprises. La matrice sélectionnée est un échantillon de patient faiblement ou très faiblement positif pour l'analyte cible. Par exemple, un blanc (matrice, étalon et diluant sans l'analyte à tester) peut être répété environ 10 fois dans le même test (9/10 répétitions pour obtenir la concentration de détection la plus faible).
<i>Spécificité analytique</i>	La spécificité est la capacité de la méthode analytique à rapporter clairement les propriétés de la substance analysée en présence d'autres composants normalement présents. Elle peut également être définie comme une mesure de la capacité d'un test à éliminer une maladie ou à détecter son échec en l'absence d'un analyte marquant la maladie.
<i>Interférences</i>	Évaluer les échantillons contenant des substances susceptibles d'altérer le signal de mesure et de provoquer des résultats erronés. Par exemple : la présence de sang, de bilirubine, de jaunisse, d'échantillons troubles, etc.
<i>Contamination entre échantillons</i>	Si nécessaire, il faut effectuer une étude de contamination échantillon à échantillon, en particulier au niveau du système de pipetage de l'échantillon, par exemple en utilisant des échantillons blancs ou négatifs et des échantillons fortement positifs. La matrice sélectionnée est un échantillon de patient fortement positif. La deuxième intention est un contrôle fort. Idéalement, il faudrait analyser 3 échantillons très positifs et 3 échantillons blancs ou négatifs. Le nombre de répétitions sera déterminé par l'administrateur de l'événement en fonction du type d'analyse, du coût des réactifs, de la disponibilité de l'échantillon, de la durée de l'analyse, etc. Ne doit pas exister ou contrôler la pollution
<i>Robustesse</i>	La robustesse du processus d'analyse est une mesure de sa capacité à ne pas être affecté par des changements mineurs mais intentionnels des paramètres de la méthode. La robustesse montre la fiabilité de la méthode dans des conditions normales d'utilisation. En tenant compte du processus d'analyse,

Critères de performance analytique	Description
	il faut déterminer et évaluer les facteurs opérationnels qui peuvent affecter les résultats (par exemple : température d'incubation, position de l'échantillon dans différentes positions, type d'analyse, coût des réactifs, disponibilité des échantillons, durée de l'analyse, etc.).
Stabilité des réactifs	Pour les réactifs produits en laboratoire, le laboratoire doit déterminer les conditions de stabilité (température, durée de conservation, etc.). Les conditions recommandées par le fabricant peuvent être vérifiées sur la base de considérations de risque.

5.2.3.2.6. Les performances cliniques

5.2.3.2.6.1. Définition

La capacité d'un dispositif à produire des résultats qui sont corrélés à un état clinique et/ou physiologique particulier conformément à la population cible et à l'utilisateur prévu (59).

5.2.3.2.6.2. Explication

La démonstration des performances cliniques soutient l'utilisation prévue du dispositif médical (62). Ces-dernières démontrent que le dispositif, en fonction de son objectif de test, identifie l'état actuel ou futur d'un individu, ou évalue les changements dans l'état d'un individu. Les performances cliniques peuvent inclure des valeurs attendues, telles qu'une sensibilité diagnostique ou spécificité diagnostique basées sur l'état clinique physiologique connu de l'individu, et des valeurs prédictives négatives et positives qui sont quant à elles basées sur la prévalence de la maladie (63).

En effet, les données de performance clinique peuvent être dérivées de sources multiples telles que les études de performance clinique, la littérature ou l'expérience acquise par les tests de diagnostic de routine.

5.2.3.2.6.3. Plan d'étude de performance clinique

Il définit la justification, les objectifs, la conception, l'analyse proposée, la méthodologie, le suivi, la conduite et la tenue des registres de l'étude de performance clinique. Il contient de nombreux éléments tels que (12):

- Identification de l'étude de performance clinique et plan d'étude de performance clinique par le numéro d'identification unique ;
- Identification du sponsor (nom du siège social, coordonnées, et dans le cas échéant de la personne contact ou du représentant légal) ;
- Informations sur l'investigateur, le site d'investigation ;
- Date de début et durée prévue de l'étude de performance clinique ;
- Identification et description du dispositif, de sa destination, du ou des marqueur(s) de traçabilité métrologique et du fabricant ;
- Informations sur le type de spécimens à étudier ;
- Synopsis global de l'étude de performance clinique, son type de conception (par exemple observationnel ou interventionnel) ainsi que les objectifs et hypothèses de l'étude, référence à l'état de l'art actuel ;
- Description des risques et bénéfices attendus du dispositif et de l'étude des performance cliniques dans le contexte de l'état de l'art pratique clinique, des procédures médicales impliquées et de la prise en charge des patients ;
- Instructions d'utilisation du dispositif ou du protocole d'essai, la formation et l'expérience nécessaires de l'utilisateur, les procédures d'étalonnage appropriées et les moyens de contrôle, l'indication de tout autre dispositif à inclure ou à exclure et les spécifications sur tout comparateur ou méthode comparative utilisée comme référence ;
- Description et justification de la conception de l'étude de performance clinique, sa robustesse et sa validité scientifique, y compris la conception statistique et les détails des mesures à prendre pour minimiser les biais (par exemple, la randomisation) et la gestion des facteurs de confusion potentiels ;
- Les performances analytiques conformément au point a) de la section 9, paragraphe 1, de l'annexe 1, avec justification de toute omission ;
- Les paramètres de performance clinique conformément au point b) de la section 9, paragraphe 1, de l'annexe 1 à déterminer avec justification de toute omission, les résultats cliniques et

- critères d'évaluation spécifiques utilisés avec une justification et les implications potentielles pour la santé individuelle et/ou les décisions de gestion de la santé publique ;
- Informations sur la population de l'étude de performance : spécifications des sujets, critères de sélection, taille de la population de l'étude de performance, représentativité par rapport à la population cible et le cas échéant, des informations sur les sujets vulnérables impliqués (par exemple enfants, immunodéprimés, personnes âgées, femmes enceintes) ;
 - Informations sur l'utilisation des données provenant de banques de spécimens, de banques génétiques ou de tissus, de registres de patients ou de maladies, etc. avec description de la fiabilité et de la représentativité et approche d'analyse statistique, l'assurance d'une méthode pertinente pour déterminer le véritable état clinique des échantillons de patients ;
 - Plan de surveillance ;
 - Gestion de données ;
 - Algorithmes de décision ;
 - Politique concernant les modifications (y compris celles selon l'article 71) ou des écarts par rapport au plan ;
 - Responsabilité concernant l'appareil, tout particulièrement le contrôle de l'accès à l'appareil suivi de l'appareil utilisé dans l'étude de performance clinique et retour des appareil non utilisés, périmés ou défectueux ;
 - Déclaration de conformité aux principes éthiques reconnus pour la recherche médicale impliquant des humains et aux principes de bonnes pratiques cliniques dans le domaine des études de performance clinique ainsi qu'aux exigences réglementaires applicables ;
 - Description du processus de consentement éclairé y compris une copie de la fiche d'information du patient et des formulaires de consentement ;
 - Les procédures d'enregistrement et de rapport de sécurité, y compris les définitions des événements enregistrables et à signaler, ainsi que les procédures et délais de déclaration ;
 - Critères et procédures de suspension ou d'arrêt anticipé de l'étude de performance clinique ;
 - Critères et procédures de suivi des sujets à l'issue d'une étude de performance, procédures de suivi des sujets en cas de suspension ou de résiliation anticipée, procédures de suivi des sujets ayant retiré leur consentement et procédures pour les sujets perdus de vue, procédures de communication des résultats des tests en dehors de l'étude, y compris la communication des résultats des tests aux sujets de l'étude de performance ;

- Politique relative à l'établissement du rapport d'étude de performance clinique et à la publication des résultats conformément aux exigences légales et aux principes éthiques visés à la section 2.2 ;
- Liste des caractéristiques techniques et fonctionnelles du dispositif indiquant celles couvertes par l'étude de performance ;
- Bibliographie.

5.2.3.2.6.4. Résumé des évidences cliniques (58)

Le tableau ci-dessous récapitule la provenance des données requises pour la validité scientifique, les performances analytiques et les performances cliniques selon le type de DMDIV.

Tableau 11 Évidences cliniques selon le type de DMDIV (QARAD)

	Tests établis et standardisés / DMDIV classe A	Tests établis mais non standardisés	Nouveaux tests
Validité scientifique	Dérivés de la littérature	Dérivés de la littérature	Dérivés de la littérature, revue d'opinions d'experts et plus ou moins quelques études de conception
Performance analytique	Réalisés dans les locaux du fabricant	Réalisés dans les locaux du fabricant	Réalisés dans les locaux du fabricant
Performance Clinique	Non nécessaire	Dérivés de la littérature ou des tests diagnostiques de routine ou des études de performance hors site	Probablement des études de performance hors site

5.2.3.2.6.5. Contenu du rapport des évidences cliniques (58)

Le tableau suivant résume le contenu rencontré dans les trois volets constituant les évidences cliniques.

Tableau 12 Contenu des évidences cliniques (QARAD)

Validité scientifique	Court résumé qui inclut les références bibliographiques et pour les nouveaux tests un résumé des études de conception
Performance analytique	Résumé et/ou détails pour chaque section comme indiqué dans le document STED
Performance clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Tests établis et standardisés : non requis. • Classes A : non requis • Autres classes (cas de tests non établis et standardisés), le niveau de détail est selon : <ul style="list-style-type: none"> Classe du DMDIV (représente la nouveauté) Usage prévu (inclut l'objectif du test) Utilisateur ou l'environnement prévu

5.2.3.3. Bases de données réglementaires

5.2.3.3.1. La base de données européenne : Eudamed

Pour rappel et comme détaillé plus tôt, EUDAMED a pour objectif d'améliorer la transparence et la coordination des informations concernant les dispositifs médicaux disponibles sur le marché de l'UE. Ce système structuré en 6 modules sera polyvalent. Il fonctionnera comme un système d'enregistrement, un système collaboratif, un système de notification et un système de diffusion (ouvert au public) et sera interopérable.

Les finalités de cette base de données sont :

- Informer le public des dispositifs commercialisés et de leurs certificats accordés par les ON ;
- Identifier les opérateurs économiques ;
- Faciliter l'accès aux données publiques mises à disposition par les fabricants.

Enfin, Eudamed n'étant malheureusement pas encore disponible, Immunotech a donc décidé de baser sa recherche proactive sur les deux bases réglementaires suivantes : MAUDE et MHRA.

5.2.3.3.2. La base de données américaine : MAUDE

5.2.3.3.2.1. Généralités

MAUDE, ou Manufacturer and User Facility Device Experience, est une base de données de la FDA qui héberge les rapports sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* soumis à la FDA (64). La FDA utilise ces rapports pour surveiller les performances des appareils, détecter les problèmes de sécurité potentiels liés aux appareils et contribuer aux évaluations avantages-risques de ces produits. Ces rapports sur les appareils peuvent être soumis par des déclarants obligatoires (fabricants, importateurs et installations des utilisateurs de dispositifs) et des déclarants volontaires tels que des professionnels de la santé, des patients et des consommateurs.

En effet, chez Immunotech, l'utilisation de MAUDE est essentielle car de nombreux produits commercialisés en Europe le sont aussi aux États-Unis. Ainsi, cette base de données permettra de répertorier les éventuels événements de vigilance qui se sont produits sur le continent américain, de les analyser afin d'éviter qu'ils se reproduisent en Europe, lors de leur commercialisation sous IVDR. Ainsi, lors de la mise en place du processus de PMS, l'entreprise a jugé essentielle la prise en compte de cette base de données réglementaires. Les informations collectées alimenteront les rapports de PMS et PSUR.

La FDA met en garde sur les données MAUDE, bien que constituant une source d'information précieuse, elles ont des limites et ne doivent être utilisées que dans le contexte d'autres informations disponibles lors de la prise de décisions relatives à l'appareil ou au traitement. De plus, la FDA avertit que les données des rapports seuls ne peuvent pas être utilisées pour établir des taux d'événements, évaluer un changement des taux d'événements au fil du temps ou comparer les taux d'événements entre les appareils. Sachant que les données MAUDE ne représente qu'une pièce du puzzle, MAUDE peut aider les utilisateurs à comprendre les problèmes potentiels liés aux appareils que d'autres individus ont pu rencontrer. La FDA encourage les utilisateurs à consulter la base de données avant toute décision d'achat majeur de dispositif médical.

5.2.3.3.2.2. Comment se déroule la recherche sur la base de données ?



Figure 24 Imprime-écran de l'interface de la base de données américaine MAUDE (PhysioControl)

Pour accéder à MAUDE, allez sur : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>. (64)

La fonction de recherche est intelligente et peut rechercher des noms complets ou partiels. Il est recommandé d'interroger plusieurs champs afin d'obtenir un ensemble de données le plus complet. Ces-dernières sont d'ailleurs présentées dans le texte suivant.

- Type d'événement : La base de données trie les événements en « décès », « blessure », « dysfonctionnement », « autre » et « aucune réponse fournie ». Pour rendre le numéro de recherche gérable et pour filtrer sur les événements les plus graves, il peut être utile de filtrer sur « mort » ou un autre terme.
- Fabricant : pour obtenir le plus de résultats, tronquez le nom. Par exemple, «physio», «philips», «ZOLL», «cardiac science», «heartsine» ou «Defibtech». En effet, la base étant américaine il est évidemment requis d'appliquer des termes en anglais.
- Nom de marque : si votre client regarde un modèle particulier, il est préconisé d'utiliser l'identifiant de modèle le plus basique, par exemple, «15», «20», «X», «E» ou «E Series», «MRX», «XL»,«CR»,«Onsite» ou «AED Plus »
- Date de réception du rapport par la FDA : la période de recherche par défaut est d'un mois, mais une période d'un ou deux ans donne plus de données

Après avoir entré les champs requis et avoir cliqué sur «Rechercher», l'utilisateur sera redirigé vers un écran de résumé. À ce stade, deux options se présentent : récupérer les rapports individuels ou exporter le fichier Excel disponible pour obtenir une liste consolidée des rapports.

5.2.3.3.2.3. Soumettre des rapports

Les établissements utilisateurs, tels que les hôpitaux, les établissements de diagnostic ou de traitement ambulatoires, les maisons de soins infirmiers et les établissements de chirurgie ambulatoire ont l'obligation de déclarer les rapports sous certaines conditions (65). Cela comprend la soumission de rapports lorsqu'ils prennent connaissance d'informations qui suggèrent raisonnablement qu'un appareil peut avoir causé ou contribué à la mort ou à des blessures graves d'un patient dans leur établissement. Les rapports de décès doivent être envoyés à la FDA et au fabricant, s'ils sont connus. Les rapports de blessures graves doivent être envoyés au fabricant ou à la FDA, si le fabricant n'est pas connu. D'ailleurs, pour plus d'informations sur les exigences de ces rapports et les instructions pour les remplir, il peut être utile de consulter le site web suivant : <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/reportaproblem/default.htm>.

5.2.3.3.3. La base de données anglo-saxonne de la MHRA

Cette base de données répertorie sous forme de « Field Safety Notices » (FSN) hebdomadaires, la liste des produits qui ont été à l'origine d'un rappel de la part des fabricants. Ces listes sont publiques et tout le monde peut y avoir accès.

Alerts and recalls for drugs and medical devices

[Drug Safety Update](#)

From: [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency](#)

Search



^ Alert type

- Drug alert
- Field safety notice
- Drug alert: company-led
- National patient safety alert

858 alerts

Get emails Subscribe to feed

Field Safety Notices: 04 to 08 January 2021

List of field safety notices (FSNs) from medical device manufacturers from 04 January to 08 January 2021

Alert type: Field safety notice Issued: 11 January 2021

Field Safety Notices: 28 to 31 December 2020

List of field safety notices (FSNs) from medical device manufacturers from 28 December to 31 December 2020

Alert type: Field safety notice Issued: 4 January 2021

Field Safety Notices: 21 to 24 December 2020

Figure 25 Imprime-écran de l'interface des alertes et rappels de la MHRA (gov.uk)

Dans ces FSN, nous notons plusieurs informations telles que le nom du fabricant, la famille de produits, et une référence. Cette dernière est rattachée à un lien web qui mène au document officiel du rappel en question et qui contient le détail du problème soulevé.

Ainsi, la base de données de la MHRA peut être très utile dans le cadre de la surveillance post commercialisation proactive car elle permet de prévenir la survenue de problèmes plus ou moins similaires quant aux produits commercialisés par Immunotech.

Partie III : Les tendances d'évolution de mise sur le marché et du système de gestion de la qualité

6. Vers une réglementation similaire à celle des médicaments ?

6.1. Le système européen de réglementation des médicaments

Le système européen de réglementation des médicaments repose sur un réseau d'environ 50 agences de réglementation de 31 pays/régions de l'Espace économique européen (28 États membres de l'Union Européenne, ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège), la Commission Européenne et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (66). C'est ce réseau qui rend le système de réglementation de l'Union unique.

Le réseau est soutenu par des milliers d'experts de toute l'Europe, ce qui lui permet d'obtenir l'expertise scientifique la plus avancée pour gérer les produits pharmaceutiques du consortium et de fournir des conseils scientifiques de la plus haute qualité.

L'EMA ainsi que les États membres collaborent et partagent leur expertise concernant l'évaluation des nouveaux médicaments et nouvelles données liées à la sécurité. En outre, ils soutiennent également l'échange d'informations sur le contrôle réglementé des médicaments, telles que les rapports sur les effets indésirables des médicaments, la surveillance des essais cliniques et les inspections par les fabricants de médicaments pour vérifier s'ils sont conformes aux bonnes pratiques cliniques (BPC), aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), aux bonnes pratiques de distribution (BPD) et aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV). Ce modèle est efficace car la législation de l'UE impose à tous les États membres de suivre les mêmes règles et obligations en matière d'autorisation et de contrôle des médicaments.

Un système informatique reliant tous les acteurs du réseau peut faciliter l'échange d'informations avec les médicaments sur la pharmacovigilance, l'autorisation et le suivi des essais cliniques, ou le respect des bonnes pratiques de fabrication et de vente.

6.2. L'autorisation de mise sur le marché

Afin de protéger la santé publique et de garantir aux citoyens européens l'accès à des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité, tous les médicaments doivent, avant d'être mis sur le marché européen, passer par une procédure d'autorisation. Le système européen propose différents modes d'autorisation (66).

6.2.1. *Procédure centralisée*

Elle permet la vente d'un médicament sur la base d'une évaluation unique à l'échelle de l'UE et d'une autorisation de vente valide dans toute l'UE (67). Le laboratoire pharmaceutique soumet une demande d'autorisation de mise sur le marché à l'EMA. Ensuite, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) ou le comité des médicaments vétérinaires (CVMP) de l'EMA procède à une évaluation scientifique des archives et recommande à la Commission Européenne d'approuver ou de désapprouver la licence de mise sur le marché. Une fois accordée par la Commission Européenne, l'autorisation de mise sur le marché centralisée est valable dans tous les États membres de l'UE. Pour la plupart des médicaments innovants, y compris ceux utilisés pour traiter les maladies rares, des procédures centralisées doivent être mises en place. La plupart des médicaments autorisés dans l'UE ne font pas partie d'une procédure centralisée, mais sont autorisés par l'autorité nationale compétente des États membres.

6.2.2. *Autres procédures*

Si une entreprise souhaite demander une autorisation de mise sur le marché pour un médicament dans plus d'un pays membre, elle peut utiliser l'une des procédures suivantes : la procédure décentralisée ou la reconnaissance mutuelle (67).

6.2.2.1. *Procédure décentralisée*

C'est la procédure qui permet à un médicament de pouvoir être autorisé simultanément dans plusieurs États membres de l'Union s'il n'a pas encore été autorisé dans un pays de l'UE et s'il ne relève pas du champ d'application de la procédure centralisée.

6.2.2.2. *Reconnaissance mutuelle*

Grâce à une entreprise ayant obtenu une autorisation de médicament dans l'un des États membres de l'Union, elle peut demander la reconnaissance de cette autorisation dans d'autres pays/régions de l'Union. Cette procédure permet aux États membres de s'appuyer sur les évaluations scientifiques d'autres États membres.

6.2.3. *Conclusion*

Quelle que soit la méthode d'autorisation utilisée, la réglementation et les exigences en matière de médicaments sont les mêmes dans toute l'UE. La transparence du système européen de réglementation pharmaceutique dans son fonctionnement et son processus décisionnel est une caractéristique importante de ce dernier.

Le rapport européen public d'évaluation est publié pour chaque médicament humain ou vétérinaire pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été accordée ou rejetée après l'évaluation de l'EMA. Si le médicament est autorisé par un État membre, des informations détaillées sur son évaluation sont également incluses dans le rapport public d'évaluation.

6.3. **La surveillance post commercialisation des médicaments en quelques mots**

6.3.1. *Assurer la sécurité*

Dès la mise sur le marché du médicament ou du produit de santé, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé (ANSM) intervient pour assurer la meilleure sécurité des patients (68). Elle réévalue régulièrement le rapport bénéfice / risque des produits de santé dans leur vie réelle. À cette fin, elle surveille les effets indésirables prévisibles ou inattendus du produit grâce au système d'alerte et au réseau régional. Dans le cadre du plan de gestion des risques, de nombreux médicaments feront l'objet d'une surveillance accrue. Dans le même temps, l'agence recueille et traite les reports de erreurs médicamenteuses potentielles ou avérées.

L'ANSM a également élaboré un plan de réévaluation systématique de l'AMM précédente sur la connaissance des risques et bénéfices et de l'évolution du traitement. L'agence mène des études épidémiologiques médicamenteuses indépendantes pour contrôler la sécurité des produits de santé en temps réel. Elle peut obliger les titulaires d'AMM à mener des études d'efficacité et de sécurité dans des conditions de soins réelles. L'agence s'assure que l'utilisation du produit est conforme aux recommandations de prise en charge de la pathologie.

L'ANSM assure la coordination scientifique et finance la recherche publique indépendante, axée sur la sécurité des patients après la commercialisation des produits de santé. Parallèlement, l'ANSM

promeut des initiatives conjointes de promotion du bon usage des médicaments et autres produits de santé à travers des fonds de projets.

L'ANSM contrôle la qualité des produits finis et des matières premières dans ses laboratoires et vérifie que les opérateurs respectent les bonnes pratiques de fabrication et de distribution définies par des inspections sur site. Grâce à ces inspections et rapports sur place, l'agence peut identifier les défauts de qualité et prendre les mesures appropriées (retrait de lots, messages d'alerte, etc.). Lorsque l'évaluation bénéfice / risque n'est pas idéale, l'agence peut suspendre ou retirer le médicament du marché et modifier les conditions de prescription et de délivrance des médicaments.

L'agence vérifie également chaque lot de vaccins et de médicaments dérivés du sang dans le laboratoire avant leur diffusion. Les fabricants doivent informer l'ANSM des restrictions, arrêts de commercialisation ou interdictions imputés dans d'autres pays aux produits présents sur le marché français.

6.3.2. *Surveiller le marché*

L'ANSM est également en charge du contrôle des circuits de distribution des médicaments susceptibles de dysfonctionner (difficultés d'approvisionnement, interruptions de vente, stocks insuffisants, problèmes d'expédition, etc.). Lorsqu'il s'agit de médicaments essentiels ou sensibles, l'anticipation et la gestion des pénuries est une activité de base, et l'absence de disponibilité de ces médicaments peut avoir un impact important sur le traitement des patients. L'agence cherche alors des solutions à ces difficultés et prend les mesures nécessaires pour les mettre en œuvre : identification des alternatives thérapeutiques disponibles à l'étranger et rendues disponibles sur le marché français, importation de produits, sites de production alternatifs, mise à disposition des informations aux des professionnels et des patients, etc.

L'ANSM autorise ou non l'importation de médicaments dans le cadre de la libre circulation des marchandises (importation de médicaments provenant d'un autre pays européen et ayant obtenu une AMM), et l'exportation en parallèle en le justifiant aux autorités étrangères. Elle élabore les déclarations d'exportation de médicaments et les certificats de l'OMS.

L'agence utilise aussi son expertise au niveau national et international, notamment via la vente sur Internet, pour lutter contre la contrefaçon des produits de santé.

7. Le MDSAP ou le garant d'une meilleure transparence de l'industrie

7.1. Définition

Le programme d'audit unique des dispositifs médicaux (MDSAP) est un programme qui permet la réalisation d'un audit réglementaire unique du système de gestion de la qualité d'un fabricant de dispositifs médicaux qui répond aux exigences de plusieurs juridictions réglementaires. Les audits sont menés par des organismes d'audit autorisés par les autorités réglementaires participantes à auditer conformément aux exigences du MDSAP (69).

Le MDSAP est un moyen permettant aux fabricants de dispositifs médicaux d'être audités une fois pour leur conformité aux exigences standard et réglementaires de cinq marchés différents de dispositifs médicaux : Australie, Brésil, Canada, Japon et États-Unis. La mission principale du programme est de « tirer parti conjointement des ressources réglementaires pour gérer un programme d'audit unique efficace, efficient et durable axé sur la surveillance des fabricants de dispositifs médicaux ».

7.2. Objectifs

Le programme d'audit unique des DM a été développé pour de nombreuses raisons qui sont les suivantes (69) :

- Le MDSAP a été mis en œuvre sur la base des exigences définies dans le modèle MDSAP de l'IMDRF (Forum International des Régulateurs de Dispositifs Médicaux) ;
- Permettre une surveillance réglementaire appropriée des systèmes de gestion de la qualité des fabricants de dispositifs médicaux tout en minimisant le fardeau réglementaire pesant sur l'industrie ;
- Promouvoir une utilisation plus efficace et plus flexible des ressources réglementaires grâce au travail partagé et l'acceptation mutuelle entre les régulateurs tout en respectant les souverainetés de chaque autorité ;
- Promouvoir globalement, à plus long terme, un meilleur alignement des approches réglementaires et des exigences techniques basées sur les normes internationales et les meilleures pratiques ;

- Promouvoir la cohérence, la prédictibilité et la transparence des programmes réglementaires en normalisant les pratiques et procédures des régulateurs participants à la surveillance d'organismes d'audit tiers et les exigences et procédures existantes en regard de l'évaluation de la conformité.

En outre, ce programme d'audit unique permettrait, dans le futur et à certains pays hors UE fortement intéressés par la base de données européenne EUDAMED, un accès facilité à cette dernière. Par soucis de réciprocité, il faudrait établir un échange d'informations, une éventuelle reconnaissance bilatérale des réglementations, une uniformisation des procédures. De nombreuses données seraient ainsi disponibles afin d'effectuer des analyses de tendances sur les produits grâce aux retours sur les données de vigilance et de surveillance.

En somme, la sécurité accrue des dispositifs mis sur le marché serait assurée à travers une meilleure traçabilité des produits mis sur le marché. Ainsi, l'état de santé des patients et des utilisateurs serait maximisé.

7.3. Les autorités réglementaires du MDSAP

Le MDSAP a été développé par des représentants de l'Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), de l'Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) du Brésil, de Santé Canada, du MHLW / PMDA du Japon et de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis (70). Toutes les autorités de réglementation participant au MDSAP sont des partenaires égaux dans le programme.

D'autres autorités réglementaires peuvent éventuellement décider de participer au MDSAP et de devenir des participants actifs au programme. Par exemple, le programme de pré-qualification des diagnostics *in vitro* (IVD) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Union européenne (UE) sont des observateurs officiels auprès du MDSAP Regulatory Authority Council (RAC) et du groupe de travail d'experts en la matière (SME).

7.4. Avantages du MDSAP pour le fabricant

Le MDSAP offre de nombreux avantages aux fabricants de dispositifs médicaux, notamment (69) la réalisation d'un seul audit au lieu de plusieurs audits ou inspections séparés par les autorités

réglementaires participantes ou leurs représentants. Par conséquent, pour de nombreux fabricants de dispositifs médicaux, le MDSAP réduit le nombre global d'audits ou d'inspections et optimise le temps et les ressources consacrés aux activités d'audit. De plus, en tant qu'objectif à plus long terme, il est prévu que le programme renforcera la confiance dans la fiabilité des audits par des tiers, que davantage d'autorités de régulation rejoindront le programme et que d'autres autorités de régulation utiliseront les informations mises à disposition par le biais du programme pour limiter le besoin d'audits supplémentaires. Certaines autorités réglementaires participantes utiliseront les résultats des audits MDSAP comme alternative à leurs propres inspections pour traiter les demandes d'autorisation de mise sur le marché des dispositifs médicaux. Comme dans tout programme d'audit tiers, le fabricant de dispositifs médicaux est libre de choisir parmi tous les organismes d'audit agréés pour effectuer les audits. Des audits de routine sont annoncés et planifiés avec le fabricant.

Le MDSAP devrait améliorer la prévisibilité des résultats de l'audit grâce à :

- L'amélioration des critères de reconnaissance des organismes d'audit,
- Au suivi des organismes d'audit par les autorités réglementaires participantes,
- L'utilisation d'un modèle d'audit standard MDSAP,
- La notation de toute non-conformité à l'aide de critères objectifs pour caractériser l'importance de la constatation,
- Au rapport des résultats de l'audit à l'aide d'un modèle de rapport standard.

L'inscription au MDSAP peut être considérée comme la preuve de l'engagement d'un fabricant de dispositifs médicaux envers les systèmes de gestion de la qualité pour la qualité des produits et la conformité réglementaire.

7.5. Conclusion

Le certificat MDSAP est une attestation par l'organisme d'audit que les installations énumérées dans le certificat ont été auditées par rapport aux critères listés pour le champ d'application répertorié et jugées conformes à ces exigences, y compris les exigences réglementaires des juridictions spécifiées des autorités réglementaires. Il ne représente pas une autorisation de mise

sur le marché et n'oblige pas les autorités réglementaires participantes à délivrer une telle autorisation de mise sur le marché ou à une approbation du fabricant ou de ses dispositifs.

Enfin, dans le cadre de l'IVDR, les procédures d'évaluation de la conformité consistent à la fois en l'audit du système de gestion de la qualité et l'évaluation de la sécurité et des performances d'un appareil (71). Une fois reconnus conformes par l'organisme notifié, ils aboutissent à l'attribution d'un certificat de conformité par l'ON. Ce certificat est essentiel pour la mise sur le marché des DIV. En outre, les organismes notifiés désignés sous IVDR remplissent des rôles, qui correspondent aux fonctions combinées des organismes d'audit MDSAP et des autorités de régulation participant au MDSAP. Par conséquent, les rôles exercés par les organismes notifiés et les organismes d'audit MDSAP diffèrent car ces-derniers assurent uniquement des audits du système de management de la qualité qui sont ensuite utilisés par les organismes notifiés pour évaluer la sécurité et les performances d'un dispositif afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Conclusions

Bien qu'assez méconnus en comparaison à d'autres produits de santé, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) sont pourtant d'utilisation courante en santé, en complément des thérapeutiques proposées par le biais des dispositifs médicaux et des médicaments. Le secteur du DMDIV réunit de nombreuses techniques et permettra au praticien d'établir en pratique, selon les résultats obtenus, un diagnostic et ainsi orienter ses décisions thérapeutiques. Bien qu'il s'agisse de produits de santé dont la commercialisation était largement réglementée, l'ancienne Directive Européenne relative au DMDIV a montré quelques lacunes en regard des garanties de sécurité en lien avec l'utilisation de ces dispositifs.

Dans ce contexte, le nouveau Règlement Européen des DMDIV (EU) 2017/746 a pour objectif principal de renforcer la sécurité sanitaire et d'harmoniser les règles applicables aux DMDIV au sein de l'Union Européenne. Il permet également une meilleure compréhension de ces dernières ainsi qu'une meilleure adaptation à l'innovation.

Les opérateurs de l'industrie des DMDIV assumeront de nouvelles obligations et pour cela les fabricants devront se doter, à l'instar de l'industrie pharmaceutique, de personnes responsables de la compliance réglementaire par rapport aux activités du fabricant (PRRC). Plus généralement, les différents acteurs, qu'ils soient représentants mandataires, importateurs ou distributeurs, devront interagir et être garants de la sécurité d'utilisation des DMDIV. Les autorités compétentes doivent être également en capacité de pouvoir inspecter la totalité des opérateurs de l'industrie. Afin de mieux coordonner les pratiques, les organismes notifiés répondront à un cahier des charges strict en termes de capacités et de contrôles (notamment des visites inopinées chez les fabricants) et seront placés sous contrôle de la Commission Européenne. L'évaluation clinique, par le biais de la recherche de performance clinique, deviendra critique pour certaines classes de dispositifs et il conviendra de consulter les laboratoires européens de référence.

Dans le cadre de l'application prochaine du nouveau règlement, nous nous sommes intéressés en particulier à la mise en place du processus de surveillance post-commercialisation (PMS) - et

toutes les activités associées – le PMS étant un maillon essentiel pour assurer la sécurité sanitaire des DMDIV utilisés à large échelle une fois leur commercialisation effective. Nous avons examiné de manière approfondie les implications pratiques de la mise en place du processus de PMS, qui va consister au recueil de données réactives et proactives telles que les retours clients ou les preuves cliniques, et qui nécessitera la mise à jour annuelle du dossier technique de chaque produit mis sur le marché. En outre, le PMS facilitera également la notification des incidents à l'échelle européenne et l'obligation faite aux fabricants de produire des résumés périodiques de sécurité (PSUR) qui viendront renforcer le dispositif de vigilance des DMDIV.

Nous avons également exposé les attentes majeures liées la mise en place de la nouvelle base de données européenne, EUDAMED, qui sera mise à disposition pour un usage public afin de mieux comprendre le marché, les événements et la recherche clinique, et enfin l'apport d'un identifiant unique qui sera établi afin de caractériser de nombreux éléments (retour de lot, rapports d'incidents, produits, etc.).

Après avoir passé en revue l'ensemble de ces dispositions réglementaires, nous avons proposé la mise en place pratique de ces mesures dans le cadre d'un apprentissage chez un fabricant américain de DMDIV installé en France. Nous avons vu comment cette multinationale se prépare à la mise en conformité du processus central que représente le PMS. En effet, il constitue un réel challenge pour le fabricant car il déterminera, ou non, la poursuite de la commercialisation ainsi que la nouvelle mise sur le marché de ses produits au sein de l'UE.

Au final, la mise en application d'un tel règlement à l'ensemble des États membres de l'UE, semble montrer que la Commission Européenne souhaiterait à terme réguler les DMDIV, mais aussi les dispositifs médicaux, de façon plus proche par rapport aux médicaments.

Le président de la thèse,

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 25/03/2021

Nom : Pr Xavier Armoiry (PU-PH)

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

Signature :



Professeure C. VINCIGUERRA

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



Bibliographie

1. IVDR – The New Regulation for In-Vitro Diagnostics [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.regulatory-affairs.org/en/regulatory-affairs/news-page/ivdr-eu-regulation-for-in-vitro-diagnostics/>
2. Scandale des prothèses mammaires PIP : la Cour de cassation ordonne un nouveau procès [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/police-justice/article/2018/10/10/scandale-des-protheses-mammaires-pip-la-cour-de-cassation-ordonne-un-nouveau-proces_5367542_1653578.html
3. EUR-Lex - 32017R0746 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/eng>
4. Classification des DM DIV sous le Règlement: une refonte complète | Nexialist - votre partenaire pour la conformité des dispositifs médicaux [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://nexialist.fr/classification-des-dm-div-sous-le-reglement-une-refonte-complete/>
5. Ghislain JC. Les nouveaux règlements européens relatifs aux DISPOSITIFS MEDICAUX - ANSM.
6. diagnostic compagnon [Internet]. Qualitiso. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/acronymes-definitions/diagnostic-compagnon/>
7. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis [Internet]. [cité 16 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325056/>
8. Devillier N. Scandale « Implant files » : un nouveau règlement européen trop conciliant avec les industriels [Internet]. The Conversation. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://theconversation.com/scandale-implant-files-un-nouveau-reglement-europeen-trop-conciliant-avec-les-industriels-107734>
9. Moan B, Rabin N. THE NEW EU IN VITRO DIAGNOSTIC MEDICAL DEVICE REGULATION (IVDR): :11.
10. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 août 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/D#term_16645](https://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/D#term_16645)

11. SIDIV. Livre Blanc -Le diagnostic biologique au coeur de la santé de demain. 2017.
12. HAS. Parcours du dispositif médical en France. 2017.
13. Forfait innovation [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035788/fr/forfait-innovation
14. COVID 19 - Commercialisation des DM et DMDIV - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/COVID-19-Commercialisation-des-DM-et-DMDIV/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/COVID-19-Commercialisation-des-DM-et-DMDIV/(offset)/0)
15. Le Menn J. Rapport d'information. 2013.
16. Medtech Europe. European IVD Market Statistics - REPORT 2017.
17. PICARD R, RENAUD-MAZATAUD N. Attractivité de la France pour les entreprises de santé. 2017.
18. Médecine personnalisée [Internet]. bioMérieux Corporate Website. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.biomerieux.com/fr/medecine-personnalisee-0>
19. Norm Rabin. THE NEW EU IN VITRO DIAGNOSTIC MEDICAL DEVICE REGULATION (IVDR): Practical Implications for Manufacturers [Internet]. Maetrics. 2018 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://maetrics.com/thanks/>
20. Revision of the In-Vitro Diagnostic regulatory framework | BSI Group [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.bsigroup.com/en-GB/medical-devices/our-services/IVDR-Revision/>
21. 14:00-17:00. ISO 13485:2016 [Internet]. ISO. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/05/97/59752.html>
22. EU IVD Regulation: Scrutiny System For Diagnostics | Medtech Insight [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/eu-ivd-regulation>
23. CARDOEN G. Expert panels [Internet]. Public Health - European Commission. 2020 [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/md_expertpanels/experts/expert_panels_en
24. CARDOEN G. Overview Medical Devices Panel experts [Internet]. Public Health - European Commission. 2020 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/md_expertpanels/overview_en

25. Symboles pour l'étiquetage des DM (EN 15223-1 et EN 980) [Internet]. Qualitiso. 2015 [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/symboles-dispositifs-medicaux/>
26. BrokerAge - Jan. 20, 2015 [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.multibriefs.com/briefs/pbba/012015.html>
27. GS1 - Êtes-vous prêt pour l'UDI? Identification Unique des Dispositifs Médicaux [Internet]. GS1. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.gs1.fr/Publications/Publications/Êtes-vous-pret-pour-l-UDI-Identification-Unique-des-Dispositifs-Medicaux>
28. Dispositifs Médicaux | Quel est le rôle d'un organisme notifié? [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.bsigroup.com/fr-FR/Dispositifs-Medicaux/Nos-services/Quel-est-le-role-dun-organisme-notifie-/>
29. ISO 13485 - Liste des procédures obligatoires [Internet]. Qualitiso. 2015 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/iso-13485-procedures-obligatoires/>
30. Autorités compétentes [Internet]. Twoksa. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.twoksa.com/documents/autorites-competentes/>
31. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
32. natalie. Organismes notifiés : kesaco [Internet]. snitem.fr. 2019 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/le-snitem-en-action/les-publications/organismes-notifies-kesaco>
33. Liste des organismes notifiés : le site de la Commission européenne change d'adresse – DM Experts, Réseau de consultants pour les dispositifs médicaux [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.dm-experts.fr/2019/07/liste-des-organismes-notifies-le-site-de-la-commission-europeenne-change-dadresse/>
34. The Essential IVDR and the Challenges it Presents [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/9/the-essential-ivdr-and-the-challenges-it-presents>
35. Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux

dispositifs médicaux de diagnostic in vitro [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A31998L0079>

36. EUR-Lex - 32017R0746 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/eng>

37. The Role of Eudamed under the MDR and IVDR [Internet]. Emergo. 2018 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.emergobyul.com/resources/articles/white-paper-eudamed-mdr-ivdr>

38. Eudamed reportedly delayed 2 years, IVDR gets 2nd notified body [Internet]. MedTech Dive. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.medtechdive.com/news/eudamed-reportedly-delayed-2-years-ivdr-gets-2nd-notified-body/565941/>

39. Base de données EUDAMED pour les dispositifs médicaux : lancement du module destiné à l'enregistrement des opérateurs - Point d'Information (actualisé le 10/12/2020) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Actualite/Base-de-donnees-EUDAMED-pour-les-dispositifs-medicaux-lancement-du-module-destine-a-l-enregistrement-des-operateurs-Point-d-Information-actualise-le-10-12-2020>

40. QARAD. The new EU IVD-Regulation deep dive.

41. Immunotech Beckman Coulter. Présentation de Beckman Coulter Marseille. 2019.

42. Beckman Coulter Diagnostics | Beckman Coulter [Internet]. [cité 8 août 2018]. Disponible sur: <https://www.beckmancoulter.com/fr>

43. Immunotech. Cours de cytométrie en flux. 2019.

44. metecon. A new concept: PMPF becomes mandatory under the IVDR [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.metecon.de/en/leistungen-ivd/clinical-affairs/pmpf/>

45. WHO. Guidance for post-market surveillance and market surveillance of medical devices, including in-vitro-diagnostics. 2020.

46. La gestion des réclamations : définition, objectifs et conseils - IONOS [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ionos.fr/startupguide/gestion/la-gestion-des-reclamations/>

47. Ghalla Chikh. Traitement de Réclamation clients [Internet]. Marketing présenté à; 19:11:38 UTC [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/GhallaChikh/traitement-de-reclamation-clients>

48. Immunotech Beckman Coulter. Questions générales de traitement des réclamations clients.

49. La revue de littérature scientifique : méthode, organisation et exemples [Internet]. Scribbr. 2020 [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.scribbr.fr/article-scientifique/revue-de-litterature-scientifique/>
50. HAS. GUIDE D'ANALYSE DE LA LITTERATURE ET GRADATION DES RECOMMANDATIONS. 2000.
51. Masson E. Dix règles simples pour rédiger une revue de littérature [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/894890/dix-regles-simples-pour-rediger-une-revue-de-litte>
52. Yeh C-F, Wu C-C, Liu S-H, Chen K-F. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 8 janv 2019 [cité 16 janv 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325056/>
53. Démonstration des preuves cliniques des DMDIV | LNE, Laboratoire national de métrologie et d'essais [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.lne.fr/fr/lettres-information/medical-sante/demonstration-preuves-cliniques-dmdiv>
54. Validité scientifique [Internet]. Qualitiso. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/acronymes-definitions/validite-scientifique/>
55. ANSM. Comité d'interface ANSM / Organisations professionnelles Représentatives des industries des DM et des DMDIV Groupe de travail « Règlements DM/DMDIV ».
56. HAS. Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux. 2013.
57. Institut J. In Vitro Diagnostic Medical Device Performance Evaluation [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://johner-institute.com/articles/johner-institute/in-vitro-diagnostic-medical-device-performance-evaluation/>
58. MedTech. Clinical Evidence Requirements for CE certification under the In-Vitro Diagnostic Regulation in the European Union. 2020.
59. ISO 20916:2019(fr), Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro — Études des performances cliniques utilisant des prélèvements de sujets humains — Bonnes pratiques d'étude [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:20916:ed-1:v1:fr>
60. ANSES. Guide de validation des méthodes d'analyses. 2015.

61. Longtin J. VÉRIFICATION ET VALIDATION DES MÉTHODES ANALYTIQUES.
62. WHO. Le modèle de cadre réglementaire mondial de l'OMS relatif aux dispositifs médicaux incluant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. 2019.
63. Dispositif médical : évaluation clinique / aviesan [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <https://aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/vademecum-reglementaire/dispositif-medical-evaluation-clinique>
64. PhysioControl. MAUDE Database.
65. Health C for D and R. Manufacturer and User Facility Device Experience Database - (MAUDE). FDA [Internet]. 29 sept 2020 [cité 31 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/mandatory-reporting-requirements-manufacturers-importers-and-device-user-facilities/manufacture-and-user-facility-device-experience-database-maude>
66. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf.
67. PROCEDURES D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE NATIONALE, EUROPEENNES DECENTRALISEE ET CENTRALISEE | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/procedures-d%E2%80%99autorisation-de-mise-sur-le-marche-nationale-europeennes-decentralisee-et>
68. Après la mise sur le marché - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Apres-la-mise-sur-le-marche/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Cycle-de-vie-des-produits-de-sante/Apres-la-mise-sur-le-marche/(offset)/2)
69. Medical Device Single Audit Program Frequently Asked Questions. 2017.
70. Dispositifs Médicaux | Medical Device Single Audit Program [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.bsigroup.com/fr-FR/Dispositifs-Medicaux/Nos-services/Medical-Device-Single-Audit-Program-MDSAP/>
71. RIS.WORLD. Europe - MDCG 2020-14 : Guidance for notified bodies on the use of MDSAP audit reports in the context of surveillance audits carried out under the MDR/IVDR [Internet]. RIS.WORLD. 2020 [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ris.world/europe-mdcg-2020-14-guidance-for-notified-bodies-on-the-use-of-mdsap-audit-reports-in-the-context-of-surveillance-audits-carried-out-under-the-mdr-ivdr/>

72. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=13
73. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34
74. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=35

Annexe I : Liste des organismes notifiés selon les directives 93/42/EEC et 98/79/EC et les règlements (EU) 2017/45 et (EU) 2017/476

Selon la directive relative aux Dispositifs Médicaux 93/42/EEC et In Vitro 98/79/EC (72)

Numéro d'identification de l'ON	Nom	Pays
NB 2265	3EC International a.s.	Slovakia
NB 0318	AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS	Spain
NB 0086	BSI Assurance UK Ltd	United Kingdom
NB 2797	BSI Group The Netherlands B.V.	Netherlands
NB 1370	BUREAU VERITAS ITALIA S.P.A.	Italy
NB 0633	Berlin Cert Prüf- und Zertifizierstelle für Medizinprodukte GmbH	Germany
NB 2409	CE Certiso Orvos- és Kórháztechnikai Ellenőrző és Tanúsító Kft.	Hungary
NB 0546	CERTIQUALITY S.R.L. - ISTITUTO DI CERTIFICAZIONE DELLA QUALITA'	Italy
NB 1912	DARE!! Services B.V.	Netherlands
NB 0344	DEKRA Certification B.V.	Netherlands
NB 0124	DEKRA Certification GmbH	Germany
NB 2460	DNV GL Presafe AS	Norway
NB 0297	DQS Medizinprodukte GmbH	Germany
NB 2282	DQS Polska Sp. z o.o	Poland
NB 1014	ELEKTROTECHNICKÝ ZKUŠEBNÍ ÚSTAV, s.p.	Czech Republic
NB 1282	ENTE CERTIFICAZIONE MACCHINE SRL	Italy
NB 0537	Eurofins Expert Services Oy	Finland
NB 0681	Eurofins Product Service GmbH	Germany
NB 0477	Eurofins Product Testing Italy S.r.l.	Italy
NB 2803	G.F.I. Health Technology Certification Ltd	Cyprus
NB 0459	GMED	France
NB 0425	ICIM S.P.A.	Italy
NB 0051	IMQ ISTITUTO ITALIANO DEL MARCHIO DI QUALITÀ S.P.A.	Italy
NB 1023	INSTITUT PRO TESTOVÁNÍ A CERTIFIKACI, a. s.	Czech Republic
NB 0413	INTERTEK SEMKO AB	Sweden
NB 0373	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'	Italy
NB 0426	ITALCERT SRL	Italy
NB 0476	KIWA CERMET ITALIA S.P.A.	Italy
NB 1984	Kiwa Belgelendirme Hizmetleri A.Ş.	Turkey
NB 0483	MDC MEDICAL DEVICE CERTIFICATION GMBH	Germany

Numéro d'identification de l'ON	Nom	Pays
NB 0482	<u>MEDCERT ZERTIFIZIERUNGS- UND PRÜFUNGSGESELLSCHAFT FÜR DIE MEDIZIN GMBH</u>	Germany
NB 0068	<u>MTIC InterCert S.r.l.</u>	Italy
NB 0653	<u>NATIONAL EVALUATION CENTER OF QUALITY AND TECHNOLOGY IN HEALTH S.A.- EKAPTY</u>	Greece
NB 0050	<u>National Standards Authority of Ireland (NSAI)</u>	Ireland
NB 2764	<u>Notice Belgelendirme, Muayene ve Denetim Hizmetleri Anonim Şirketi</u>	Turkey
NB 1011	<u>Országos Gógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet Eszközminősítő és Kórháztechnikai Igazgatóság (National Institute of Pharmacy and Nutrition)</u>	Hungary
NB 1434	<u>POLSKIE CENTRUM BADAN I CERTYFIKACJI S.A.</u>	Poland
NB 0543	<u>Presafe Denmark A/S</u>	Denmark
NB 0402	<u>RISE Research Institutes of Sweden AB</u>	Sweden
NB 1639	<u>SGS Belgium NV</u>	Belgium
NB 0598 (ex-0403)	<u>SGS FIMKO OY</u>	Finland
NB 0120	<u>SGS United Kingdom Limited</u>	United Kingdom
NB 0494	<u>SLG PRÜF UND ZERTIFIZIERUNGS GMBH</u>	Germany
NB 1304	<u>SLOVENIAN INSTITUTE OF QUALITY AND METROLOGY - SIQ</u>	Slovenia
NB 1250	<u>Schweizerische Vereinigung für Qualitäts- und Managementsysteme</u>	Switzerland (MRA)
NB 2195	<u>Szetest Uygunluk Değerlendirme A.Ş.</u>	Turkey
NB 0805	<u>THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION</u>	Australia (MRA)
NB 1783	<u>TURKISH STANDARDS INSTITUTION (TSE)</u>	Turkey
NB 1936	<u>TUV Rheinland Italia SRL</u>	Italy
NB 0044	<u>TÜV NORD CERT GmbH</u>	Germany
NB 0197	<u>TÜV Rheinland LGA Products GmbH</u>	Germany
NB 0123	<u>TÜV SÜD Product Service GmbH Zertifizierstellen</u>	Germany
NB 2292	<u>UDEM Uluslararası Belgelendirme Denetim Eğitim Merkezi San. ve Tic. A.Ş.</u>	Turkey
NB 2854	<u>bqs. s.r.o.</u>	Slovakia
NB 0481	<u>ecm-Zertifizierungsgesellschaft für Medizinprodukte in Europa mbH</u>	Germany

Selon le règlement relatif aux Dispositifs Médicaux (EU) 2017/745 (73)

Numéro d'identification de l'ON	Nom	Pays
NB 0086	<u>BSI Assurance UK Ltd</u>	United Kingdom

NB 2797	<u>BSI Group The Netherlands B.V.</u>	Netherlands
NB 2409	<u>CE Certiso Orvos- és Kórháztechnikai Ellenőrző és Tanúsító Kft.</u>	Hungary
NB 1912	<u>DARE!! Services B.V.</u>	Netherlands
NB 0344	<u>DEKRA Certification B.V.</u>	Netherlands
NB 0124	<u>DEKRA Certification GmbH</u>	Germany
NB 2460	<u>DNV GL Presafe AS</u>	Norway
NB 0051	<u>IMQ ISTITUTO ITALIANO DEL MARCHIO DI QUALITÀ S.P.A.</u>	Italy
NB 0483	<u>MDC MEDICAL DEVICE CERTIFICATION GMBH</u>	Germany
NB 0482	<u>MEDCERT ZERTIFIZIERUNGS- UND PRÜFUNGSGESELLSCHAFT FÜR DIE MEDIZIN GMBH</u>	Germany
NB 0050	<u>National Standards Authority of Ireland (NSAI)</u>	Ireland
NB 0197	<u>TÜV Rheinland LGA Products GmbH</u>	Germany
NB 0123	<u>TÜV SÜD Product Service GmbH Zertifizierstellen</u>	Germany

Selon le règlement relatif aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* (EU) 2017/746 (74)

Numéro d'identification de l'ON	Nom	Pays
NB 0086	<u>BSI Assurance UK Ltd</u>	United Kingdom
NB 2797	<u>BSI Group The Netherlands B.V.</u>	Netherlands
NB 0124	<u>DEKRA Certification GmbH</u>	Germany

Annexe 2 : Liste des Autorités compétentes des États Membres et des pays partenaires (30)

Pays	Nom de l'Autorité Compétente	Acronyme
Allemagne	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte	BFARM
Australie	Therapeutic Goods Administration	TGA
Autriche	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen.	BASG
Belgique	Agence Fédérale des Médicaments et des produits de Santé	AMFPS
Bulgarie	Bulgarian Drug Agency	BDA
Canada	Health Canada – Santé Canada	HC-SC
Chine	China Food and Drug Administration	CFDA
Chypre	Chyprian Ministry of Health	CMOH
Croatie	Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia	HALMED
Danemark	Danish Health and Medicines Authority	DKMA
Espagne	Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios	AEMPS
Estonie	Terviseamet Health Board	TA
Etats Unis	Food and Drug Administration	FDA
Finlande	National Supervisory Authority for Welfare and Health	Valvira
France	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé	ANSM
Grèce	National Organization for Medicines	NOM
Hongrie	Authority for Medical Devices	EEMH
Irlande	Irish Medicines Board	IMB
Islande	Icelandic Medicine Agency	IMCA
Italie	Italian Ministry of Health	IMOH
Japon	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	PMDA
Luxembourg	Ministère de la Santé, direction de la Santé	/
Malte	Regulatory Affairs Directorate	MCCAA
Pays-Bas	The Healthcare Inspectorate	IGZ
Pologne	The office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products	URPL
Portugal	Autoridade Nacional do Medicamento et Produtos de Saude	INFARMED
République Tchèque	Ministerstvo Zdravotnictvi České Republiky	MZCR
Roumanie	Agentia Nationala a Medicamentului	AMN
Royaume-Uni	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency	MHRA
Singapour	Health Sciences Authority	HSA
Slovaquie	State Institute for Drug Control	SIDC
Slovénie	Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia	JAZMP
Suède	Medical Product Agency	MPA

Annexe 3 : Questions générales pour Réclamations et/ou Retours clients (Immunotech, Beckman Coulter) (48)

Questions générales : réclamations/retours clients	Safety	Quality	Business Process	Product Feedback
1- Event Date	X	X	X	X
2- Short Summary	X	X	X	X
3- Full Detailed Description	X	X	X	X
4- Product Line	X	X		X
5- Select Instrument	X	X		
6- Event Symptom Category (Consumable, Contract Research, Hardware, Reagent, Software, System). If uncertain pick system as the symptom	X	X		X
7- Select Consumable (Consumable)	X	X		X
8- Sequencing Service Type (Contract Research)	X	X		X
9- Select Part (Hardware)	X	X		X
10- Serial Number (Hardware/System)	X	X		X
11- Software Version (Hardware/Software/System)	X	X		X
12- Select Reagent (Reagent). When Reagent selected add all lot #s - (must include ENTIRE lot number including letters and numbers) - mentioned in the event description)	X	X		X
13- DOA- Yes/No	X	X		
14- If DOA - Yellow Tag # and did part need to be altered? Yes/No	X	X		
15- Installation Issue : Yes/No	X	X		

Questions générales : réclamations/retours clients	Safety	Quality	Business Process	Product Feedback
16- What was done to satisfy Customer?	X	X	X	
17- Was customer satisfied with the action(s) taken? Yes/No	X	X	X	
18- If not, state the reason: Is Customer Operational? Yes/No	X	X		
19- Does Customer Require further Contact? Yes/No	X	X	X	
20- If Yes: Customer Expectation of contact and What Type of Contact: Email/Telephone	X	X	X	

**MENTION A FAIRE FIGURER SUR LA DERNIERE PAGE DU MEMOIRE OU DE
LA THESE**

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

BOUDAOUI Hasma

La Surveillance Post Commercialisation des Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* : implications du nouveau règlement (EU) 2017/746 et mise en place pratique au sein d'un fabricant basé en France.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2021, 155 p.

RESUME

Assez méconnus en comparaison à d'autres produits de santé, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sont pourtant bien intégrés dans le domaine de santé aux côtés des dispositifs médicaux et des médicaments. Le secteur du DIV réunit de nombreuses techniques et permettra au praticien d'établir, selon les résultats obtenus, un diagnostic et ainsi orienter ses décisions thérapeutiques. Malgré sa complexité établie, le nouveau règlement des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (EU) 2017/746 a pour objectif principal de renforcer la sécurité sanitaire et d'harmoniser les règles applicables aux DMDIV au sein de l'Union européenne. Dans cette optique, la mise en place du processus de surveillance post-commercialisation - et toutes les activités associées - est essentiel car il permettra répondre à certaines exigences de la nouvelle réglementation. Ainsi, le PMS qui consiste au recueil de données réactives et proactives telles que les retours clients, les Fields actions, les preuves cliniques, etc., impliquera la mise à jour annuelle du dossier technique de chaque produit mis sur le marché. Effectivement, le nouveau règlement (EU) 2017/746 représente une avancée majeure en matière de transparence et de traçabilité. D'ailleurs, la nouvelle base de données européenne, EUDAMED, sera mise à disposition pour un usage public afin de mieux comprendre, entre autres, le marché, les événements et la recherche clinique. Enfin, la mise en application d'un tel règlement, directement applicable à l'ensemble des états membres de l'UE, démontre clairement la volonté de la part de la Commission Européenne de réguler les DMDIV comme le sont les médicaments, en permettant la collaboration étroite entre les pays européens, le partage de la charge de travail et en assurant la réglementation efficace des DMDIV dans toute l'Union.

L'objectif de cette thèse est d'analyser et comprendre la mise en place de la surveillance post commercialisation (PMS) dans le cadre du nouveau règlement (EU) 2017/746.

MOTS CLES

Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*
Réglementation
(EU) 2017/746
Post Market Surveillance

JURY

M. ARMOIRY Xavier, Professeur des Universités et Praticien hospitalier
Mme GAILLARD Claire, Maître de Conférences
Mme ROQUES-VIOLIN Sophie, Responsable Qualité et Affaires réglementaires

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 9 Avril 2021

CONTACT

xavier.armoiry@univ-lyon1.fr