



HAL
open science

Les produits frontières : réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire

Mandine Casado

► **To cite this version:**

Mandine Casado. Les produits frontières: réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00727267

HAL Id: dumas-00727267

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00727267>

Submitted on 3 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

**LES PRODUITS FRONTIERES :
REFLEXION AUTOUR DE L'ATTRIBUTION
D'UN STATUT REGLEMENTAIRE**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

CASADO Mandine

Née le 13 Juin 1986, à Alès (30)

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT
A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Le 24 Février 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury et Directeur de thèse :

Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE

Membres :

M. Daniel HARTMANN

M. Damien GUILLAUD

Mme Béatrice BELLET

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté: **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes: **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie MoléculaireJ Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVASANO	Monika	Biophysique (LB.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P .M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT -MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P .M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.LB)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL: +33 (0)4 75 63 71 00
FAX: +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté: **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes: **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I.)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie - Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) – <i>À partir du 1^{er} mai</i>
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie - Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférences
FITE	Andrée	Professeur certifié
GOUBIER	Laurence	Professeur certifié

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL: +33 (0)4 75 63 71 00
FAX: +33 (0)4 75 63 71 70



ATER (n=5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBF A)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (TherexlTIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEURS ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (praticien Hospitalier - CHU)

ATER: Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU: Centre Hospitalier Universitaire
CIB: Centre d'Innovation en Biologie
DPM: Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2: Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB: Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogénèse »
IBS: Institut de Biologie Structurale
JR: Jean Roget
LAPM: Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA: Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM: Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB: Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA: Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR: Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST: Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG: Professeur Agrégé
TIMC-IMAG: Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interaction

REMERCIEMENTS

► A Madame **Martine DELETRAZ-DELPORTE** :

Un grand merci pour avoir accepté d'encadrer et de présider cette thèse, pour votre aide, votre soutien et pour tout le temps que vous m'avez consacré durant ce travail.

Un grand merci également pour l'enseignement que vous m'avez apporté tout au long de ces études et pour m'avoir transmis bien plus qu'une discipline, une passion.

► A Monsieur **Daniel HARTMANN** :

Merci mille fois d'avoir accepté de faire partie de ce jury malgré la distance et d'avoir partagé avec moi vos connaissances des dispositifs médicaux durant cette année de master.

► A Monsieur **Damien GUILLAUD** :

Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

► A Madame **Béatrice BELLET** :

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de clore ainsi avec moi ces sept années d'études.

DEDICACES

A ma famille :

A mes parents Michèle et Patrick

C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui, vous m'avez toujours aidée et soutenue dans tout ce que j'ai entrepris malgré les difficultés. Sans vous, je ne serais jamais arrivée jusqu'ici. Il n'existe pas de mots pour vous remercier.

Je ne vous le dis pas assez mais je vous aime.

A toute ma famille, mes grands-parents, tantes, oncles, cousins, cousines

Comme vous me le montrez encore aujourd'hui, vous avez toujours été là et vous avez toujours cru en moi.

Un remerciement particulier :

- Pour ma famille d'adoption, pour m'avoir si bien accueilli et choyé
- Pour ma tata Céçou, pour avoir toujours été là et pour m'avoir soutenue pendant mon épopée lyonnaise ô combien éprouvante. Moi aussi je t'aime fort
- Pour ma tata Jo, pour ton écoute, ton soutien et pour tous ces bons moments passés à Ansouis.

A ceux qui m'ont enseigné :

A Renée Grillot, Edwige Nicolle, et Marie Faure

Mille mercis pour votre écoute et soutien lorsque "mon monde" s'écroulait. Vous m'avez permis de continuer à avancer malgré les difficultés.

A l'équipe de la Pharmacie Champon

Un grand merci à Béatrice, Stéphanie, Monsieur et Madame Champon qui m'ont accueillie et aidée lors de mes différents stages officinaux, pour votre gentillesse et vos conseils.

A l'ensemble du personnel de TBF

Merci pour m'avoir accueillie pendant ces six mois de stage, pour vos conseils et votre aide pour la rédaction de cette thèse.

A mes amis :

A Coline

De ces 6 années de pharmacie (toujours au 1^{er} rang) est née une belle amitié. Merci pour ton soutien de chaque jour et pour nos fous rires (cf. Chimie Ana).

Je ne te le dirai jamais assez mais " je t'aime ".

A Audrey

Qu'il s'en est écoulé du temps depuis les bancs du lycée briançonnais. Merci de m'avoir supportée toutes ces années. Je n'oublierai jamais tout ce que tu as fait pour moi. Même si nos destins nous ont éloignées, j'espère que tu feras toujours partie de ma vie.

A très vite pour des fiestas lilloises.

A Sophie

Ma seule et unique « fiote », mais de loin la meilleure de toutes. Merci pour tous ces moments partagés et pour notre très belle complicité.

A mes amis et rencontres au cours de ces années d'études :

Anne-Claire, Christelle, Flavie, Camille, Flora, Mathéo et David. Merci pour tous ces repas au RU (un merci tout spécial à Anne-Claire, Christelle, Mathéo et Coco, pour avoir joué le rôle d'ascenseur), pour ces soirées et surtout pour ces pré-soirées !

A Christine et Clarisse

Pour nos sorties lyonnaises et pour leur bonne humeur de chaque jour.

A Mimi

Pour ces supers moments passés ensemble.

A la 5^{ième} année Indus Biotech

Pour cette année de galères partagées (vive les « nanoparticules »), pour ces copieux pti déj' organisés jusqu'aux couverts, et pour ces sorties en bus autant épiques que matinales.

Au Claixois et aux pièces rapportées

Allez je vais vous citer : Alan (ma première rencontre sur les bancs de la fac), Guillaume (mon acolyte des podiums), Angélique, Nath (ma compère de ciné), Cyril, Mathieu, Céline, Barbara, Lucien, Mickaël, Flo, Jérôôôme, Chloé, Bubu et Julie. Merci pour votre soutien, pour nos sorties du samedi soir et pour toutes nos soirées à thème !

A Perrinette

Qui m'a épaulée pendant mon stage, garde ton sourire, ta bonne humeur et tu iras "peut-être" au paradis.

A Thomas

Une dédicace toute spéciale pour toi, ma belle rencontre du Plateau Téléthon, un vrai rayon de soleil lillois, ton courage fait ma force.

A tous les autres et j'en oublie :

Marjorie (ma super marraine), Eugénie, Antho, Baptiste, Fabien, Bruno, Camille, Mélanie, La blonde, Fabrice, Gaspard, Ludo, Cécile, Marine, Diana, Isabelle/Cyril/Evelyne/Bernard (une partie de la Team Téléthon), Philippe mon kiné et parfois psy (déjà 7 ans), ...

Et pour finir, à tous ceux qui se reconnaîtront

Merci pour m'avoir épaulée lorsque la vie nous joue des tours.

Parait-il : « La roue tourne un jour ».

Un grand Merci !

LES PRODUITS FRONTIERES :
REFLEXION AUTOUR DE L'ATTRIBUTION
D'UN STATUT REGLEMENTAIRE

TABLE DES MATIERES

Abréviations	10
Liste des figures	11
Liste des tableaux	12
INTRODUCTION	13
<u>PARTIE I : Aspects juridiques des produits frontières</u>	15
1. Définition du terme « statut »	16
2. Définition et Origine du « Concept de produit frontière »	17
2.1. Définition	17
2.2. Origine du concept	17
2.2.1. Avancées scientifiques et précision des modes d'action.....	18
2.2.2. Emergence de nouvelles technologies : Cas de la Médecine régénérative.....	19
2.2.3. La Règlementation, un encadrement <i>a posteriori</i>	20
2.2.4. Constat final	24
3. Différents cas de figure, Différentes stratégies règlementaires.....	25
3.1. Le produit novateur	25
3.2. La combinaison novatrice.....	25
4. Description des statuts existants	28
4.1. Le médicament traditionnel	28
4.1.1. La Règlementation applicable	28
4.1.1.1. Source européenne	28
4.1.1.2. Source française.....	32
4.1.2. Qu'est-ce qu'un médicament traditionnel ?.....	32
4.1.2.1. Définition.....	33
4.1.2.2. Classification	34
4.1.2.2.1. Médicaments soumis à prescription médicale	34
4.1.2.2.2. Médicaments non soumis à prescription médicale.....	35
4.2. Les médicaments de thérapie innovante.....	35
4.2.1. La Règlementation applicable	35
4.2.1.1. Source européenne	35
4.2.1.2. Source française.....	36

4.2.2. Qu'est-ce qu'un médicament de thérapie innovante ?	37
4.2.2.1. Définition et Classification	37
4.3. Le dispositif médical	40
4.3.1. La Règlementation applicable	40
4.3.1.1. Source européenne	40
4.3.1.2. Source française.....	43
4.3.2. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ?	44
4.3.2.1. Définition.....	44
4.3.2.2. Classification	45
4.4. Les éléments du corps humain : Organes, tissus, cellules, sang et dérivés sanguins	47
4.4.1. La Règlementation applicable	47
4.4.1.1. Les organes, tissus et cellules	47
4.4.1.2. Le sang et ses dérivés	48
4.4.2. Qu'est-ce qu'un élément du corps humain?	49
5. Justification de la recherche d'un statut pour un produit	52
5.1. Enjeu de santé publique	52
5.2. Clé de la commercialisation	53
5.2.1. Mise sur le marché d'un Médicament traditionnel.....	54
5.2.2. Mise sur le marché d'un Médicament de thérapie innovante	55
5.2.3. Mise sur le marché d'un Dispositif médical.....	56
5.2.4. Cas particulier des éléments du corps humain.....	57
6. Démarche permettant l'analyse d'un produit frontière au regard de la Règlementation	60
<u>PARTIE II : Cas concrets</u>	62
1. Le substitut dermique Dermagraft® (smith&nephew)	63
1.1. Présentation du produit	63
1.1.1. Description.....	63
1.1.2. Composition.....	63
1.1.3. Processus de fabrication.....	64
1.1.4. Mode d'action	64
1.1.5. Indications.....	65
1.2. Démarche règlementaire	65
1.2.1. Identification des constituants du produit.....	65
1.2.2. Classification de chaque constituant.....	65
1.2.2.1. Support.....	65
1.2.2.2. Composante cellulaire.....	66

1.2.3. Recherche de l'action principale	67
1.2.4. Détermination du statut réglementaire.....	67
2. Le stent Cypher® (Cordis® une société de Johnson-Johnson).....	68
2.1. Présentation du produit.....	68
2.1.1. Description.....	68
2.1.2. Composition.....	68
2.1.3. Mode d'action	69
2.1.4. Indications.....	69
2.2. Démarche réglementaire	70
2.2.1. Identification des constituants du produit.....	70
2.2.2. Classification de chaque constituant.....	70
2.2.2.1. Plate-forme	70
2.2.2.2. Substance : le sirolimus	71
2.2.3. Recherche de l'action principale	71
2.2.4. Détermination du statut réglementaire	72
3. Le patch Durogésic® (Janssen Cilag)	73
3.1. Présentation du produit.....	73
3.1.1. Description.....	73
3.1.2. Composition.....	73
3.1.3. Mode d'action	74
3.1.4. Indications.....	75
3.2. Démarche réglementaire	75
3.2.1. Identification des constituants du produit.....	75
3.2.2. Classification de chaque constituant.....	75
3.2.2.1. Substance : le fentanyl.....	75
3.2.2.2. Dispositif transdermique.....	76
3.2.3. Recherche de l'action principale	76
3.2.4. Détermination du statut réglementaire	77
4. L'allogreffe PA0APHOENIX® (TBF Génie tissulaire)	78
4.1. Présentation du produit.....	78
4.1.1. Description.....	78
4.1.2. Composition.....	78
4.1.3. Préparation.....	80
4.1.4. Mode d'action	80
4.1.5. Indications.....	81
4.2. Démarche réglementaire	81
4.2.1. Identification des constituants du produit.....	81

4.2.2. Classification de chaque constituant.....	82
4.2.2.1. Poudre osseuse.....	82
4.2.2.2. Vecteur : la pâte malléable.....	83
4.2.3. Recherche de l'action principale.....	83
4.2.4. Détermination du statut réglementaire.....	84
5. ATLANTIK Genta® (MedicalBiomat, filiale de MedicalGroup).....	85
5.1. Présentation du produit.....	85
5.1.1. Description.....	85
5.1.2. Composition.....	85
5.1.3. Mode d'action.....	86
5.1.4. Indications.....	87
5.2. Démarche réglementaire.....	87
5.2.1. Identification des constituants du produit.....	87
5.2.2. Classification de chaque constituant.....	88
5.2.2.1. Matériau de comblement.....	88
5.2.2.2. Substance : la gentamicine.....	88
5.2.3. Recherche de l'action principale.....	89
5.2.4. Détermination du statut réglementaire.....	89
6. BD Posiflush® (BD : Becton, Dickinson and Compagny).....	91
6.1. Présentation du produit.....	91
6.1.1. Description.....	91
6.1.2. Composition.....	91
6.1.3. Rôle.....	92
6.1.4. Indications.....	93
6.2. Démarche réglementaire.....	93
6.2.1. Identification des constituants du produit.....	93
6.2.2. Classification de chaque constituant.....	93
6.2.2.1. Seringue.....	93
6.2.2.2. Solution de NaCl.....	94
6.2.3. Recherche de l'action principale.....	95
6.2.4. Détermination du statut réglementaire.....	95
CONCLUSION.....	96
ANNEXE I : Transposition des directives européennes en droit français.....	98
BIBLIOGRAPHIE.....	103

ABREVIATIONS

AFS : Agence Française du Sang
afssaps : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CE : Communauté Européenne
CEE : Communauté Economique Européenne
CLHP : Chromatographie Liquide à Haute Performance
CMB : Concentration Minimale Bactéricide
CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse
CSP : Code de la Santé Publique
CTD : "Common Technical Document"
DM : Dispositif Médical
EfG : Etablissement français des Greffes
EFS : Etablissement Français du Sang
EMA : Agence Européenne du Médicament
EMA : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments
EVA : Acétate d'Ethyle Vinyle
FD&C Act : "Food, Drug and Cosmetic Act"
FDA : "Food and Drug Administration"
GMP : "Good Manufacturing Practices" (**BPF** : Bonne Pratique de Fabrication)
HAP : HydroxyAPatite
JO : Journal Officiel
JORF : Journal Officiel de la République Française
MDS : Médicament Dérivé du Sang
PET : PolyEthylène Téréphtalate
PF : Produit Frontière
PSL : Produits Sanguins Labiles
PSS : Produits Sanguins Stables
SCC : Système Circulatoire Central
SNC : Système Nerveux Central
STED : "Summary TEchnical Document"
TEPs : Tissue Engineering Products (Produits d'ingénierie tissulaire)
UE : Union Européenne
β-TCP : β-TriCalcium Phosphate

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Organigramme justifiant de la nécessité d'un cadre juridique pour les produits de santé

Figure n°2 : Méthodologie pour l'analyse réglementaire d'un produit frontière

Figure n°3 : Etapes permettant la mise en place d'un stent

Figure n°4 : Les différentes couches composant le patch Durogésic®

Figure n°5 : Les différents éléments composant le kit d'allogreffe PAθAPHOENIX®

Figure n°6 : Etapes de préparation de PAθAPHOENIX®

Figure n°7 : Microstructure d'ATLANTIK Genta®

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Réglementation du médicament traditionnel : correspondance des textes européens avec leur transposition ou leur insertion dans le droit français

Tableau n°2 : Réglementation du médicament de thérapie innovante : correspondance des textes européens avec leur transposition ou leur insertion dans le droit français

Tableau n°3 : Réglementation du dispositif médical : correspondance des textes européens avec leur transposition ou leur insertion dans le droit français

Tableau n°4 : Classification des dispositifs médicaux en fonction de leur niveau de risque

INTRODUCTION

Tous les produits de santé, quelle que soit leur nature, doivent remplir certaines exigences réglementaires pour être conformes aux attentes des autorités de santé.

Dans un objectif de préservation de la santé publique, ces exigences ont été regroupées dans des textes réglementaires nationaux et européens, qui définissent la marche à suivre pour l'obtention de leur mise sur le marché.

Les médicaments ont été les premiers produits de santé à être réglementés dans la plupart des pays, suivis par la suite, par la création d'une réglementation concernant les dispositifs médicaux. Puis, plus récemment, une législation concernant les produits de thérapie innovante a été adoptée.

Au fur et à mesure de l'évolution des connaissances, de nouveaux produits toujours plus innovants ont été élaborés, entraînant ainsi l'apparition de produits non connus de notre droit et pour lesquels il existe un doute sur leur statut. Ils sont dénommés : « Produits frontières ».

Dans cette thèse, nous exposerons dans un premier temps les aspects juridiques des produits frontières.

De façon générale nous définirons la notion de statut réglementaire et nous tenterons d'expliquer le concept de produit frontière.

Puis nous exposerons certains statuts réglementaires déjà existants, en développant les différents moyens qui permettent d'aboutir à la mise sur le marché des produits de santé.

Par la suite, nous proposerons une démarche d'analyse d'un produit frontière au regard de la réglementation ; analyse permettant de définir une stratégie débouchant sur l'attribution d'un ou plusieurs statuts pour le produit étudié.

La seconde partie de cette thèse portera sur l'étude de cas concrets situés à la frontière entre médicament, médicament de thérapie innovante, dispositif médical, tissu et matrice/support.

Dans le contexte actuel de développement de nouvelles thérapeutiques, l'apparition de produits combinés et très innovants est une réalité. Il apparait donc que le pharmacien peut avoir un rôle primordial dans la réflexion autour des aspects juridiques.

En effet, pour un industriel, l'étude des exigences réglementaires applicables à un produit et l'attribution d'un statut sont des étapes indispensables qui doivent être prises en compte très tôt dans la vie du produit : dès sa conception, afin d'aboutir rapidement et dans des conditions optimales à sa mise sur le marché.

PARTIE I :
Aspects juridiques
des produits frontières

1. Définition du terme « statut »

- ♦ Selon l'article L212-1 du Code de la consommation :

« Dès la première mise sur le marché, les produits doivent répondre aux prescriptions en vigueur relatives à la sécurité et à la santé des personnes, à la loyauté des transactions commerciales et à la protection des consommateurs.

Le responsable de la première mise sur le marché d'un produit est donc tenu de vérifier que celui-ci est conforme aux prescriptions en vigueur. »

Les points importants qui ressortent de ce texte sont :

- une **obligation de conformité** pour la commercialisation,
- la nécessité d'**identification du produit** pour connaître les prescriptions en vigueur s'y rapportant.

Ceci explique donc l'apparition du terme de « statut réglementaire » pour les produits de santé.

- ♦ Dans le dictionnaire de l'Académie Française, huitième édition, le terme « statut » est défini comme étant un **ensemble de lois, de règlements** spécialement applicables soit à des personnes, soit à des biens.

Etymologiquement ce mot vient du latin *statutum* qui signifie « ce qui est statué, ce qui est établi ».

- ♦ Le statut réglementaire d'un produit, aussi appelé régime juridique, peut donc être défini comme étant un **ensemble cohérent de textes réglementaires**, c'est à dire obligatoires. Ces derniers peuvent être associés à des normes, des "guidelines" consensuels, qui sont sur la base d'un volontariat.

L'ensemble de textes obligatoires **définit la marche à suivre pour l'obtention de la mise sur le marché** d'un produit de santé. Il détermine donc le cadre légal entourant les caractéristiques propres à chaque catégorie de produits de santé : médicaments, dispositifs médicaux, compléments alimentaires, cosmétiques,... Il en découle donc un certain nombre de règles et de contraintes à respecter.

Pour résumer, le statut réglementaire est l'appartenance du produit à une entité qui va permettre de connaître les exigences requises pour sa commercialisation.

2. Définition et Origine du « Concept de produit frontière »

2.1. Définition

Le terme de produit frontière est principalement utilisé dans le domaine des dispositifs médicaux. Plusieurs définitions ont d'ailleurs été données dans des lignes directrices élaborées lors de consultations regroupant des représentants des autorités compétentes, de la Commission européenne, des organismes notifiés et des industriels. Ces définitions sont notamment retrouvées dans un « guideline » MEDDEV^[1] et dans un manuel rédigé par un groupe de travail européen^[2].

Par extrapolation, ce terme peut être appliqué de façon générale pour tous les produits de santé et peut se définir comme suit.

Les produits frontières correspondent à une **catégorie de produits non connue de notre droit**. Ces produits, qui se situent **à la frontière du médicament**, sont en réalité des produits pour lesquels il existe un **doute sur leur statut**^[3]. Il est donc, a priori, difficile de déterminer le cadre réglementaire dont ils relèvent.

2.2. Origine du concept

La question qui peut se poser est : « Pourquoi un tel concept est naît ? »

A partir de cette question, plusieurs réponses peuvent être développées pour tenter d'interpréter quelle est l'origine des produits frontières.

- *Première réponse* : Une évolution des connaissances scientifiques qui a permis de préciser les modes d'action des produits de santé.
- *Deuxième réponse* : Des évolutions technologiques qui donnent naissance à des produits toujours plus innovants.
- *Troisième réponse* : La Règlementation est une des conséquences des évolutions et des innovations ; elle vient encadrer, *a posteriori*, une innovation préalable.

2.2.1. Avancées scientifiques et précision des modes d'action

La curiosité humaine pousse de nombreux chercheurs à faire perpétuellement de nouvelles découvertes. Dans le domaine médical, ces avancées scientifiques ont apporté une meilleure compréhension des mécanismes gouvernant le corps humain et occasionné le développement d'outils de plus en plus performants, permettant ainsi de mieux préciser les mécanismes d'action des produits de santé.

- ◆ En pharmacologie, discipline étudiant les mécanismes d'interactions entre une substance active et l'organisme dans lequel elle évolue, l'amélioration des connaissances scientifiques a permis la compréhension de nouveaux mécanismes, de nouvelles interactions substance/corps humain.

- ◆ En chimie analytique, l'amélioration des connaissances a permis le développement de techniques très pointues d'études des substances chimiques. On peut détailler, par exemple, les chromatographies. Tandis que certains chercheurs perfectionnaient la technique de chromatographie d'absorption des débuts : la chromatographie sur couche mince (CCM, 1938), d'autres découvraient de nouveaux procédés chromatographiques basés sur des principes physiques différents : la chromatographie en phase gazeuse (CPG, 1952) et la chromatographie liquide à haute performance (CLHP, 1967). Ces deux techniques sont des chromatographies dites "sur colonne". Elles permettent à la fois une analyse qualitative et quantitative à la différence de la CCM qui n'autorise qu'une analyse qualitative^[4].

L'étude plus précise des mécanismes d'action permet donc de mieux connaître le moyen par lequel le produit agit sur le corps humain.

Cette compréhension peut entraîner la remise en question quant à l'adéquation des caractéristiques du produit avec les définitions juridiques existantes. Il peut se poser ainsi le problème de l'attribution d'un statut réglementaire précis.

2.2.2. Emergence de nouvelles technologies :

Cas de la Médecine régénérative

La médecine régénérative, spécialité à part entière de la Médecine, a parcouru un long chemin depuis les années 1980. Au départ, pratiquée par certains chercheurs à l'échelle de quelques laboratoires, elle est aujourd'hui en constante et rapide évolution permettant ainsi l'amélioration de la vie de centaines de milliers de personnes traitées avec succès^[5].

La médecine régénérative définie comme étant une médecine dont l'objectif est de remplacer ou régénérer les cellules, les tissus, ou les organes du corps humain quand ils sont génétiquement altérés, abimés par une maladie/un accident, ou dégradés par le vieillissement^{[6][7]}, a entraîné l'émergence de produits très innovants.

Ces produits, issus la plupart du temps de l'ingénierie tissulaire, sont définis dans le Règlement (CE) n°1394/2007 comme :

« tout produit :

- qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué,

et

- qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but.

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices. »

La grande variabilité des composants de ces produits (cellules animales ou humaines, viables ou non, biomolécules, biomatériaux, substances chimiques, matrices,...) ainsi que leur émergence rapide, reflètent leur complexité, notamment en ce qui concerne l'attribution d'un statut et la connaissance des règles qui régissent leur mise sur le marché.

Ainsi naquit : le « produit frontière ».

2.2.3. La Réglementation, un encadrement *a posteriori*

En règle générale, la réglementation et plus particulièrement la réglementation des produits de santé, est apparue suite à des découvertes et a évolué grâce à des faits historiques marquants.

Après que des progrès révolutionnaires des sciences de la vie, en particulier en chimie, en physiologie, et en pharmacologie aient été faits au XIX^{ème} siècle, la réglementation moderne, c'est à dire telle qu'on la conçoit encore aujourd'hui, est apparue. Elle a surtout prospéré après la seconde guerre mondiale. Ces progrès ont permis de construire une base solide pour la recherche et le développement des médicaments^[8].

Cependant, ce sont des évènements malheureux, plus que l'évolution des connaissances, qui ont permis le développement d'une réglementation des médicaments. Par exemple, en 1937, plus de 100 personnes sont décédées aux Etats-Unis suite à l'utilisation d'un élixir de sulfamide, qui contenait le produit chimique comme solvant. Cet événement a entraîné, en 1938, aux Etats-Unis, la naissance de la loi fédérale « Food, Drug and Cosmetic Act » (FD&C Act) introduisant pour les nouveaux médicaments, une obligation de notification préalable à la commercialisation.

Le second évènement ayant influencé le développement de la réglementation, beaucoup plus que tout autre dans l'histoire, a été la catastrophe de la thalidomide. Utilisée comme sédatif et anti-nauséeux chez les femmes enceintes, elle a été commercialisée dans de nombreux pays dans les années 1950, entraînant la

naissance de plus de 10 000 bébés atteints de nombreuses malformations congénitales graves (comme la phocomélie) parfois fatales.

Cet événement a eu pour conséquence :

- un remodelage de l'ensemble du système réglementaire au Royaume-Uni, où un Comité sur la sécurité des médicaments (Committee on the safety of drugs) a été créé en 1963, suivi en 1964, par un système de notification des effets indésirables (Yellow Card Scheme).

- aux Etats-Unis, en 1962, l'adoption d'un amendement à la loi FD&C Act par le Congrès, exigeant que la FDA approuve toutes les demandes de mise sur le marché des nouveaux médicaments (NDA=New Drug Application) et pour la première fois, obligeant à démontrer l'efficacité et la sécurité du produit. La FDA a aussi été chargée d'exiger la conformité aux GMP (Good Manufacturing Practices) et d'enregistrer officiellement les établissements pharmaceutiques.

- l'adoption, en Europe, de la Directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques et mettant en place un système d'autorisation préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament. Cette directive du 25 janvier 1965, marque le début de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament^[8]. En effet, la France s'était déjà dotée d'un cadre légal pour les produits de santé, dès la seconde guerre mondiale, avec l'adoption de la loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la médecine (JORF du 20.9.1941, p. 4023). Ensuite, le Code de la Santé Publique (CSP) fut rapidement institué (Octobre 1953) afin de rassembler les lois existantes réglementant la pratique médicale^[9]. Ce code est divisé aujourd'hui en six parties :

- Première partie : Protection générale de la santé
- Deuxième partie : Santé de la famille, de la mère et de l'enfant
- Troisième partie : Lutte contre les maladies et dépendances
- Quatrième partie : Professions de santé
- Cinquième partie : Produits de santé
- Sixième partie : Etablissements et services de santé

On trouve dans ces six parties : une partie législative et une partie réglementaire.

➡ Chaque événement catastrophique fait donc avancer la Science et permet de définir et d'affiner les critères de qualité et de sécurité à exiger.

Il est maintenant facile de comprendre que la réglementation suit ces avancées. Il n'est pas possible de définir de nouveaux critères de sécurité, de qualité, permettant de caractériser une nouvelle catégorie de produits, donc un nouveau statut, sans qu'une problématique naisse d'un produit. La réglementation est mise à jour, par les autorités de santé, pour apporter des solutions à un ou plusieurs problèmes.

Ainsi, il est possible de mettre en place un processus de consultation. Cette méthodologie de travail est notamment rencontrée au sein de l'Union européenne ; elle permet de tenir compte des préoccupations de toutes les parties prenantes :

- les autorités de santé de chaque état membre qui ont pour objectif d'avancer vers un droit européen commun harmonisé dans le respect d'un niveau élevé de protection de la santé des populations,
- les représentants des industries pharmaceutiques qui sont des partenaires économiques importants,
- toute autre personne impliquée dans la problématique comme par exemple, des chercheurs.

Exemple d'un processus de consultation
--

Processus d'harmonisation des procédures européennes pour permettre la mise sur le marché des produits d'ingénierie tissulaire TEPs (Tissue Engineering Product) jusqu'alors sans statut^{[10][11]}

Afin de garantir la sécurité des consommateurs et des usagers tout en autorisant la mise sur le marché des produits humains issus de l'ingénierie tissulaire, une consultation publique sur les exigences applicables à ces produits a été initiée par la Direction générale des entreprises et de l'industrie (DG) qui est sous la tutelle de la Commission européenne :

- En Juin 2002 : Consultation sur la nécessité d'établir un cadre juridique communautaire pour les produits issus de l'ingénierie tissulaire

La consultation ouverte sur le web, a été accompagnée de réunions avec des représentants de l'industrie pharmaceutique et de l'industrie du dispositif médical ainsi qu'avec des experts des autorités nationales.

Les points clés qui en sont ressortis : des procédures d'AMM distinctes pour les produits allogéniques et autologues, et un cadre réglementaire qui devrait avoir le caractère d'un règlement permettant ainsi de limiter l'apparition des produits frontières.
- En 2004 : Consultation sur un futur cadre réglementaire pour les produits issus de l'ingénierie tissulaire

Sur la base des résultats de 2002 et 2004, la Commission européenne a préparé une proposition de règlement qui a finalement abandonné le concept de statut réglementaire autonome pour les produits d'ingénierie tissulaire TEPs au profit d'un cadre réglementaire global s'appliquant aux produits de thérapie cellulaire somatique, de thérapie génique et d'ingénierie tissulaire regroupés sous l'appellation de produits de thérapie innovante.
- En 2005 : Consultation sur un projet de proposition de règlement pour les produits de thérapie innovante

A la suite de cette consultation, une proposition de règlement sur la législation des médicaments de thérapie innovante est faite par la Commission le 16 Novembre 2005 : Proposition pour un Règlement du Parlement européen et du Conseil, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004.

Cette proposition est soumise à analyse et correction.
- Le 30 Octobre 2007, la proposition finale est formellement adoptée par le Conseil. Le Règlement (CE) N° 1394/2007 du Parlement Européen et du Conseil du 13 Novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement

(CE) n° 726/2004 a été publié au Journal officiel le 10 Novembre 2007 et fut applicable à partir de 30 Décembre 2008 (JO L 324 du 10.12.2007).

Le processus permettant d'établir un cadre réglementaire pour les produits issus de l'ingénierie tissulaire aura donc pris 5 ans pour aboutir à l'implémentation d'un règlement.

➡ La mise en place et l'adoption d'un nouveau texte de loi ou d'une révision, apparaissent donc comme un exercice :

- *a posteriori* : une nouveauté doit apparaître avant de pouvoir définir ou revoir un cadre réglementaire,
- collégial : réunissant ainsi les différentes parties intéressées par la problématique posée,
- législatif ou réglementaire selon le cas,
- qui génère un fort lobbying notamment de la part des industriels, demandant à pouvoir mettre sur le marché leur produit le plus rapidement possible et avec un minimum de contraintes.

Cet exercice pourrait freiner l'innovation, mais est néanmoins indispensable pour éviter de laisser planer un doute sur le statut de certains produits.

2.2.4. Constat final

La compréhension des modes d'action des produits de santé, la complexité des nouveaux produits développés tels que les produits d'ingénierie tissulaire, l'aspect *a posteriori* de la Réglementation qui ne peut évoluer qu'en réponse à une problématique, ainsi que les enjeux économiques qui en découlent, sont autant d'explications plausibles à la naissance du concept de produits frontières.

3. Différents cas de figure.

Différentes stratégies réglementaires

L'industriel peut être confronté à une situation où son produit est un produit frontière quand :

- le produit n'appartient à aucune catégorie existante de produits
- le produit est une combinaison novatrice : il est constitué d'au moins deux composantes différentes qui ont un statut réglementaire différent, on parlera alors de produit combiné.

3.1. Le produit novateur

Les avancées de la Science permettent aujourd'hui de développer toutes sortes de produits. Cependant, comme évoqué précédemment la réglementation est rétrospective. De ce fait, il existe des produits n'ayant pas de cadre réglementaire défini, donc qui ne sont rattachés à aucun statut.

Lorsqu'un produit ne correspond à aucune catégorie, deux options se présentent :

- soit créer une nouvelle catégorie de produits
- soit l'intégrer dans une catégorie existante.

3.2. La combinaison novatrice

♦ Issus le plus souvent de l'imagination d'équipes pluridisciplinaires qui mettent des technologies nouvelles au service de besoins médicaux mal couverts, les combinaisons novatrices se multiplient et se diversifient.

Elles combinent des produits qui ont un statut réglementaire différent. Il se pose donc la question de savoir à quel cadre réglementaire le produit va-t-il être rattaché ?

A cet instant, deux politiques se confrontent :

- celle de l'industriel, qui stratégiquement opte pour le cadre réglementaire le plus simple, le moins contraignant, qui lui permettra d'obtenir rapidement la mise sur le marché de son produit : « le temps, c'est de l'argent »
- celles des autorités de santé qui appliquent un principe de précaution afin de protéger les usagers et qui ont tendance à demander des niveaux de qualité et de sécurité très stricts.

Une logique économique (des industriels) s'oppose donc à une logique de protection de la santé publique (des autorités de santé) mettant parfois un frein à l'apparition de nouvelles thérapeutiques. Dans ce contexte, chacun conviendra qu'il était urgent d'éclaircir le cadre juridique des produits combinés.

♦ Dans cette optique, des avancées ont déjà été faites pour deux sortes de produits combinés :

- combinaisons entre un médicament et un dispositif médical (DM) : cadre général décrit dans la Directive européenne 93/42/CEE modifiée 2007/47/CE
- combinaisons entre des médicaments de thérapie innovante et d'autres constituants comme par exemple des biomatériaux, des biomolécules ou encore des matrices : cadre général décrit dans le Règlement (CE) n°1394/2007.

La règle qui permet de définir le statut d'un produit combiné est celle du « Primary Mode of Action » c'est à dire, du Mode d'action principal.

Ainsi pour une combinaison médicament/DM, si l'action principale repose sur un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique, le produit combiné a le statut de médicament car le rôle du DM intégré est d'assister l'effet du médicament (ex : implant contraceptif : optimisation de la biodisponibilité). Dans l'autre cas de figure, le produit combiné DM/médicament ancillaire a un statut de DM car c'est le médicament associé qui assiste la performance et/ou la sécurité du DM (ex : stent imprégné)^{[12][13]}.

En parallèle, le Règlement (CE) n°1394/2007 quand à lui, regroupe sous le terme de produit issu de l'ingénierie tissulaire :

« tout produit qui peut contenir des cellules ou des tissus d'origine humaine ou d'origine animale, ou les deux. Les cellules ou tissus peuvent être viables ou non viables. Il peut également contenir des substances supplémentaires, telles que des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou des matrices ».

Cette définition permet donc d'inclure sous ce terme, un certain nombre de produits combinés, leur offrant ainsi un cadre juridique clair^[14].

➡ Ces dernières années, de réels progrès ont donc été faits.

4. Description des statuts existants

4.1. Le médicament traditionnel

4.1.1. La Règlementation applicable

4.1.1.1. Source européenne^[15]

Suite au drame de la thalidomide, c'est en 1965 que la première directive concernant la réglementation pharmaceutique européenne a été mise en place, marquant ainsi le début de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament. Les dispositions nationales françaises inspirèrent largement les premiers textes communautaires. Cette **Directive 65/65/CEE** du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, définit pour la première fois le médicament et le principe d'autorisation de mise sur le marché.

Entrée en vigueur : 9 Février 1965 (JO 22 du 9.2.1965, p. 369-373)

Date d'application : 31 Décembre 1966

Fin de validité : 17 Décembre 2001, abrogée à l'entrée en vigueur de la Directive
2001/83/CE

Par la suite, de nombreux textes ont été mis en place comme par exemple :

- **Directive 75/318/CEE** du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.

Entrée en vigueur : 9 Juin 1975 (JO L 147 du 9.6.1975, p. 1-12)

Date d'application : 21 Novembre 1976

Fin de validité : 17 Décembre 2001, abrogée à l'entrée en vigueur de la Directive
2001/83/CE

- **Directive 75/319/CEE** du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. Cette directive institue un comité des spécialités pharmaceutiques en vue de faciliter l'adoption d'une attitude commune par les états membres relative aux AMM et qui a aussi pour but de faciliter la libre circulation des spécialités pharmaceutiques et d'éviter que les contrôles effectués dans un état membre ne soient refaits dans un autre état membre.

Entrée en vigueur : 9 Juin 1975 (JO L 147 du 9.6.1975, p. 13-22)

Date d'application : 21 Novembre 1976

Fin de validité : 17 Décembre 2001, abrogée à l'entrée en vigueur de la Directive 2001/83/CE

- **Règlement (CEE) n°2309/93** du Conseil, du 22 Juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA).

Entrée en vigueur : 24 Août 1993 (JO L 214 du 24.8.1993, p. 1-21)

Fin de validité : 19 Novembre 2005, abrogée par le Règlement n° 726/2004

Ce n'est qu'en 2001 que la Commission européenne propose une nouvelle directive pour les médicaments à usage humain, en regroupant les différentes directives précédentes en un texte unique ou code communautaire, afin de rendre plus accessible la Règlementation du médicament: la **Directive 2001/83/CEE** du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Entrée en vigueur : 18 Décembre 2001 (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67-128)

Date d'application : 18 Décembre 2001

Par la suite, ce texte sera notamment modifié par :

- la **Directive 2004/24/CE** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes.

Entrée en vigueur : 30 Avril 2004 (JO L 136 du 30.4.2004, p. 85-90)

Date d'application : 30 Octobre 2005

- la **Directive 2004/27/CE** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, modifiant de manière notable le cadre législatif européen dans le domaine du médicament.

Entrée en vigueur : 30 Avril 2004 (JO L 136 du 30.4.2004, p. 34-57)

Date d'application : 30 Octobre 2005

- la **Directive 2008/29/CE** du Parlement européen et du Conseil du 11 mars 2008, en ce qui concerne les compétences d'exécution conférées à la Commission.

Entrée en vigueur : 21 Mars 2008 (JO L 81 du 20.3.2008, p. 51-52)

Date d'application : 21 Mars 2008

- la **Directive 2010/84/UE** du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010, en ce qui concerne la pharmacovigilance.

Entrée en vigueur : 20 Janvier 2011 (JO L 348 du 31.12.2010, p. 74-99)

Date d'application : 21 Juillet 2012

- la **Directive 2011/62/UE** du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés.

Entrée en vigueur : 21 Juillet 2011 (JO L 174 du 1.7.2011, p. 74-87)

Date d'application : 2 Janvier 2013

En 2004, le Règlement (CE) n°2309/93 sera aussi remplacé par le **Règlement (CE) n°726/2004** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence

européenne des médicaments. Il prévoit notamment des modifications dans l'organisation de l'agence et une simplification de son nom : l'agence européenne pour l'évaluation du médicament (EMA) devient l'agence européenne du médicament (EMA).

Entrée en vigueur : 20 Mai 2004 (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1-33)

➔ Les textes européens encadrant la Règlementation du médicament sont donc de deux natures : des directives et des règlements.

- Les Directives européennes sont des décisions de droit communautaire visant à favoriser l'harmonisation des législations nationales des Etats membres de l'Union Européenne. Elles imposent aux Etats membres un résultat à atteindre tout en leur laissant le choix quant à la forme et aux moyens d'y parvenir (lois, décrets, principes généraux). Elles nécessitent donc une transposition en droit national.

Il est donc nécessaire de se référer à la législation française.

- Les Règlements européens, eux, se caractérisent par leur portée générale. Ils sont obligatoires dans tous leurs éléments se distinguant ainsi des directives. Ils sont directement applicables dans tout état membre et ils s'insèrent donc dans le droit national des états membres de l'Union qui sont contraints de prendre toutes les mesures de droit interne que nécessite leur application^[16].

4.1.1.2. Source française

Texte européen	Transposition dans le droit français
<p>Directive 2001/83/CEE</p> <p>Directive 2004/24/CE</p> <p>Directive 2004/27/CE</p> <p>Directive 2008/29/CE</p> <p>Directive 2010/84/CE</p> <p>Directive 2011/62/CE</p>	<p style="text-align: center;">Code de la santé publique</p> <p>PARTIE LEGISLATIVE</p> <p><u>Cinquième partie</u> : Produits de santé</p> <p><u>Livre Ier</u> : Produits pharmaceutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Titre Ier</u> : Dispositions générales relatives aux médicaments • <u>Titre II</u> : Médicaments à usage humain • <u>Titre III</u> : Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés, <u>Chapitre II</u> : Substances et préparations vénéneuses <p>PARTIE REGLEMENTAIRE</p> <p><u>Cinquième partie</u> : Produits de santé</p> <p><u>Livre Ier</u> : Produits pharmaceutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Titre Ier</u> : Dispositions générales relatives aux médicaments • <u>Titre II</u> : Médicaments à usage humain • <u>Titre III</u> : Autres produits et substances pharmaceutiques réglementés, <u>Chapitre II</u> : Substances et préparations vénéneuses <p><i>Les textes ayant permis la transposition de ces directives européennes en droit français sont disponibles en Annexe I.</i></p>
<p>Règlement (CE) n°726/2004</p>	<p>Directement applicable et inséré dans le droit national</p> <p><i>Exemple :</i></p> <p>Décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant les dispositions réglementaires du CSP (JORF n° 0302 du 29.12.2007, p. 21791).</p> <p>Ce décret définit le nouveau champ d'application de la pharmacovigilance et précise notamment les obligations légales et réglementaires du directeur général de l'Afssaps. Ce décret s'inscrit dans une démarche d'harmonisation européenne et résulte notamment du règlement n° 726/2004 du 31 mars 2004.</p>

Tableau n°1 : Réglementation du médicament traditionnel : correspondance des textes européens avec leur transposition ou leur insertion dans le droit français

4.1.2. Qu'est-ce qu'un médicament traditionnel ?

4.1.2.1. Définition

Le Médicament est un produit de santé qui est défini à l'article 1^{er}, paragraphe 2) de la directive 2001/83/CE consolidée et à l'article L. 5111-1, Cinquième partie, Livre I, Titre I, Chapitre I, du Code de la Santé publique (CSP).

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

« Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. »

La loi française reprend ici pour l'essentiel les dispositions de la directive 2001/83/CEE de la Communauté européenne, modifiée par la directive 2004/27/CE.

Le Médicament doit donc être utilisé à des fins :

- de **prévention** ou de **traitement** des maladies humaines ou animales,
- de **diagnostic médical**,
- de **restauration, correction** ou **modification de fonctions physiologiques**.

Et doit exercer une action qui est soit :

- **pharmacologique**,
- **immunologique**,
- **métabolique**.

4.1.2.2. Classification

Il existe deux types de médicaments : les médicaments sur prescription médicale obligatoire et les médicaments sur prescription médicale facultative.

4.1.2.2.1. Médicaments soumis à prescription médicale

Ce sont des médicaments nécessitant obligatoirement une prescription du médecin généraliste ou d'un spécialiste pour pouvoir être délivrés par le pharmacien. Ils peuvent être pris en charge par la sécurité sociale et ils figurent sur différentes listes (CSP, Articles L5132-1 et L5132-6) :

- **Liste I** : L'inscription sur liste I concerne des substances, préparations, produits ou médicaments qui présentent pour la santé des risques directs ou indirects les plus élevés.
On retrouve aussi dans cette liste, les médicaments nécessitant une surveillance médicale comme les contraceptifs par exemple.
- **Liste II** : L'inscription sur liste II concerne des substances, préparations, produits ou médicaments qui présentent pour la santé des risques directs ou indirects moins élevés que ceux de la liste I.
- **Liste des stupéfiants** : Les stupéfiants sont des substances qui peuvent provoquer chez l'utilisateur une dépendance physique ou psychique.

Certains de ces médicaments peuvent être des médicaments soumis à prescription restreinte (CSP, Article R5121-77) s'ils ont été classés, au moment de leur autorisation, dans une des catégories suivantes :

- médicament réservé à l'usage hospitalier,
- médicament à prescription hospitalière,
- médicament à prescription initiale hospitalière,
- médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes,
- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

4.1.2.2.2. Médicaments non soumis à prescription médicale

Ces médicaments regroupent : les médicaments "conseil", les médicaments "grand public" et les médicaments "libre accès". Ils sont disponibles pour le patient sans ordonnance. Ils sont la plupart du temps, proposés par le pharmacien en fonction des symptômes ressentis par le patient. Ils ne sont pas tous pris en charge par la sécurité sociale.

4.2. Les médicaments de thérapie innovante

4.2.1. La Règlementation applicable

4.2.1.1. Source européenne

Avant 2007, les médicaments de thérapie innovante existait "de fait" mais pas "de droit". En effet, il figurait sur le marché : des produits issus de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire somatique et de l'ingénierie tissulaire, qui présentaient de nouvelles et réelles possibilités de traitement pour les maladies humaines.

Ce "vide" juridique laissait donc le soin aux autorités nationales, de décider d'un cadre réglementaire propre à leur pays, pour ces produits. Ce libre arbitre a donné lieu à différentes interprétations au sein de la Communauté européenne, susceptibles de compromettre la santé publique et d'entraîner des distorsions de concurrence au sein du marché intérieur.

En tenant compte de ces disparités et de la nature complexe et novatrice de ces produits, la Commission européenne a décidé de les régir par une réglementation appropriée afin de préserver la santé publique ; d'où l'adoption du **Règlement (CE) n°1394/2007** du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante.

Entrée en vigueur : 30 Décembre 2007 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121-137)

Date d'application : 30 Décembre 2008

Il faut noter qu'une période de transition a été définie pour les produits légalement sur le marché de la Communauté en vertu de la législation nationale ou communautaire, au 30 décembre 2008 :

- pour les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire : ils doivent se conformer aux dispositions du présent règlement, au plus tard le 30 décembre 2011
- pour les produits issus de l'ingénierie tissulaire : ils doivent se conformer aux dispositions du présent règlement, au plus tard le 30 décembre 2012.

La forme « règlement » choisi pour ces produits, a un intérêt capital et ce texte réglementaire énonce donc les conditions requises pour les médicaments de thérapie innovante qui sont préparés industriellement ou conçus selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel.

En outre, il modifie certaines dispositions de la directive 2001/83/CEE et du règlement (CE) n°726/2004 en y intégrant la notion de médicaments de thérapie innovante^[17].

On note notamment l'adoption de la **Directive 2009/120/CE** du 14 Septembre 2009 modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante.

Entrée en vigueur : 5 Octobre 2009 (JO L 242 du 15.9.2009, p. 3-12)

Date d'application : 5 Avril 2010

Cette directive modifie la partie IV de l'annexe I de la directive 2001/83/CE. Elle met à jour les définitions relatives aux médicaments de thérapie génique et aux médicaments de thérapie cellulaire somatique, et établit des exigences scientifiques et techniques détaillées concernant les essais à réaliser pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de thérapie innovante.

4.2.1.2. Source française

Le texte réglementant les médicaments de thérapie innovante est un règlement européen : il est directement applicable et s'insère donc dans le droit national français.

Texte européen	Transposition dans le droit français
<p align="center">Règlement (CE) n°1394/2007</p>	<p>Directement applicable et inséré dans le droit national</p> <p><i>Exemple :</i> Article 8 de la Loi n°2011-302 du 22 Mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques (JORF n°0069 du 23.3.11, p. 5186, texte n°6). Cette loi de transposition permet donc d'intégrer dans le CSP, la notion de médicaments de thérapie innovante.</p>

Tableau n°2 : Réglementation du médicament de thérapie innovante : correspondance des textes européens avec leur transposition ou leur insertion dans le droit français

4.2.2. Qu'est-ce qu'un médicament de thérapie innovante ?

4.2.2.1. Définition et Classification

Les médicaments de thérapie innovante sont des produits de santé définis à l'article 2 du Règlement (CE) n°1394/2007 et au point 17° de l'article L. 5121-1 du CSP.

Sous le terme de « médicament de thérapie innovante », on entend l'un des médicaments à usage humain suivants :

- 1) le médicament de thérapie génique^[18]

« Par médicament de thérapie génique, on entend un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes :

*a) il contient une substance active qui contient ou constitue un **acide nucléique recombinant** administré à des personnes en vue de **réguler**, de **réparer**, de **remplacer**, d'**ajouter** ou de **supprimer** une **séquence génétique**;*

*b) son **effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique** dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence »*

2) un médicament de thérapie cellulaire somatique^{18]}

« Par médicament de thérapie cellulaire somatique, on entend un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes :

a) contient ou consiste en des **cellules ou des tissus** qui ont fait l'objet d'une **manipulation substantielle** de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont **pas** destinés à être **utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur**

b) est présenté comme possédant des propriétés permettant de **traiter, de prévenir** ou de **diagnostiquer une maladie** à travers l'**action métabolique, immunologique ou pharmacologique** de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective. »

3) un produit issu de l'ingénierie tissulaire

« Par produit issu de l'ingénierie tissulaire, on entend un produit qui :

a) contient des **cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire**, ou en est constitué »

Pour que des cellules ou des tissus soient considérés comme étant issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ils doivent répondre à au moins une des conditions suivantes :

	Conditions
Cellules	Manipulation substantielle
Tissus	Utilisation différente chez le receveur et le donneur

« b) est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de **régénérer, réparer** ou **remplacer** un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. »

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut contenir :

- Substance principale :

Substance principale	Origine	Nature	Action principale
Cellules	Humaine ou Animale	Viable ou Non Viable	Pharmacologique ou Immunologique
Tissus	ou Humaine et Animale		ou Métabolique

- Substances supplémentaires :

Substance supplémentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Produits cellulaires - Biomolécules - Biomatériaux - Substance chimique - Supports - Matrices
--------------------------	--

4.3. Le dispositif médical

4.3.1. La Règlementation applicable

4.3.1.1. Source européenne

La réglementation relative aux dispositifs médicaux s'appuie sur le principe de la "Nouvelle Approche" mis en œuvre par la Commission européenne en 1985. Ces directives "Nouvelle Approche" sont fondées sur deux grandes idées : d'une part, l'obligation de respecter des exigences essentielles de sécurité lors de la mise sur le marché d'un produit, exigences identiques pour tous les états membres permettant ainsi la libre circulation (application obligatoire), et d'autre part, le renvoi à des normes européennes harmonisées pour atteindre les spécifications techniques du produit (application volontaire).

Les autorités européennes ont donc souhaité harmoniser les législations des états membres en laissant le choix aux entreprises, des moyens techniques pour satisfaire aux exigences essentielles. Cette démarche est particulièrement intéressante pour des produits complexes ou novateurs, pour lesquels les moyens techniques décrits ne sont pas utilisables ou ne le sont que partiellement.

La preuve qu'un dispositif médical (DM) est conforme aux exigences essentielles requises, est apportée par un symbole visuel : le marquage CE.^[19]

Cette harmonisation s'est concrétisée par de nombreux textes entre 1990 et 2007 :

- **Directive 90/385/CEE** du 20 Juin 1990, relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA).

Entrée en vigueur : 3 Juillet 1990 (JO L 189 du 20.7.1990, p. 17-36)

Date d'application : 1^{er} Janvier 1993

Cette directive est le premier texte dans lequel on retrouve une définition du dispositif médical.

- **Directive 93/42/CEE** du 14 Juin 1993, relative aux dispositifs médicaux.

Entrée en vigueur : 12 Juillet 1993 (JO L 169 du 12.7.1993, p. 1-43)

Date d'application : 1^{er} Janvier 1995

Cette directive s'applique aux DM et aux accessoires en excluant les DM de diagnostic *in vitro*, les DMIA, les médicaments, les produits cosmétiques, le sang et le plasma humains, les organes/tissus/cellules d'origine humaine (viables ou non viables) et les organes/tissus/cellules d'origine animale (viables). Cependant, il existe des dérogations :

- si le DM est destiné à l'administration d'un médicament et qu'il est mis sur le marché de telle sorte qu'il forme avec ce médicament un seul produit intégré, qui est destiné à être exclusivement utilisé dans cette association et qui n'est pas réutilisable, cette association est régie par la réglementation du médicament traditionnel et les exigences essentielles de la directive 93/42/CEE ne vont s'appliquer que pour ce qui concerne les caractéristiques liées à la sécurité et aux performances du DM.
- si le DM incorpore comme partie intégrante un médicament, un composant de médicament ou un médicament dérivé du sang ou du plasma humains, qui agit sur le corps humain par une action accessoire à celle du DM, cette association est régie par la présente directive.

En résumé, elle a pour buts :

- d'assurer la libre circulation des produits au sein du marché intérieur,
- de garantir la sécurité des consommateurs et utilisateurs de ces produits avec obligation de respecter les exigences essentielles de sécurité et de performance.

Cette directive relative aux dispositifs médicaux, a ensuite été modifiée ou complétée par d'autres textes notamment :

- **Directive 2000/70/CE** du 16 Novembre 2000, modifiant la directive 93/42/CEE en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains.

Entrée en vigueur : 13 Décembre 2000 (JO L 313 du 13.12.2000, p. 22-24)

Date d'application : 13 Juin 2002

Cette directive élargit le champ d'application de la directive 93/42/CEE aux DM incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humain.

- **Directive 2003/12/CE** du 3 Février 2003, concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la directive 93/42/CEE.

Entrée en vigueur : 4 Février 2003 (JO L 28 du 4.2.2003, p. 43-44)

Date d'application : 1^{er} Septembre 2003

Par dérogation, cette directive reclasse les implants mammaires de la classe IIb vers la classe III.

- **Directive 2003/32/CE** du 23 Avril 2003, introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale.

Entrée en vigueur : 16 Mai 2003 (JO L 105 du 26.4.2003, p. 18-23)

Date d'application : 31 Décembre 2003

Cette directive vise à améliorer le niveau de sécurité et de protection de la santé en renforçant les mesures de protection contre le risque général de transmission d'encéphalopathies spongiformes animales (comme la maladie de la "vache folle") par l'intermédiaire de dispositifs médicaux.

- **Directive 2005/50/CE** du 11 Août 2005, concernant la reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule.

Entrée en vigueur : 1^{er} Septembre 2005 (JO L 210 du 12.8.2005, p. 41-43)

Date d'application : 1^{er} Mars 2007

Par dérogation, cette directive reclasse les prothèses articulaires de la classe IIb vers la classe III.

- **Directive 2007/47/CE** du 5 Septembre 2007, modifiant notamment la directive 93/42/CEE.

Entrée en vigueur : 21 Septembre 2007 (JO L 247 du 21.9.2007, p21)

Date d'application : 21 Mars 2010

Cette directive fait évoluer la réglementation des DM sans ajouts ni retraits majeurs. Les principaux apports sont :

- Une définition des conditions conférant au logiciel la qualité de DM,

- Une redéfinition des exigences en terme d'évaluation clinique et de suivi post commercialisation,
- L'intégration de la problématique du retraitement des DM.

4.3.1.2. Source française

Les textes européens encadrant la réglementation des dispositifs médicaux sont des directives. Ce sont donc des textes transposables dans le droit national des états membres. Il est donc nécessaire de se référer à la législation française.

Texte européen	Transposition en droit français
<p>Directive 93/42/CEE</p> <p>Directive 2000/70/CE</p> <p>Directive 2003/12/CE</p> <p>Directive 2003/32/CE</p> <p>Directive 2005/50/CE</p> <p>Directive 2007/47/CE</p>	<p style="text-align: center;">Code de la santé publique</p> <p>PARTIE LEGISLATIVE</p> <p><u>Cinquième partie</u> : Produits de santé</p> <p><u>Livre II</u> : Dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> et autres produits et objets réglementés dans l'intérêt de la santé publique</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Titre Ier</u> : Dispositifs médicaux <p>PARTIE REGLEMENTAIRE</p> <p><u>Cinquième partie</u> : Produits de santé</p> <p><u>Livre II</u> : Dispositifs médicaux, dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> et autres produits et objets réglementés dans l'intérêt de la santé publique</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Titre Ier</u> : Dispositifs médicaux <p><i>Les textes ayant permis la transposition de ces directives européennes en droit français sont disponibles en Annexe I.</i></p>

Tableau n°3 : Réglementation du dispositif médical : correspondance des textes européens avec leur transposition ou leur insertion dans le droit français

4.3.2. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ?

4.3.2.1. Définition

Les Dispositifs Médicaux (DM) sont des produits de santé qui sont définis à l'article 1^{er}, paragraphe 2), point a) de la directive 93/42/CEE consolidée et à l'article L. 5211-1, Cinquième partie, Livre II, Titre I, Chapitre I, du Code de la Santé publique (CSP).

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

A la différence des médicaments, le DM exerce généralement une **action physique** ou **mécanique** ; ils sont utilisés à des fins ^[13] :

- de **diagnostic**, de **prévention**, de **contrôle**, de **traitement** ou d'**atténuation d'une maladie**.

Exemples : thermomètre médical, Hémodialyseur, stéthoscope, préservatif, ...

- de **diagnostic**, de **contrôle**, de **traitement**, d'**atténuation** ou de **compensation d'une blessure ou d'un handicap**.

Exemples : Pansements, lentilles intraoculaires, fauteuil roulant, ...

- d'**étude**, de **remplacement** ou de **modification de l'anatomie** ou d'**un processus physiologique**.

Exemples : prothèse articulaire, ...

- de **maîtrise de la conception**.

Exemples : dispositif intra-utérin (stérilet), diaphragme, ...

Ainsi, un DM peut être aussi bien un abaisse-langue qu'un scanner mais aussi un cathéter ou une seringue en passant par les implants, les pansements, les lunettes, les préservatifs...

Allant du consommable le plus banal à l'équipement le plus onéreux, les DM représentent un ensemble très hétérogène.

4.3.2.2. Classification

Selon l'article R5211-7 du CSP et les arrêtés du 20 Avril 2006 et du 15 Mars 2010, les DM sont répartis en 4 classes (I, IIa, IIb, III) en fonction du niveau de risque du dispositif par rapport aux critères suivants :

- La durée d'utilisation :
 - ✓ temporaire (utilisation <60 min)
 - ✓ court terme (1h< utilisation <30j)
 - ✓ long terme (utilisation >30j)
- Le degré invasif du dispositif et le type d'invasion
- La possibilité de réutilisation ou de non réutilisation du dispositif
- La destination à visée thérapeutique ou diagnostique du dispositif
- La dépendance d'une source d'énergie
- La partie du corps en contact avec le DM.

Ces classes correspondent à des niveaux de risque croissants, comme le montre le tableau suivant :

Classe		Niveau de risque
I	<ul style="list-style-type: none"> → DM non invasif → DM invasif temporaire → Instrument chirurgical réutilisable 	Faible degré de risque
Is	→ DM de classe I, stérile	Faible degré de risque
Im	→ DM de classe I, ayant une fonction de mesurage	Faible degré de risque
IIa	<ul style="list-style-type: none"> → DM invasif à court terme → DM invasif chirurgical temporaire et à court terme 	Degré moyen de risque
IIb	<ul style="list-style-type: none"> → DM invasif à long terme → DM invasif chirurgical à long terme → DM implantable 	Potentiel élevé de risque
III	<ul style="list-style-type: none"> → Contact SNC → Contact Cœur / SCC → Produit résorbable → Médicament intégré → Contraception implantable → Origine animale 	Potentiel très sérieux de risque

Tableau n°4 : Classification des dispositifs médicaux en fonction de leur niveau de risque

En fonction de la classification du dispositif, l'évaluation de sa conformité aux exigences essentielles, étape nécessaire et préalable à toute mise sur le marché d'un DM, sera plus ou moins contraignante.

4.4. Les éléments du corps humain :

Organes, tissus, cellules, sang et dérivés sanguins

4.4.1. La Règlementation applicable

4.4.1.1. Les organes, tissus et cellules^{[20][21]}

En France, c'est en 1994 qu'a été adoptée pour la première fois, une loi de bioéthique, c'est-à-dire, une loi qui encadre toutes les activités médicales et les activités de recherches qui utilisent des éléments du corps humains.

Cette **Loi n°94-654** du 29 Juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, a permis notamment la création de l'établissement français des greffes (EfG).

Une dizaine d'années plus tard, une première révision est effectuée suite à l'adoption de la **Directive européenne 2004/23/CE** du 31 Mars 2004, relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.

Entrée en vigueur : 7 Avril 2004 (JO L 102 du 7.4.2004, p. 48-58)

Date d'application : 7 Avril 2006

Cette révision a donné lieu à la **Loi française n°2004-800** du 6 Août 2004 relative à la bioéthique (JO n°182 du 7.8.2004, p 14040) ; cette loi a conduit à la création de l'Agence de la biomédecine qui s'est substituée à l'EfG tout en prenant en charge de nouveaux domaines de compétences (mission d'évaluation, de suivi, de contrôle). Elle a pour finalité essentielle de déterminer un statut juridique du corps humain et de ses éléments dans le cadre duquel sont redéfinies les limites à leur utilisation.

Cette loi de bioéthique de 2004, prévoit une obligation de révision qui a donné lieu à l'adoption de la **Loi n°2011-814** du 7 Juillet 2011 relative à la bioéthique (JORF n°0157 du 8.7.2011, p.11826) ; cette loi confie notamment de nouvelles missions à l'Agence de la biomédecine.

En 2010, la **Directive européenne 2010/53/UE** du 7 juillet 2010, relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation, a été adoptée.

Entrée en vigueur : 26 Août 2010 (JO L 207 du 6.8.2010, p. 14-29)

Mise en application : 27 Août 2012

Cette directive et ses applications sont en cours de transposition dans le droit français, entraînant ainsi un processus de révision de la loi de bioéthique.

4.4.1.2. Le sang et ses dérivés^{[22][23]}

Comme développé dans la partie précédente, c'est en 1994 qu'a été adoptée la loi de bioéthique qui encadre toutes les activités médicales et les activités de recherches qui utilisent des éléments du corps humain. De ce fait, cette loi révisée en 2004, encadre certains aspects concernant le prélèvement et l'utilisation du sang et de ses dérivés.

Cependant, bien avant l'adoption de cette loi, des dispositions avaient été prises afin d'encadrer le don de sang et la transfusion sanguine.

La première loi fut adoptée en 1952 : **Loi n° 52-854** du 21 Juillet 1952, sur l'utilisation thérapeutique du sang humain, de son plasma et de leurs dérivés (JORF du 22.7.1952, p. 7357). Cette loi fixe les principes essentiels de la transfusion sanguine.

En 1993, suite à l'adoption de la **Loi n°93-5** du 4 Janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament (JORF n°3 du 4.1.1993, p. 237), l'Agence française du sang (AFS) fut créée ; pour être ensuite renommée « Etablissement français du sang » (EFS) suite à la mise en application de la **Loi n° 98-535** du 1^{er} Juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme (JORF n° 151 du 2.7.1998, p. 10056).

Au niveau européen, il a fallu attendre 2002 pour qu'une directive relative au sang humain et aux composants sanguins voit le jour : la **Directive 2002/98/CE** du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, établissant des normes de

qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE.

Entrée en vigueur : 8 Février 2003 (JO L 33 du 8.2.2003, p. 30-40)

Mise en application : 8 Février 2005

La présente directive encadre donc les activités entourant l'utilisation du sang humain, complétant ainsi les dispositions de la directive 2001/83/CE, relatives aux préparations pharmaceutiques à base de sang humain.

4.4.2. Qu'est-ce qu'un élément du corps humain?

On considère qu'un élément du corps humain peut être :

- Organe : Un organe est défini dans la directive européenne 2010/53/UE comme étant :

« une partie différenciée du corps humain, constituée de différents tissus, qui maintient, de façon largement autonome, sa structure, sa vascularisation et sa capacité à exercer des fonctions physiologiques; une partie d'organe est également considérée comme un organe si elle est destinée à être utilisée aux mêmes fins que l'organe entier dans le corps humain, les critères de structure et de vascularisation étant maintenus »

- Tissu ou Cellules :

Dans la directive 2004/23/CE, le terme "tissu" est défini par :

« toute partie constitutive du corps humain constituée de cellules »

et le terme "cellules" est défini par :

« toutes cellules d'origine humaine isolées ou tout ensemble de cellules d'origine humaine non reliées entre elles par un tissu conjonctif ».

Il faut être très vigilant vis-à-vis de ces produits car :

- Si les cellules ou tissus ont fait l'objet d'une manipulation substantielle ou ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur
 - Ils vont être considérés comme des "médicaments de thérapie cellulaire somatique" et seront régulés par la réglementation des médicaments de thérapies innovantes : règlement (CE) n°1394/2007 ; la directive 2004/23/CE ne s'appliquera qu'au don, à l'obtention et au contrôle de ces cellules ou tissus.
 - Si les cellules ou les tissus sont issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire
 - Ils vont être considérés comme des "produits issus de l'ingénierie tissulaire" et seront régulés par la réglementation des médicaments de thérapies innovantes : règlement (CE) n°1394/2007 ; la directive 2004/23/CE ne s'appliquera qu'au don, à l'obtention et au contrôle de ces cellules ou tissus.
 - Si les cellules, les tissus ou leurs dérivés ne sont pas couverts par un autre cadre juridique
 - La directive 2004/23/CE s'appliquera au don, à l'obtention, au contrôle, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution de ces cellules, tissus ou dérivés.
- Sang : Le sang est défini dans la directive européenne 2002/98/CE par :

« le sang total prélevé chez un donneur et transformé à des fins soit de transfusion, soit de fabrication ».

Il va pouvoir être préparé à partir du sang ou de ses composés, différents produits :

- Les produits sanguins labiles (PSL) : ce sont des produits obtenus à partir d'un seul donneur et destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit

notamment du sang total, du plasma et des cellules sanguines d'origine humaine (concentré de globules rouges, concentré plaquettaire)

- Les produits sanguins stables (PSS) : ce sont des produits obtenus à partir de pools de donneurs et fabriqués uniquement à partir du plasma sanguin (albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines). Les PSS sont considérés comme des médicaments dérivés du sang (MDS). [24][25]

➔ Les organes, tissus, cellules, peuvent avoir une origine différente : soit le prélèvement provient d'un donneur décédé, soit d'un donneur vivant ; à la différence du sang et de ses dérivés, qui vont être obtenus uniquement à partir d'un prélèvement effectué sur un donneur vivant.

➔ Ces éléments du corps humain vont pouvoir être utilisés soit :

- en autologue : c'est-à-dire que le prélèvement effectué sur une personne sera utilisé sur cette même personne,
- en allogénique : c'est-à-dire que le prélèvement effectué sur une personne sera utilisé sur une autre personne,
- en xénogénique : c'est-à-dire que le prélèvement effectué sur un individu sera utilisé sur un individu d'une espèce différente.

5. Justification de la recherche d'un statut pour un produit

5.1. Enjeu de santé publique

Les médicaments sont peut-être aussi vieux que l'humanité mais les critères assurant de leur qualité ont évolué graduellement au cours du temps.

De façon globale et depuis de nombreuses années, lorsqu'une personne présente des symptômes pathologiques, elle va consulter un médecin. Le médecin va établir un diagnostic. Puis pour répondre aux besoins de son patient, il met au point une approche thérapeutique. En l'absence de traitements ou de pratiques médicales existants, le médecin, pour soulager son patient, va choisir des méthodes, des produits, non expérimentés et donc sans avoir de recul sur les conséquences possibles de leur utilisation, aussi bien à court terme qu'à long terme. Ces pratiques ont été à l'origine d'évènements catastrophiques, comme ceux cités précédemment par exemple, entraînant la nécessité d'un encadrement des produits de santé et la définition de statuts réglementaires.

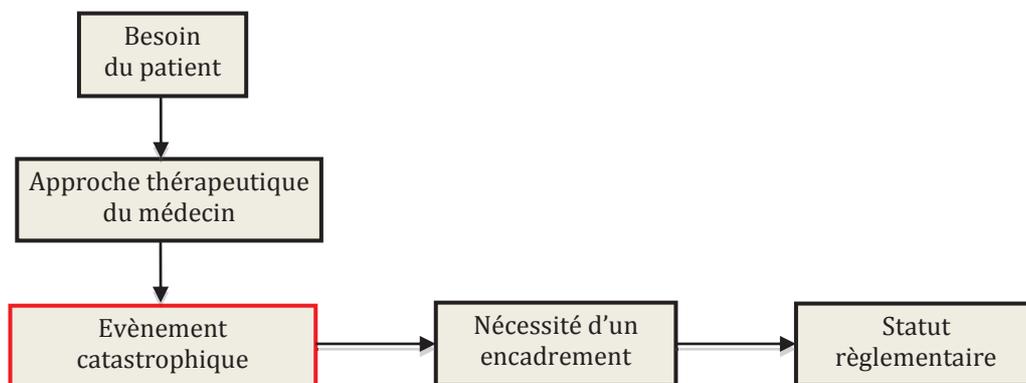


Figure n°1 : Organigramme justifiant de la nécessité d'un cadre juridique pour les produits de santé

Cette observation est d'autant plus vraie quand on l'applique, par exemple, au domaine de la médecine régénérative. En effet, le corps humain a une aptitude très limitée à se réparer. Le corps se dégrade progressivement au cours du temps par un phénomène de vieillissement et peut même parfois être altéré de façon aiguë par une maladie ou un traumatisme. A partir de ces constatations, l'idée de médecine

régénérative est née dans la tête de certains chercheurs, médecins, avec pour objectif de repousser toujours un peu plus loin les limites des techniques de réparation.

La première forme de cette médecine novatrice : la transplantation d'organes est apparue dans les années 1950, suivi en 1968, d'une autre forme de médecine régénérative : la greffe de moelle osseuse. Malgré ces avancées indéniables et l'impact important sur la vie de nombreuses personnes, le constat reste le même : il n'y a pas assez de dons d'organes et de moelle osseuse pour tous les patients.

D'où l'émergence d'une nouvelle branche : l'ingénierie tissulaire avec pour objectif ultime d'arriver à fabriquer des organes entiers^[26].

Considérée comme une technologie d'avenir et connaissant un essor considérable, l'industrie de l'ingénierie tissulaire développe des produits toujours plus innovants et ayant diverses origines : autologue, allogénique, xénogénique. Dès lors, des questions se posent concernant la dangerosité et les effets à long terme de ces produits. Donc, dans un but unique : préserver la santé publique, les autorités de santé vont définir des critères de qualité et de sécurité stricts afin d'obtenir un cadre réglementaire entourant la commercialisation de ces produits à la fois novateur et très complexe.

➡ La définition de statuts réglementaires pour des catégories de produits, a donc été la solution adoptée par les autorités de santé, pour assurer de la qualité et de la sécurité des produits mis sur le marché afin de protéger les usagers.

5.2. Clé de la commercialisation

Le responsable de la première mise sur le marché (communautaire ou nationale) d'un produit, doit vérifier que celui-ci est conforme aux prescriptions en vigueur relatives à la sécurité et à la santé des personnes et à la protection des patients.

Il est donc nécessaire pour l'industriel d'identifier le statut réglementaire de son produit. Pour cela, il doit vérifier l'adéquation de ce produit avec une définition, comme par exemple la définition du médicament traditionnel, du médicament de thérapie innovante ou encore la définition du dispositif médical, qui ont été citées précédemment.

Il faut noter qu'il existe d'autres statuts non développés dans cette thèse comme par exemple : les cosmétiques ou les compléments alimentaires.

C'est le statut du produit donc son régime juridique, qui définira les exigences de qualité, de sécurité, d'efficacité ou de performance demandées par les autorités de santé. Il permettra aussi de déterminer la marche à suivre pour son évaluation et pour l'obtention de sa mise sur le marché.

En effet, selon le statut du produit, la procédure aboutissant à sa commercialisation sera différente.

5.2.1. Mise sur le marché d'un Médicament traditionnel

En Europe, pour être commercialisé, un médicament traditionnel fabriqué industriellement, doit posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'AMM est délivrée par une autorité compétente. Cette autorité compétente peut être :

- nationale : par exemple, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps) en France,
- communautaire : la Commission européenne.

L'AMM est valable pendant 5 ans et peut être renouvelée sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque ; une fois renouvelée, elle est valable pour une durée illimitée.

Il existe deux types de procédures de demande d'AMM^[27] :

- les procédures communautaires utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs Etats membres de la Communauté européenne.

Elles sont au nombre de trois :

- la procédure de reconnaissance mutuelle : l'industriel dépose son dossier auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des états membres. Une fois l'autorisation initiale accordée dans cet état membre, elle peut être étendue aux autres états membres.

- la procédure décentralisée : l'industriel dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les états membres. L'évaluation est menée par un état choisi comme état membre de référence. Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les autres états membres en même temps.

- la procédure centralisée : elle offre d'emblée une autorisation valable pour tous les pays membres de l'Union Européenne. L'industriel dépose son dossier auprès de l'EMA, basée à Londres. Elle est obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies qui sont donc exclus des deux premières procédures, et elle est optionnelle pour les nouvelles substances actives.

- la procédure nationale : elle ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicament limitées au territoire national ou au renouvellement d'AMM déjà existante au niveau national.

L'industriel dépose auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM dont la structure est harmonisée au niveau international : format CTD ("Common Technical Document") ; il sera évalué selon des critères scientifiques de :

- qualité du médicament,
- sécurité de l'emploi du médicament,
- efficacité du médicament.

Au niveau français, lors d'une demande d'AMM, c'est la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments qui est chargée de donner son avis au directeur général de l'afssaps^[28].

5.2.2. Mise sur le marché d'un Médicament de thérapie innovante

Pour être mis sur le marché européen, un médicament de thérapie innovante doit posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM) en suivant obligatoirement une procédure communautaire de type : procédure centralisée.

L'AMM est délivrée pour 5 ans par la Commission européenne et est valable dans toute l'Union européenne. A l'issue de ces 5 ans, elle peut être renouvelée sur la base

d'une évaluation du rapport bénéfice/risque et une fois renouvelée, elle sera valable pour une durée illimitée.

L'industriel dépose auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA), un dossier de demande d'AMM dont la structure est harmonisée au niveau international : format CTD ("Common Technical Document").

Dans le cadre d'une procédure centralisée, la Commission délivre une AMM après évaluation scientifique de la demande par l'EMA. Au sein de l'EMA, c'est le Comité des médicaments à usage humain qui est chargé de préparer les avis sur toute question relative à l'évaluation des médicaments à usage humain.

Dans le cas des médicaments de thérapie innovante, ce même comité va demander une évaluation scientifique auprès du Comité des thérapies innovantes instauré par le règlement (CE) n°1394/2007 ; il est chargé de formuler des projets d'avis sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments de thérapie innovante^{[14][29]}.

5.2.3. Mise sur le marché d'un Dispositif médical

En Europe, la mise sur le marché d'un dispositif médical est dépendante d'un marquage CE préalable, qui est sous la responsabilité du fabricant (à l'exception de certains cas particuliers comme les dispositifs sur mesure ou les dispositifs destinés à des investigations cliniques).

Pour pouvoir apposer le marquage CE, le fabricant doit soumettre le dispositif à une procédure d'évaluation de conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performance (Annexe I de la directive 93/42/CEE, Arrêtés français du 15 Mars 2010).

En fonction de la classe du dispositif médical, l'évaluation de la conformité sera différente :

- Pour les DM de classe III, IIb, IIa, et pour les DM de classe I stérile ou ayant une fonction de mesurage, le fabricant établit une déclaration CE de conformité et introduit une demande d'évaluation de la conformité auprès d'un organisme tiers, appelé organisme notifié.

- Pour les DM de classe I (sauf les DM de classe I stérile et les DM de classe I ayant une fonction de mesurage), le fabricant n'est pas tenu de faire intervenir un organisme notifié. La procédure peut se résumer à une autodéclaration de la conformité CE par le fabricant, appelée autocertification. Il doit établir une déclaration CE de conformité sous sa seule responsabilité et une documentation technique qu'il tient à disposition des autorités nationales à des fins d'inspection. Cette documentation technique doit permettre d'évaluer la conformité du produit aux exigences.

Les organismes notifiés sont désignés par les autorités compétentes nationales de chaque pays de l'Union européenne. On peut citer par exemple :

- Le « LNE G-Med » en France (marquage CE : 0459)
- Le « TÜVRheinland » en Allemagne (marquage CE : 0123)
- Le « BSI Product Services » au Royaume-Uni (marquage CE : 0086)

Dans tous les cas, le dossier de demande d'évaluation de la conformité ou dossier technique, doit suivre une trame en cours d'harmonisation au niveau international : le format STED ("Summary Technical Document").

L'évaluation de la conformité et l'octroi du marquage CE sont valables pour une durée maximale de 5 ans et sont renouvelables sur demande, par période de cinq ans maximum.

5.2.4. Cas particulier des éléments du corps humain

♦ Les organes, les tissus, les cellules, le sang et ses dérivés sont des produits de santé un peu particuliers et non considérés comme une marchandise.

En effet, le prélèvement d'organes, de tissus, de cellules ou de sang est une atteinte au corps humain, que celui-ci soit effectué sur un donneur décédé ou sur un donneur vivant. Selon l'article 16-1 du Code civil :

« Chacun a droit au respect de son corps. Le corps humain est inviolable »

Toute atteinte au corps (mutilations, blessures, ...) est donc interdite.

Cependant les greffes d'organes, de tissus, de cellules et les transfusions sanguines permettent de sauver des vies ou d'améliorer la qualité de vie de certains malades. Donc, en raison de ce bénéfice majeur, la loi autorise certains prélèvements :

« il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui » (Article 16-3 du Code civil).

Ces prélèvements sont très réglementés et contrôlés, et il est important de les dénommer « dons ». En effet, ils sont strictement encadrés par des principes fondamentaux afin de protéger les personnes, à savoir :

- le consentement préalable est obligatoire^[30]
- la gratuité et le principe de non marchandisation ^[30]
- l'interdiction de la publicité en faveur d'un don d'éléments ou de produits du corps humain au profit d'une personne déterminée ou au profit d'un établissement ou organisme déterminé^[30]
- l'anonymat du don^[30]
- la sécurité sanitaire pour les donneurs et les receveurs^[30]
- la répartition équitablement des greffons entre les malades : les malades ayant besoin d'une greffe sont inscrits par leur médecin sur la liste d'attente gérée par l'Agence de la biomédecine, qui orchestre l'attribution des organes. ^[31]
- les prélèvements et greffes ont lieu dans des établissements autorisés ^{[32][33]}

♦ Leur utilisation va cependant pouvoir être différente :

1) Utilisation au service de tous : **la greffe et la transfusion**

- Ces dons vont pouvoir être utilisés pour une greffe, c'est notamment le cas des organes : comme le cœur ou les reins, mais aussi de certains tissus : comme la cornée ou la peau, et de certaines cellules : comme les cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse.

Ces greffons vont donc permettre le remplacement, au moyen d'un acte chirurgical, d'un élément du corps humain qui ne fonctionne plus, par un élément du corps humain qui fonctionne correctement. C'est un processus censé restaurer certaines fonctions du corps humain par le transfert d'un organe, d'un tissu ou de cellule, d'un donneur à un receveur.

- Ces dons vont aussi pouvoir être utilisés pour une transfusion, c'est le cas des PSL, par exemple du sang total ou des plaquettes.

➔ Dans ce cas, les principes de gratuité, de non commercialisation et de répartition équitable entre les malades sont appliqués.

2) Utilisation en tant que produits fabriqués industriellement

- Tous tissus/cellules prélevés ou résidus opératoires récupérés doivent nécessairement être adressés à une banque autorisée : banque de tissus ou banque de cellules^[34].

Or l'autorisation de banque de tissus, de cellules peut être octroyée à des industriels, à des établissements pharmaceutiques. Ces entreprises vont avoir pour but de transformer ces prélèvements ou ces résidus opératoires à finalité thérapeutique en spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments fabriqués industriellement. Pour cela, elles doivent préalablement obtenir une autorisation de procédé délivrée par l'afssaps^[35].

Donc les tissus, leurs dérivés et les préparations de thérapies cellulaires sont soumis, pour leur mise sur le marché, à une évaluation globale de leurs procédés de préparation et de conservation ainsi que de leurs indications thérapeutiques. Cette évaluation est réalisée préalablement à leur fabrication contrairement à la majorité des autres produits de santé comme le médicament ou le dispositif médical.

- En ce qui concerne les produits sanguins stables, ce sont des médicaments (médicaments dérivés du sang). Ils sont donc soumis aux mêmes règles que les médicaments traditionnels et doivent posséder une autorisation de mise sur le marché.

➔ Dans ce cas, le principe de gratuité est appliqué aux prélèvements, cependant le produit fabriqué industriellement va prendre une valeur marchande.

6. Démarche permettant l'analyse d'un produit frontière au regard de la Règlementation

Cette partie va permettre de définir une méthodologie d'analyse d'un produit frontière, dans le but d'aboutir à la détermination du cadre juridique le régissant ; cette réflexion débouchera donc sur l'attribution d'un statut réglementaire.

Cette démarche entraîne obligatoirement la compréhension des constituants du produit et de leur rôle, explicitant ainsi le choix du statut.

→ Dans un premier temps, il est donc judicieux d'identifier les différents constituants du produit. En effet, les produits frontières sont souvent de nature complexe et ils possèdent généralement plusieurs composants.

→ Ensuite, il est important de comprendre la fonction et le rôle de chaque constituant afin de déterminer s'ils peuvent être assimilés à une classe de produits de santé. Pour cela, il faut comparer leurs caractéristiques propres aux différentes définitions existantes comme par exemple, à celle du médicament, du dispositif médical, du tissu.

→ Une fois que chaque constituant a été identifié et classé, il est primordial de rechercher l'action principale du produit.

Le constituant agit-il sur le corps humain?

Quel constituant a une action essentielle sur le corps humain?

Quel constituant assiste l'autre?

→ Pour finir, en fonction de la nature de l'action principale du produit (action mécanique, physique, métabolique, immunologique, pharmacologique) et des classes des constituants, il est possible, en se référant à la réglementation actuelle, de déterminer le statut réglementaire du produit frontière étudié.

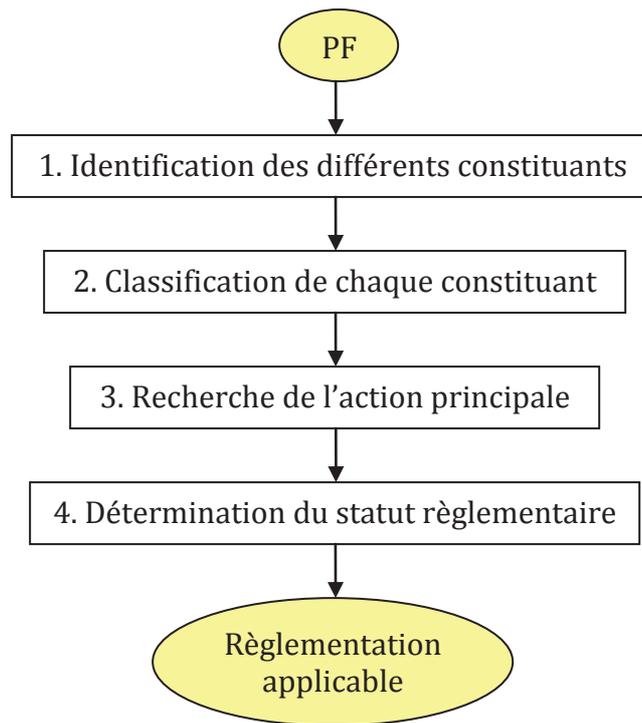


Figure n°2 : Méthodologie pour l'analyse réglementaire d'un produit frontière

PARTIE II :
Cas concrets

1. Le substitut dermique Dermagraft® (smith&nephew)

1.1. Présentation du produit [36][37]

1.1.1. Description

Le Dermagraft® est un substitut dermique d'origine humaine, produit par bioingénierie et métaboliquement actif, destiné à remplacer la peau lésée ou malade.



1.1.2. Composition

Dermagraft® est composé de :

- Fibroblastes humains

Ce sont des cellules présentes dans le tissu conjonctif, qui est un tissu où les cellules sont séparées par une matrice extracellulaire, par opposition aux épithéliums où les cellules sont jointives.

Ces fibroblastes d'origine humaine, proviennent de dons de tissus : prépuces de nouveau-nés, et ont été amplifiés par culture cellulaire.

- Une matrice extracellulaire

Elle est sécrétée par les fibroblastes et est constituée de glycoprotéines (collagène, fibronectine), de protéines pures (élastine) et de glycosaminoglycannes ayant une forte capacité de rétention de l'eau.

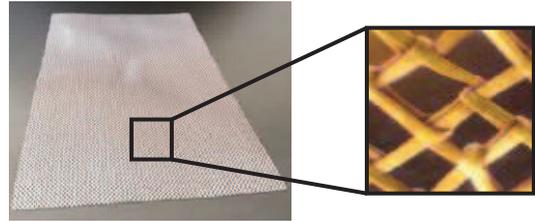
- Un support bioabsorbable

C'est-à-dire, un support qui sera dégradé dans un environnement biologique.

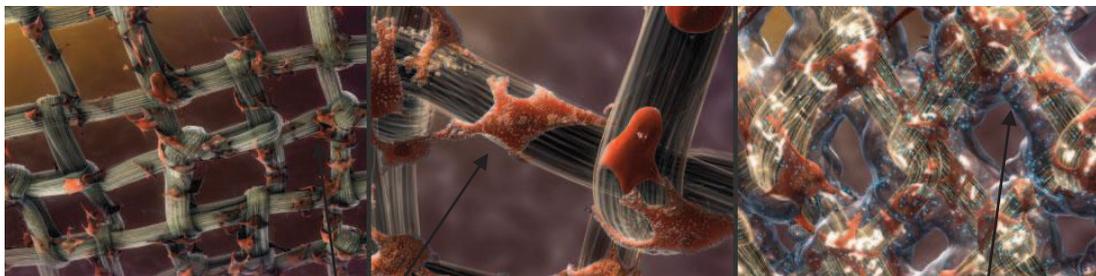
Ce support correspond à un maillage de polyglactine 910 (Vicryl®, fil résorbable normalement indiqué dans la ligature et le rapprochement de tissus mous et commercialisé par Ethicon, une compagnie de Johnson & Johnson), un copolymère d'acide lactique (10%) et d'acide glycolique (90%)[38].

1.1.3. Processus de fabrication

Les fibroblastes vont être ensemencés sur le maillage bioabsorbable de polylactine 910.



Ensuite, ces fibroblastes vont proliférer pour combler petit à petit les interstices du support et ils vont sécréter du collagène, des protéines, des facteurs de croissance et des cytokines, formant ainsi une matrice extracellulaire qui les entoure.



Fibroblastes

Matrice extracellulaire

A l'issue de ce processus, un substitut dermique humain en 3 dimensions est obtenu, il contient des cellules vivantes, métaboliquement actives.

Le substitut dermique d'environ 5cm x 7,5cm est ensuite congelé à -70°C et pourra être cryoconservé jusqu'à six mois après sa fabrication.



1.1.4. Mode d'action

Le produit Dermagraft® permet une ré-épithélialisation. Appliqué directement dans la plaie, il reconstruit une base de derme sain sur laquelle l'épiderme du patient peut migrer afin de la refermer, entraînant ainsi la guérison de la blessure.

1.1.5. Indications

Il est indiqué dans le traitement des ulcères du pied du diabétique, persistant plus de six semaines et qui s'étendent au derme mais sans exposition des tendons, des muscles, des os ou de la capsule articulaire.

1.2. Démarche réglementaire

1.2.1. Identification des constituants du produit

Le Dermagraft® est formé de deux constituants :

- Un support : maillage tissé à partir de fils de polyglactine 910 synthétiques et résorbables,
- Une composante cellulaire : des fibroblastes humains allogéniques viables métaboliquement actifs.

1.2.2. Classification de chaque constituant

1.2.2.1. Support

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un DM, d'un médicament
Maillage tissé à partir de fils de polyglactine 910 synthétiques et bioabsorbables.	→ C'est un matériau → Origine synthétique → Bioabsorbable
Support pour la prolifération des fibroblastes et le maintien de leur activité métabolique. Permet la formation d'un substitut dermique humain en 3 dimensions	→ Pas d'action directe sur le corps humain

Ce constituant ne répond ni à la définition d'un médicament (pas d'action pharmacologique, immunologique ou métabolique sur le corps humain), ni à la définition d'un DM (pas d'action mécanique ou physique sur le corps humain).

Il peut donc être considéré comme un support car il joue uniquement un rôle de soutien pour la prolifération des cellules.

1.2.2.2. Composante cellulaire

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un produit issu de l'ingénierie tissulaire
Fibroblastes humains allogéniques	→ Ce sont des cellules → Origine humaine → Usage allogénique
Viables et Métaboliquement actifs Permettent une ré-épithélialisation	→ Viables → Propriété de régénération d'un tissu humain → Utilisés pour les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et chez le donneur
Amplifiés par culture cellulaire	→ Ayant subi une manipulation substantielle
Associés à une matrice extracellulaire sécrétée par les fibroblastes eux-mêmes	→ Substance supplémentaire : Produits cellulaires

Ce constituant répond à la définition d'un produit issu de l'ingénierie tissulaire telle que retrouvée dans le Règlement (CE) n°1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante.

En effet, les cellules contenues sont considérées comme « issu de l'ingénierie cellulaire » car elles répondent à au moins une des conditions nécessaires : avoir subi une manipulation substantielle. De plus, elles possèdent des propriétés leur permettant de régénérer un tissu humain.

La composante cellulaire peut donc être considérée comme un produit issu de l'ingénierie tissulaire.

1.2.3. Recherche de l'action principale

Dans ce produit, on retrouve un support associé à une composante cellulaire.

La composante cellulaire contient des cellules viables qui, utilisées chez l'homme, vont avoir pour but de restaurer des fonctions physiologiques en exerçant une action métabolique. A la différence, le support va uniquement favoriser la prolifération des cellules lors de la fabrication du produit.

L'action principale du produit repose donc sur un effet métabolique des fibroblastes.

Dans cette association, les cellules ont donc une action considérée comme essentielle sur le corps humain par rapport à celle du support.

1.2.4. Détermination du statut réglementaire

Le Dermagraft® est constitué d'une composante cellulaire qui répond à la définition d'un produit issu de l'ingénierie tissulaire, au sens de l'article 2 du Règlement (CE) n°1394/2007.

Un produit issu de l'ingénierie tissulaire peut également contenir, selon cette même définition, des substances supplémentaires telles que :

- des produits cellulaires : matrice extracellulaire sécrétée par les cellules elles-mêmes,
- des supports : maillage de polylactine 910.

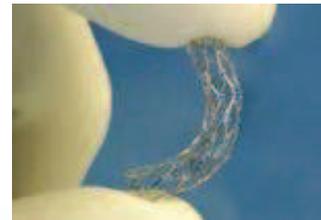
➡ Ce produit satisfait donc aux conditions définissant un produit issu de l'ingénierie tissulaire ; il est régulé par le Règlement (CE) n°1394/2007.

2. Le stent Cypher® (Cordis® une société de Johnson-Johnson)

2.1. Présentation du produit^{[39][40][41]}

2.1.1. Description

Cypher® est un stent coronaire enrobé de sirolimus. C'est une endoprothèse libérant progressivement une substance médicamenteuse sur 30 jours, dans le vaisseau où elle est implantée. Cette catégorie de stents imprégnés (dits stents "actifs"), permet de réduire l'apparition de resténose par rapport aux stents dits nus^[42].



2.1.2. Composition

Le stent imprégné Cypher® associe trois composantes :

- le stent métallique nu (appelé aussi plate-forme)

A l'origine, le stent est un tube métallique découpé au laser. Ce découpage lui donne un aspect de grillage. Le matériau utilisé ici, est de l'acier inoxydable 316L.

- le sirolimus

Cette molécule est un immunosuppresseur. Elle va inhiber une enzyme : la kinase mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) indispensable à la progression du cycle cellulaire de certaines cellules comme les lymphocytes T^[43].

Cette substance médicamenteuse antiproliférative recouvre le treillis métallique. Sa concentration est de 140 µg/cm².

- le système de relargage

Le stent est recouvert d'une couche associant le sirolimus à 2 polymères non résorbables : le PEVA (Polyethylene-co vinyl acetate) et le PBMA (poly n-butyl methacrylate). Cet enrobage permet une libération contrôlée de la substance médicamenteuse.

2.1.3. Mode d'action

Le stent imprégné Cypher® est monté sur un ballon situé à l'extrémité d'un cathéter.

Ce ballon est en position fermée (ou dégonflée). Le ballon et le stent seront introduits dans l'artère à dilater dans cette position fermée au cours d'une angioplastie.

Ensuite, le ballon sera gonflé au niveau de la sténose, entraînant ainsi l'ouverture du stent qui va écraser la plaque d'athérome et rétablir le calibre de l'artère.

Le ballon et le cathéter peuvent ensuite être retirés. Le stent reste en position ouverte contre les parois de l'artère, permettant ainsi un écoulement normal du sang.

Il va libérer progressivement le sirolimus, une substance médicamenteuse qui va empêcher la cicatrisation excessive de la paroi artérielle, en diminuant la prolifération cellulaire. De ce fait, le risque d'apparition de resténoses pouvant être responsables de nouveaux symptômes, est diminué.

2.1.4. Indications

Ce produit est indiqué dans le traitement de l'insuffisance coronaire symptomatique, imputable à des lésions *de novo*, dans les artères coronaires natives.

En fait, la maladie coronarienne (ou insuffisance coronarienne) est liée à l'existence de sténoses – rétrécissements – sur le réseau vasculaire et une des thérapeutiques envisageables est l'angioplastie coronaire (dilatation au moyen d'un ballon gonflable), qui peut être accompagnée de la pose d'un dispositif visant à maintenir le vaisseau dilaté sur le long terme, appelé endoprothèse ou stent.

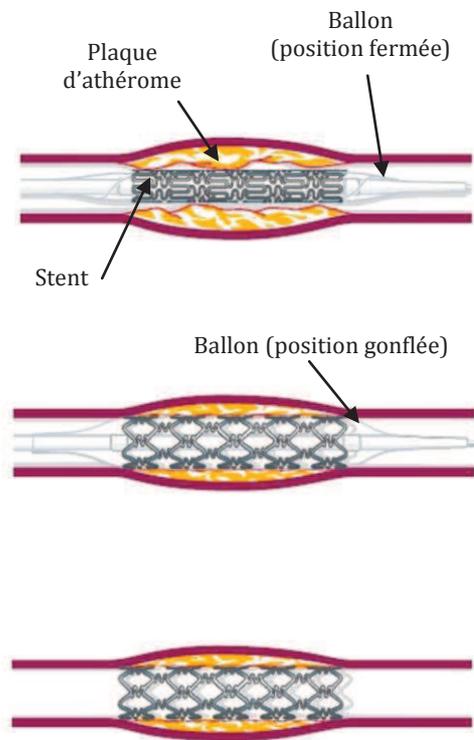


Figure n°3 : Etapes permettant la mise en place d'un stent

2.2. Démarche règlementaire

2.2.1. Identification des constituants du produit

Le stent imprégné Cypher® est formé de deux constituants principaux :

- Une plate-forme : un stent métallique en acier inoxydable 316L,
- Une substance : le sirolimus, une molécule immunosuppressive et antiproliférative.

2.2.2. Classification de chaque constituant

2.2.2.1. Plate-forme

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un DM
Tube métallique ayant un aspect de grillage, fabriqué en acier inoxydable 316L. Monté sur un cathéter associé à un ballon.	→ C'est un produit → Utilisé en association pour permettre sa pose au niveau de l'artère
Indiqué dans le traitement de l'insuffisance coronaire.	→ Utilisé chez l'homme à des fins médicales → Compensation d'un processus physiologique (cause) aboutissant au traitement d'une maladie (conséquence)
Plate-forme écrasant la plaque d'athérome et rétablissant ainsi le calibre de l'artère. Permet de rétablir et de maintenir le flux sanguin.	→ Action mécanique sur le corps humain → Dispositif implantable en contact avec le système circulatoire central : classification en tant que DM de classe III

Ce constituant répond à la définition d'un dispositif médical telle que retrouvée dans l'article premier de la Directive 93/42/CEE consolidée et dans le CSP.

Le dispositif métallique maillé et tubulaire peut donc être considéré comme un dispositif médical de classe III.

2.2.2.2. Substance : le sirolimus (140 µg/cm²)

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un médicament traditionnel
Molécule immunosuppressive et antiproliférative.	→ C'est une substance → Action pharmacologique sur le corps humain → Modifie une fonction physiologique (la cicatrisation excessive)
Indiqué, dans cette association, pour diminuer le risque d'apparition de resténose suite à la pose d'un stent.	→ Administré chez l'homme à des fins de prévention d'une maladie

Ce constituant répond à la définition d'un médicament traditionnel telle que retrouvée dans l'article 1^{er} de la Directive 2001/83/CE consolidée et dans le CSP.

Le sirolimus peut donc être considéré comme un médicament traditionnel.

2.2.3. Recherche de l'action principale

Dans ce produit, on retrouve un dispositif médical associé à une substance médicamenteuse.

Le dispositif médical : un stent, va être implanté dans le corps humain, d'une part, pour éliminer la plaque d'athérome qui obstrue l'artère, qui empêche un écoulement normal du sang et qui est à l'origine de l'insuffisance coronaire, et d'autre part, pour maintenir ouvert le vaisseau et rétablir son calibre. La substance médicamenteuse a uniquement un rôle de prévention dans cette association. Elle est libérée au cours du temps par le stent (uniquement à dose efficace pendant les trente premiers jours qui suivent l'implantation) afin d'éviter une cicatrisation excessive de la paroi artérielle pouvant être à l'origine d'une resténose intra-stent.

L'action principale du produit repose donc sur l'action mécanique du dispositif médical ; la substance médicamenteuse assiste uniquement la performance du stent en le protégeant d'une éventuelle resténose.

Dans cette association, le dispositif médical a donc une action considérée comme essentielle sur le corps humain par rapport à celle de la substance médicamenteuse.

2.2.4. Détermination du statut réglementaire

Le stent imprégné Cypher® est constitué d'un dispositif médical au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE consolidée et d'un médicament traditionnel au sens de l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE consolidée.

Précédemment, il a été démontré que l'action principale reposait sur l'action mécanique du DM et que la substance médicamenteuse agissait sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif.

Ce produit est donc une combinaison DM/médicament telle que définit au point 4, article 1^{er} de la directive européenne relative aux dispositifs médicaux.

Ce produit est un DM de classe III. Cette classification a deux explications : premièrement, le stent est un dispositif implantable en contact avec le système circulatoire central et deuxièmement, le stent imprégné incorpore un médicament.

➡ Le stent imprégné Cypher® est donc régulé par la directive 93/42/CEE consolidée et transcrite en droit français dans le CSP.

3. Le patch Durogésic® (Janssen Cilag)

3.1. Présentation du produit^{[44][45]}

3.1.1. Description

Le Durogésic® est un dispositif transdermique, rectangulaire, transparent (patch) diffusant du fentanyl de manière continue sur 72 heures. Il existe 5 tailles différentes de ce dispositif transdermique délivrant 12, 25, 50, 75, et 100 microgrammes de fentanyl par heure.



3.1.2. Composition

Le patch Durogésic® est une unité rectangulaire translucide comprenant une pellicule protectrice amovible antiadhésive : un film en polyester siliconé retiré au moment de l'emploi, et deux couches fonctionnelles :

- Couche externe : un film associant deux polymères : le polyéthylène téréphtalate (PET) et l'acétate d'éthyle vinyle (EVA).

Cette couche sert de support externe imperméable à la couche interne.

- Couche interne (en contact avec la peau) : une matrice adhésive ayant le rôle de réservoir à médicament.

Ce système transdermique est de type matriciel^[46] car sa couche interne est une masse polymérique associant :

- Un adhésif polyacrylate : ce polymère permet à la fois le contrôle de la libération d'une substance active et l'adhésion au niveau du site d'application,

- Une substance active : le fentanyl.

Cette molécule est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs opioïdes de type μ (μ)^[47] que l'on retrouve au niveau du cerveau, de la moelle épinière et d'autres tissus comme ceux du système digestif. Elle permet donc de stopper la transmission du signal neuronal de la douleur.

L'adhésif fait partie intégrante de cette couche et recouvre donc la totalité de la surface de libération de la substance active.

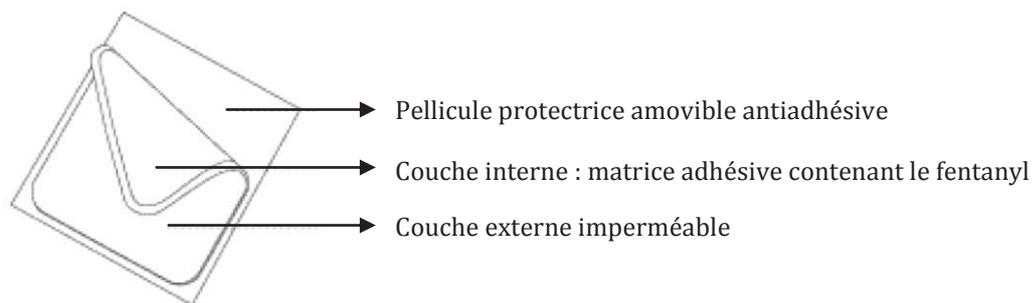


Figure n°4 : Les différentes couches composant le patch Durogesic®

3.1.3. Mode d'action

Après que le patch Durogesic® est été appliqué sur une peau saine, le fentanyl va être absorbé de façon relativement continue à travers la peau sur une période de 72 heures.



Le dispositif transdermique : la couche externe (PET + EVA) et la matrice d'adhésif polyacrylate, vont permettre une administration systémique, contrôlée et prolongée pendant plusieurs jours, de la substance active.

Le pouvoir de diffusion de la substance active entre les chaînes polymériques et le gradient de concentration existant entre le patch (concentration élevée de fentanyl) et la peau (concentration faible en fentanyl) sont à l'origine de la libération de la substance active.

Les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement et atteignent généralement un plateau au bout de 12 à 24 heures, après quoi elles restent relativement stables pendant le reste de l'intervalle de 72 heures (les concentrations sériques atteintes vont dépendre de la taille du dispositif transdermique).

3.1.4. Indications

Ce produit est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques forts.

3.2. Démarche réglementaire

3.2.1. Identification des constituants du produit

Le patch Durogésic® est formé de deux constituants principaux :

- Une substance : le fentanyl, une molécule analgésique intégrée dans la couche interne du dispositif transdermique,
- Un dispositif transdermique : une couche externe imperméable associant deux polymères (le PET et l'EVA) et une couche interne, en contact avec la peau, constituée d'adhésif polyacrylate.

3.2.2. Classification de chaque constituant

3.2.2.1. Substance : le fentanyl

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un médicament traditionnel
Molécule analgésique opioïde ayant pour rôle de stopper la transmission neuronale de la douleur	→ C'est une substance → Action pharmacologique sur le corps humain → Modifie une fonction physiologique (la sensation douloureuse) → Palier III sur l'échelle thérapeutique de la douleur publiée par l'OMS
Indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères	→ Administré chez l'homme pour ses propriétés curatives

Ce constituant répond à la définition d'un médicament traditionnel telle que retrouvée dans l'article premier de la directive 2001/83/CE consolidée et dans le CSP.

Le fentanyl peut donc être considéré comme un médicament traditionnel. Attention, cette substance est mentionnée dans l'annexe I de l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants (JO n°130 du 7.07.1990, p. 6678, version consolidée au 17 mars 2011).

Le fentanyl est donc une substance réglementée assimilée aux stupéfiants.

3.2.2.2. Dispositif transdermique

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un DM
Dispositif transdermique (ou Patch) constitué de différents polymères	→ C'est un produit
Unité rectangulaire, imperméable et adhésive, permettant la diffusion d'une substance active de façon continue et contrôlée, pendant plusieurs jours	→ Destiné à l'administration d'un médicament → Destination médicale

Ce constituant répond à la définition d'un dispositif médical telle que retrouvée dans l'article 1^{er} de la Directive 93/42/CEE consolidée et dans le CSP.

Le dispositif transdermique peut donc être considéré comme un dispositif médical.

3.2.3. Recherche de l'action principale

Ce produit est une association entre un dispositif médical et un médicament traditionnel.

Le dispositif médical est un dispositif transdermique aussi appelé patch. Une fois appliqué sur la peau, il va rester en place pendant plusieurs jours grâce à sa propriété adhésive, permettant ainsi la libération prolongée et contrôlée de la substance

médicamenteuse. Il permet donc uniquement l'administration d'une substance médicamenteuse : ici, le fentanyl, administré au patient, pour ses propriétés analgésiques.

L'action principale du produit repose donc sur l'action pharmacologique du médicament. Le DM intégré a uniquement pour rôle d'assister l'effet du médicament. Dans ce produit, il va optimiser la biodisponibilité du fentanyl.

Dans cette association, la substance médicamenteuse a donc une action considérée comme essentielle sur le corps humain par rapport à celle du dispositif médical.

3.2.4. Détermination du statut réglementaire

Le patch Durogésic® est constitué d'un dispositif médical au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE consolidée et du CSP, et d'un médicament traditionnel au sens de l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE consolidée et du CSP.

Précédemment, il a été démontré que l'action principale reposait sur l'action pharmacologique du médicament traditionnel et que le DM assistait uniquement l'action de cette substance en permettant une administration où la biodisponibilité est optimisée; en effet, cette voie d'administration (transdermique) permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique.

Le dispositif va être mis sur le marché de telle sorte qu'il forme, avec le médicament, un seul produit intégré, qui est destiné à être exclusivement utilisé dans cette association. De plus, ce dispositif n'est pas réutilisable.

➡ Ce produit est donc une combinaison Médicament/DM et est régi par la réglementation des médicaments traditionnels : la directive 2001/83/CE consolidée et transcrite en droit français dans le CSP. Cette règle de classification est citée au point 3, de l'article premier, de la directive européenne relative aux dispositifs médicaux.

4. L'allogreffe PA0APHOENIX® (TBF Génie tissulaire)

4.1. Présentation du produit^[48]

4.1.1. Description

PA0APHOENIX® est une pâte osseuse malléable qui durcit en une dizaine de minutes. Ce produit, d'origine humaine, est une allogreffe destinée au comblement osseux. Il peut être moulé dans des formes spécifiques ou être utilisé directement sur le site d'implantation à l'aide d'une spatule.



4.1.2. Composition

Ce produit est composé de :

- ✓ Un flacon de poudre contenant de :
 - Poudre d'os allogénique de granulométrie comprise entre 0,2 et 1,6 mm.
Cette poudre d'os est issue de têtes fémorales prélevées sur des donneurs vivants lors d'une arthroplastie de hanche et accompagnée d'un prélèvement de sang pour le dépistage d'éventuelles maladies transmissibles.
Ces têtes fémorales sont traitées et lyophilisées selon le procédé PHOENIX®, un traitement spécifique associant :
 - une alternance de traitements chimiques (bains de lavage et de rinçage) et mécaniques (découpe, fraisage et lavage sous haute pression) permettant une inactivation des virus/des prions et une délipidation,
 - une lyophilisation (déshydratation du tissu osseux)
 - une radiostérilisation.

Ce procédé de traitement de l'os a pour finalité de nettoyer les travées osseuses et d'inactiver les micro-organismes potentiels afin de pouvoir garantir une innocuité maximale.

- Sulfate de calcium hémihydraté ($\text{CaSO}_4 + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) appelé historiquement "Plâtre de Paris". C'est un composé chimique très bien toléré par le corps humain et utilisé comme matériau de comblement.

Il est obtenu par calcination du gypse (forme dihydratée : $\text{CaSO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$) ; ce phénomène qui entraîne une perte de masse consécutive à l'échauffement d'un matériau provoque ici, une perte d'eau.

- Hydroxyéthylamidon

Ce liant permet d'obtenir une pâte souple, lisse, facile à travailler, qui présente une résistance à la compression ($>100\text{MPa}$) et qui durcit rapidement.

- ✓ Un flacon de solution de NaCl stérile à 0,9% : solution aqueuse permettant l'obtention d'une consistance pâteuse lors du mélange avec les poudres.
- ✓ Un kit de mélange

Flacon contenant :
- la poudre d'os
- le sulfate de calcium
- l'hydroxyéthylamidon

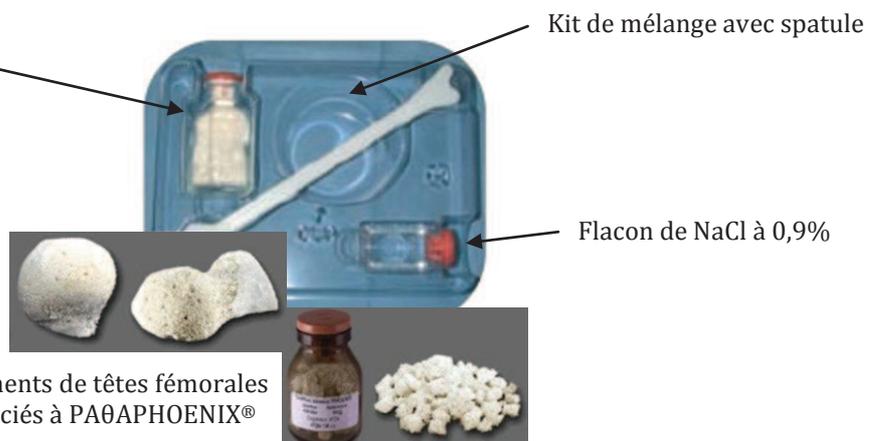


Figure n°5 : Les différents éléments composant le kit d'allogreffe PAθAPHOENIX®

4.1.3. Préparation



Ouvrir le double emballage selon les règles d'asepsie.



Verser l'intégralité du flacon contenant le sulfate de calcium, la poudre d'os et l'hydroxyéthylamidon, dans la cupule fournie. Ajouter le volume adapté de solution aqueuse (NaCl à 0,9%) fournie et mélanger pendant 5 minutes environ jusqu'à l'obtention d'une pâte malléable homogène. Ne pas ajouter d'autres composants au mélange.



Appliquer la pâte à l'aide de la spatule :
- soit directement dans le site à combler
- soit dans le moule choisi.

Figure n°6 :
Etapes de préparation de
PA0APHOENIX®

La réaction de précipitation entraîne un durcissement de la pâte au bout de 10 minutes environ. Ne plus manipuler pendant la prise de la pâte pour éviter l'apparition de fissures.

4.1.4. Mode d'action

Lors d'une lésion osseuse, il est possible d'aider l'os à se régénérer notamment en utilisant un matériau de comblement comme PA0APHOENIX®.

Dans ce produit, le sulfate de calcium associé au liant : l'hydroxyéthylamidon, va jouer le rôle de vecteur malléable pour permettre la mise en forme et la stabilisation de l'allogreffe osseuse dans le site d'implantation.

Les grains d'os présentent une structure minérale identique à celle du tissu osseux frais. Cette poudre d'os est ostéoconductrice : il se produit une invasion vasculaire et cellulaire du matériau à partir du tissu osseux du receveur entraînant ainsi l'intégration du produit de comblement dans le tissu osseux néoformé.

Il faut noter que la résorption du sulfate de calcium est rapide : entre 1 et 3 mois (résorption complète à 1 an) ; elle s'accompagne d'une reconstruction osseuse à 92% en un an.

4.1.5. Indications

Cette allogreffe est indiquée pour les comblements osseux en chirurgie orthopédique (exemple d'indication : pseudarthrose, reprise d'arthroplastie, ostéotomie), en traumatologie (exemple d'indication : fracture), en chirurgie rachidienne et en chirurgie maxillo-faciale ou dentaire.

Ce produit peut être associé à d'autres allogreffes comme des copeaux ou des fragments de têtes fémorales, pour les consolider et améliorer leur stabilité primaire.

4.2. Démarche réglementaire

4.2.1. Identification des constituants du produit

L'allogreffe PA0APHOENIX® est formée de deux constituants principaux :

- Une poudre osseuse d'origine humaine
- Un vecteur : une pâte malléable constituée de sulfate de calcium associé à un liant : l'hydroxyéthylamidon et à une solution de NaCl à 0,9%.

4.2.2. Classification de chaque constituant

4.2.2.1. Poudre osseuse

La poudre d'os est obtenue après traitement de têtes fémorales prélevées sur des donneurs vivants. Ces têtes fémorales répondent à la définition d'un tissu tel que retrouvée à l'article 3 de la directive 2004/23/CE (tissu = toute partie constitutive du corps humain constituée de cellules). Ces têtes fémorales doivent donc respecter la législation applicable aux cellules et tissus humains, et à leurs dérivés, en ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle.

Le traitement des têtes fémorales à pour finalité de nettoyer les travées osseuses et de ne garder que le contenu minéral de l'os. La poudre d'os obtenue est donc acellulaire et n'est plus un tissu, mais un dérivé de tissu. La portée de la directive 2004/23/CE s'étend donc à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution.

Au niveau français, la réglementation (titre IV, Livre II, Première partie du CSP) prévoit que les prélèvements de tissus humains soient effectués dans des établissements autorisés. Les bonnes pratiques à suivre sont définies dans l'Arrêté du 1^{er} avril 1997, portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques (JORF n°81 du 6.4.1997, p. 5275).

Ensuite, ces prélèvements de tissus humains doivent être cédés à des banques de tissus et ne pourront être transformés qu'avec l'obtention préalable d'une autorisation de procédé. Les règles de bonnes pratiques à suivre sont définies dans l'Annexe I de la Décision du 27 octobre 2010, définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire (JORF n°0265 du 16.11.2010, p. 20447, texte n°164).

L'obtention d'une autorisation de procédé préalable à la fabrication et à la mise sur le marché est donc nécessaire pour ce constituant.

4.2.2.2. Vecteur : la pâte malléable

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un DM
Pâte malléable constituée de sulfate de calcium associé à un liant : l'hydroxyéthylamidon et à une solution de NaCl à 0,9%.	→ C'est une matière
Indiquée dans le comblement osseux.	→ Utilisée chez l'homme à des fins médicales → Compensation et Traitement d'une blessure ou d'un handicap
Jouant le rôle, dans cette association, de vecteur malléable pour la mise en forme et la stabilisation de l'allogreffe osseuse dans le site d'implantation.	→ Action physique sur le corps humain : remplacement du tissu osseux lésé → Utilisée en association
Résorbable	→ Dispositif résorbable : classification en tant que DM de classe III

Ce constituant répond à la définition d'un dispositif médical telle que retrouvée dans l'article 1^{er} de la Directive 93/42/CEE consolidée et dans le CSP.

Cette pâte malléable de comblement peut donc être considérée comme un dispositif médical de classe III.

4.2.3. Recherche de l'action principale

Dans ce produit, on retrouve un dispositif médical associé à un dérivé de tissu humain.

Le but de cette association est d'apporter au chirurgien, comme alternative aux autres substituts osseux, une allogreffe osseuse facile d'utilisation, lors d'un besoin de comblement chez un patient.

La poudre d'os est donc essentielle. Elle présente une structure minérale identique au tissu osseux frais lui conférant ainsi une propriété ostéoconductrice qui va favoriser

la repousse de l'os. Le dispositif médical a aussi une fonction importante dans cette association. Il joue le rôle de vecteur pour l'implantation de la poudre d'os. Il va permettre de faciliter l'acte chirurgical de comblement et permettre de mieux stabiliser l'allogreffe dans la lésion.

L'action principale de PA θ APHOENIX[®] repose donc sur l'action physique et sur la propriété passive d'ostéoconduction du tissu ; le dispositif médical, bien qu'ayant un rôle très important de substitut osseux, assiste uniquement dans cette association, la performance de la poudre d'os en facilitant sa mise en forme et en la stabilisant.

Dans cette association, la poudre d'os a donc une action considérée comme essentielle sur le corps humain par rapport à celle du dispositif médical.

4.2.4. Détermination du statut réglementaire

L'allogreffe osseuse PA θ APHOENIX[®] est constituée d'un dispositif médical au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE consolidée et transcrite dans le CSP, et, d'un dérivé de tissu humain au sens de la directive 2004/23/CE consolidée et transcrite dans le CSP.

Précédemment, il a été démontré que l'action principale reposait sur la propriété physique du dérivé de tissu humain et que le dispositif médical agissait sur le corps humain par une action accessoire à celle de ce dérivé de tissu.

Cependant, il n'existe aucune législation réglementant une telle association : tissu ou dérivé de tissu/dispositif médical.

Donc, afin de pouvoir mettre sur le marché cette association, le fabricant de ce produit doit donc obtenir une autorisation de procédé pour la production du dérivé de tissu humain : la poudre d'os, et soumettre le dispositif médical : la pâte malléable, à une procédure d'évaluation de conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performance.

➔ L'allogreffe osseuse PA θ APHOENIX[®] est, à la fois, régulée par la directive 93/42/CEE consolidée et transcrite en droit français dans le CSP, et par la directive 2004/23/CE consolidée et transcrite dans le CSP.

5. **ATLANTIK Genta**[®] (MedicalBiomat, filiale de MedicalGroup)

5.1. **Présentation du produit**^{[49][50]}

5.1.1. **Description**

ATLANTIK Genta[®] est un substitut osseux synthétique biphasé contenant un antibiotique. C'est donc un produit combinant : comblement osseux et antibioprofylaxie locale.

Cette gamme se décline en granulés permettant de combler des cavités de forme complexe, et en blocs qui pourront être façonnés aisément par le chirurgien suivant l'indication.



5.1.2. **Composition**

Le substitut osseux ATLANTIK Genta[®] est composé de :

✓ Céramique biphasée associant :

- 70% d'hydroxyapatite (HAP)

L'HAP est un phosphate de calcium de formule chimique $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ qui appartient à la famille des apatites.

- 30% de β -tricalcium phosphate (β -TCP)

Le β -TCP est un phosphate tricalcique de formule chimique $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Ces composés sont des céramiques bioactives utilisées en raison de leur composition chimique quasi-identique à la phase minérale de l'os. Cette composition leur permet de s'intégrer parfaitement dans un environnement osseux, d'être biocompatibles et de résister au milieu agressif dans lequel ils sont implantés.

Cette céramique biphasée est capable d'interagir positivement avec les tissus environnants.^[51] En effet, sa porosité et sa composition permettent l'invasion

vasculaire et cellulaire, et favorisent ainsi la repousse osseuse. On parle de matériau ostéoconducteur.

De plus, c'est la combinaison de l'HAP à résorption lente et du β -TCP à résorption rapide qui permet un remplacement progressif de ce matériau de comblement par du tissu osseux réel.

✓ Gentamicine (150 mg de gentamicine base = sous forme de sulfate)

La gentamicine est un antibiotique de la famille des aminosides. Cette molécule possède une action bactéricide : elle inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome. Son spectre d'action est large : elle est active sur les staphylocoques Méti-S, les cocci Gram-, les bacilles Gram+ et Gram- [52].

La gentamicine est stockée dans les microporosités de la céramique biphasée et est destinée à être diffusée dans la zone opérée dans les heures qui suivent l'implantation.

5.1.3. Mode d'action

Ce substitut osseux est constitué d'une céramique biphasée qui combine à la fois : des macroporosités dont la totale interconnexion favorise la pénétration des cellules, et des microporosités qui augmentent la surface de contact avec les fluides biologiques. Cette porosité et cette surface de contact optimisée permettent une repousse osseuse rapide et une bonne ostéointégration avec un remplacement progressif du matériau par du tissu osseux naturel.

De plus, ce matériau de comblement est associé à de la gentamicine. Cette molécule va être relarguée à des concentrations locales efficaces (> CMB : Concentration Minimale Bactéricide), dans la zone opérée, dans les heures qui suivent l'implantation. Ce phénomène de diffusion locale dure moins de 48h, évitant ainsi tout risque de résistance bactérienne.

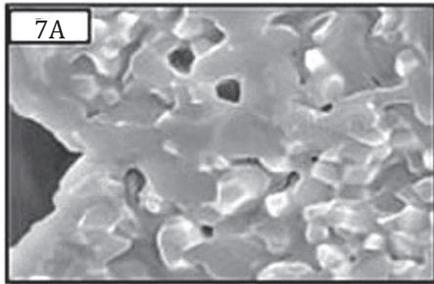


Fig. 7A : Microstructure d'ATLANTIK Genta® : la gentamicine est stockée dans les microporosités.

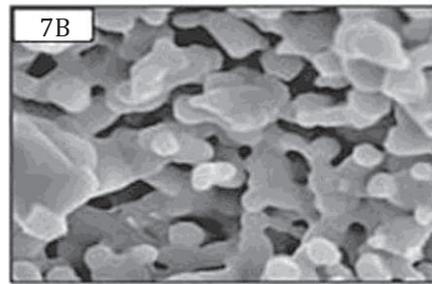


Fig. 7B : Microstructure d'ATLANTIK Genta® après 48 h de relargage *in vitro* : les microporosités sont vides.

Figure n°7 : Microstructure d'ATLANTIK Genta®

L'association d'un antibiotique à un matériau de comblement a donc pour but de diminuer le risque de contamination de la zone opérée par certains germes.

5.1.4. Indications

ATLANTIK Genta® est indiqué pour le comblement de cavités osseuses lors d'opérations chirurgicales orthopédiques, notamment dans le cas de pose de prothèse articulaire, d'ostéotomie, de comblement post résection tumorale, de fracture fermée ou de chirurgie du rachis.

Ce produit est particulièrement indiqué lorsque des germes sensibles à la gentamicine constituent un risque possible.

5.2. Démarche réglementaire

5.2.1. Identification des constituants du produit

Le substitut osseux ATLANTIK Genta® est formé de deux constituants principaux :

- Un matériau de comblement : une céramique biphasée associant HAP et β -TCP
- Une substance : la gentamicine, une molécule antibiotique.

5.2.2. Classification de chaque constituant

5.2.2.1. Matériau de comblement

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un DM
Granulés ou blocs de céramique biphasée associant 70% d'HAP et 30% de β -TCP.	→ C'est une matière
Indiqué dans le comblement de cavités osseuses lors d'opérations chirurgicales orthopédiques.	→ Utilisé chez l'homme à des fins médicales → Compensation et Traitement d'une blessure (fracture fermée) ou d'un handicap (associé à la pose de prothèse articulaire)
Structure avec une porosité et une surface de contact permettant une repousse osseuse et une ostéointégration. Remplacement progressif du matériau par du tissu osseux néoformé.	→ Action physique sur le corps humain : rôle de comblement et ostéoconduction → Dispositif résorbable : classification en tant que DM de classe III

Ce constituant répond à la définition d'un dispositif médical telle que retrouvée dans l'article 1^{er} de la Directive 93/42/CEE consolidée et dans le CSP.

Ce matériau de comblement peut donc être considéré comme un DM de classe III.

5.2.2.2. Substance : la gentamicine

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un médicament traditionnel
Molécule antibiotique	→ C'est une substance → Action métabolique sur le corps humain → Propriété curative ou préventive à l'égard des maladies humaines (action bactéricide face à une infection bactérienne)
Indiquée, dans cette association, pour diminuer le risque d'apparition d'infection sur le site de l'implantation, dans les heures qui suivent l'acte chirurgical.	→ Administré chez l'homme à des fins de prévention d'une infection

Ce constituant répond à la définition d'un médicament traditionnel telle que retrouvée dans l'article 1^{er} de la Directive 2001/83/CE consolidée et dans le CSP.

La gentamicine peut donc être considérée comme un médicament traditionnel.

5.2.3. Recherche de l'action principale

Dans ce produit, on retrouve un dispositif médical associé à une substance médicamenteuse.

Le dispositif médical : un matériau de comblement va être implanté dans le corps humain pour colmater une cavité osseuse lors d'une fracture ou dans le cadre d'une ostéotomie par exemple. Ce matériau va aussi entraîner, par un phénomène d'ostéoconduction, la réparation de la lésion osseuse. La substance médicamenteuse a uniquement un rôle préventif dans cette association. Elle est libérée rapidement dans les heures qui suivent l'implantation (diffusion locale < 48h) à partir des microporosités du matériau de comblement, afin d'éviter une éventuelle contamination du site d'implantation par un germe sensible à cette molécule.

L'action principale du produit repose donc sur l'action physique du dispositif médical; la substance médicamenteuse assiste uniquement la performance du matériau de comblement en protégeant le site d'implantation d'une infection bactérienne.

Dans cette association, le dispositif médical a donc une action considérée comme essentielle sur le corps humain par rapport à celle de la substance médicamenteuse.

5.2.4. Détermination du statut réglementaire

Le substitut osseux ATLANTIK Genta[®] est constitué d'un dispositif médical au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE consolidée et d'un médicament traditionnel au sens de l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE consolidée.

Précédemment, il a été démontré que l'action principale reposait sur l'action physique du DM et que la substance médicamenteuse agissait sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif.

Ce produit est donc une combinaison DM/médicament telle que définie au point 4, article 1^{er} de la directive européenne relative aux dispositifs médicaux.

Ce produit est un DM de classe III. Cette classification a deux explications : premièrement, ce substitut osseux est un dispositif résorbable et deuxièmement, il incorpore un médicament.

➡ Le substitut osseux ATLANTIK Genta® est régulé par la directive 93/42/CEE consolidée et transcrite en droit français dans le CSP.

6. **BD Posiflush®** (BD : Becton, Dickinson and Compagny)

6.1. **Présentation du produit**^[53]

6.1.1. **Description**

BD Posiflush® est une gamme de seringues pré-remplies de chlorure de sodium utilisées pour le rinçage des dispositifs d'accès intra-vasculaire (cathéter veineux périphérique, cathéter central, chambre implantable).

Deux modèles existent en fonction de la stérilité :

- BD Posiflush® XS : intérieur et extérieur stériles
- BD Posiflush® SP : intérieur stérile.

Pour chaque modèle, on retrouve trois volumes différents de seringue : 3mL, 5mL ou 10mL.



6.1.2. **Composition**

BD Posiflush® associe :

- Une seringue
Elle est composée de polymères :
 - corps : en polypropylène
 - tige de piston : en polypropylène
 - joint de piston : en bromobutyl
 - protège embout de seringue : en polypropylène.

La seringue est stérilisée à la vapeur d'eau.

- Une solution à 0,9% de chlorure de sodium stérile, apyrogène et isotonique.
Cette solution associe des composants conformes à la Pharmacopée européenne :

- Eau ppi : eau pour préparation injectable
- Chlorure de sodium

C'est un composé chimique de formule NaCl. Les ions Na⁺ sont des éléments minéraux très présents dans l'organisme : ils contribuent notamment au maintien d'un milieu osmotique favorable pour les cellules et ils permettent d'éviter la déshydratation.

Une solution de chlorure de sodium est donc sans danger pour l'organisme (dans des conditions d'utilisations raisonnables) et peut, par exemple, être utilisée en cas d'hypovolémie, comme soluté de remplissage.

6.1.3. Rôle

Selon les recommandations médicales en vigueur, il est nécessaire de rincer les dispositifs d'accès intra-vasculaires :

- après leur mise en place pour vérifier leur bon fonctionnement,
- après l'administration de médicaments et de produits d'imagerie médicale afin d'éliminer toute trace du produit administré,
- après un prélèvement sanguin pour éviter la formation d'un caillot sanguin,
- après une perfusion lipidique pour éviter les dépôts,
- entre deux perfusions/injections pour maintenir le bon fonctionnement du cathéter et afin d'éviter le mélange de produits,
- avant une injection ou un prélèvement afin de vérifier la perméabilité du dispositif.

La solution de chlorure de sodium injectée par pressions successives va permettre de rincer le dispositif d'accès intra-vasculaire afin de s'assurer de son bon fonctionnement ou afin de prévenir un éventuel dysfonctionnement dû, par exemple, à la formation d'un caillot.

6.1.4. Indications

La seringue BD Posiflush® est destinée à un usage médical et chirurgical. Elle est indiquée dans le rinçage des dispositifs médicaux d'accès intra-vasculaire.

La seringue BD Posiflush® XS (intérieur et extérieur stériles) est préconisée pour tout rinçage sur cathéter central ou chambre implantable, ainsi que tout autre rinçage en soin stérile.

La seringue BD Posiflush® SP (intérieur stérile) est recommandée pour le rinçage sur cathéter veineux périphérique, si le soin n'est pas réalisé de façon stérile.

6.2. Démarche réglementaire

6.2.1. Identification des constituants du produit

La seringue pré-remplie BD Posiflush® est formée de deux constituants principaux :

- Une seringue : stérile et composée de polymères,
- Une solution : solution à 0,9% de NaCl stérile, apyrogène et isotonique.

Il est important de signaler que ce produit est destiné à être utilisé pour permettre une utilisation sûre et optimale des dispositifs médicaux d'accès intra-vasculaire : cathéter veineux périphérique, cathéter central et chambre implantable.

6.2.2. Classification de chaque constituant

6.2.2.1. Seringue

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un DM
Seringue stérile constituée de différents polymères	→ C'est un produit → Stérile
Indiqué, dans cette association, pour le rinçage des DM d'accès intra-vasculaire, avec une solution de NaCl	→ Destiné à l' administration d'une solution de rinçage pouvant être considérée comme un médicament → Destination médicale

Ce constituant répond à la définition d'un dispositif médical telle que retrouvée dans l'article 1^{er} de la Directive 93/42/CEE consolidée et dans le CSP.

La seringue peut donc être considérée comme un DM.

6.2.2.2. Solution de NaCl (0,9%)

Caractéristiques du constituant	Corrélation avec la définition d'un médicament traditionnel
Solution stérile, apyrogène et isotonique constituée d'eau ppi et de chlorure de sodium	→ C'est une composition → Stérile → Apyrogène → Isotonique
Indiqué, dans cette association, pour le rinçage des DM d'accès intra-vasculaire	→ Pas d'action curative ou préventive sur le corps humain → Action sur un DM : destinée à rincer un dispositif pour s'assurer de son bon fonctionnement
Pouvant être utilisée avant une injection ou un prélèvement afin de vérifier la perméabilité du dispositif	→ Entrant en contact avec le corps humain et pouvant modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique .

Ce constituant, bien que n'ayant pas pour objectif principal d'agir sur le corps humain, peut rentrer en contact avec celui-ci. Il est donc susceptible de répondre à la définition d'un médicament traditionnel telle que retrouvée dans l'article premier de la Directive 2001/83/CE consolidée et dans le CSP.

De plus, en cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un «médicament» et à la définition d'un produit régi par une autre législation communautaire, il sera considéré comme un médicament (Article 2, Directive 2001/83/CE consolidée).

La solution de rinçage : solution de NaCl, peut donc être considérée comme un médicament traditionnel.

6.2.3. Recherche de l'action principale

Ce produit est une association entre un dispositif médical et un médicament traditionnel.

Bien que la substance médicamenteuse puisse entrer en contact avec le corps humain et modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, ce produit BD Posiflush® est destiné à un usage médical en permettant le rinçage de DM d'accès intra-vasculaire. Il permet donc uniquement l'administration d'une substance pouvant être considérée comme médicamenteuse : la solution de NaCl, dans un seul but de nettoyage.

L'action principale du produit correspond donc à une action de nettoyage ayant un but médical.

6.2.4. Détermination du statut réglementaire

La seringue pré-remplie BD Posiflush® est constituée d'un dispositif médical au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE consolidée et du CSP, et d'un médicament traditionnel au sens de l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE consolidée et du CSP.

Précédemment, il a été démontré que la seringue pré-remplie BD Posiflush® a un but médical : en effet, elle permet le nettoyage de dispositifs d'accès intra-vasculaire. Elle ne peut donc pas être considérée comme un médicament.

Ce produit est donc une combinaison DM/médicament telle que définie au point 4, article 1^{er} de la directive européenne relative aux dispositifs médicaux.

Ce produit est un DM de classe III. Cette classification a deux explications : premièrement, il peut être en contact avec le système circulatoire central et deuxièmement, il incorpore une substance pouvant être considérée comme un médicament.

➡ La seringue pré-remplie BD Posiflush® est régie par la directive 93/42/CEE consolidée et transcrite en droit français dans le CSP.

THESE SOUTENUE PAR : Mandine CASADO

TITRE : Les produits frontières : Réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire

CONCLUSION

Les produits de santé ont une influence sur l'Homme ce qui en fait des produits particuliers de consommation.

Dans un souci de santé publique, ils doivent donc faire l'objet d'une réglementation plus ou moins exigeante et contraignante pour leur mise sur le marché.

A partir de cette réflexion, une classification en fonction du degré de dangerosité potentielle a été mise en place par les autorités au cours du temps, donnant petit à petit naissance à différents statuts réglementaires tel que par exemple, le statut de médicament, de dispositif médical ou plus récemment de médicament de thérapie innovante.

Dès lors, il apparaît essentiel pour un industriel, de rattacher un produit, dès sa conception, à une catégorie de produits de santé, afin de mettre en évidence son statut juridique et les exigences réglementaires attendues par les instances de santé, pour l'obtention de sa commercialisation.

Cependant, selon les produits, l'attribution d'un statut n'est pas toujours un exercice évident. En effet, ces dernières années, l'évolution des connaissances scientifiques a conduit à une meilleure compréhension des modes d'action et à l'émergence de nouveaux produits très innovants. Ainsi sont apparus des produits pour lesquels il existe une incertitude sur leur statut : les produits frontières, laissant ainsi planer un doute sur leur cadre légal et sur les exigences requises pour leur mise sur le marché.

Dans ce cas, un élément primordial est à considérer au reflet de la réglementation actuelle : c'est l'action principale du produit (ex : pharmacologique, immunologique, mécanique, métabolique, physique,...). Celle-ci est déterminante dans le choix du statut réglementaire. Il peut aussi s'avérer intéressant pour la recherche d'un statut, d'identifier la nature des composants du produit (ex : molécule chimique, cellules,...) ainsi que la localisation de l'action.

Dans tous les cas, si le doute persiste et qu'un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un médicament et à la définition d'un produit régi par une autre législation, on doit appliquer les dispositions relatives au statut de médicament. Par principe de précaution, on est donc tenu de répondre à la réglementation la plus stricte dans l'unique but de protéger les patients.

Pour conclure, la réflexion autour de l'attribution d'un statut réglementaire pour un produit est une étape qui peut soulever de nombreuses interrogations et s'avérer complexe. Cette étape doit donc intervenir dès la conception et devra perdurer durant toute la durée de vie du produit : la réglementation étant en perpétuelle évolution.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 16 Janvier 2012.


LE DOYEN
Professeur Christophe RIBOT




LE PRESIDENT DE LA THESE
Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE

ANNEXE I

Transposition des directives européennes en droit français

1) Le Médicament traditionnel

Texte européen	Transposition en droit français
Directive 2004/24/CE	<ul style="list-style-type: none">▪ LOI n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament▪ Ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament▪ Arrêté du 6 mai 2008 pris en application de l'article R. 5121-99 du code de la santé publique et relatif au renouvellement de l'enregistrement des médicaments traditionnels à base de plantes▪ Arrêté du 6 mai 2008 pris en application de l'article R. 5121-99 du code de la santé publique et relatif au renouvellement de l'enregistrement des médicaments homéopathiques▪ Décret n° 2008-436 du 6 mai 2008 relatif à l'enregistrement des médicaments homéopathiques et des médicaments traditionnels à base de plantes

<p>Directive 2001/83/CE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décret n° 2004-83 du 23 janvier 2004 relatif aux importations de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : partie Réglementaire) ▪ Décret n° 2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) ▪ Décret n° 2004-188 du 23 février 2004 relatif aux allergènes préparés spécialement pour un seul individu et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) ▪ Décret n° 2004-413 du 13 mai 2004 relatif aux médicaments dérivés du sang et aux dispositifs médicaux incorporant une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament dérivé du sang et modifiant les livres V et V bis du code de la santé publique (partie Réglementaire) ▪ Décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) ▪ Décret n° 2006-215 du 22 février 2006 relatif à l'importation des produits sanguins labiles et des pâtes plasmatiques ▪ Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain ▪ Décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) ▪ Décret n° 2007-1932 du 26 décembre 2007 relatif à la procédure de reconnaissance mutuelle et à la procédure décentralisée d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) ▪ Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain ▪ Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain ▪ Décret n° 2008-436 du 6 mai 2008 relatif à l'enregistrement des médicaments homéopathiques et des médicaments traditionnels à base de plantes
--	--

<p>Directive 2004/27/CE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie ▪ Décret n° 2005-156 du 18 février 2005 relatif aux modifications d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : partie Réglementaire) ▪ LOI n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament ▪ Décret n° 2008-109 du 5 février 2008 relatif aux insecticides et acaricides, aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et aux matières premières à usage pharmaceutique et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) ▪ Arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-45 du code de la santé publique et du 2° de l'article 59 du décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain et relatif au renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché ▪ Arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique ▪ Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain ▪ Décret n° 2008-436 du 6 mai 2008 relatif à l'enregistrement des médicaments homéopathiques et des médicaments traditionnels à base de plantes ▪ Décret n° 2008-437 du 6 mai 2008 modifiant le décret n° 2007-455 du 25 mars 2007 fixant les conditions d'accès du public à la banque de données administratives et scientifiques de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ▪ Décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique ▪ Décision du 7 mai 2008 relative au modèle type de plan de gestion de risque et prise en application de l'article R. 5121-25 du code de la santé publique ▪ Décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) ▪ Décret n° 2008-435 du 6 mai 2008 relatif à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain
--	---

Directive 2008/29/CE	En cours de transposition
Directive 2010/84/CE	
Directive 2011/62/CE	

2) Le Dispositif médical

Texte européen	Transposition en droit français
Directive 93/42/CEE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LOI n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale ▪ Décret n° 95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux définis à l'article L. 665-3 du code de la santé publique
Directive 2000/70/CE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décret n° 2004-413 du 13 mai 2004 relatif aux médicaments dérivés du sang et aux dispositifs médicaux incorporant une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament dérivé du sang et modifiant les livres V et V bis du code de la santé publique (partie Réglementaire)
Directive 2003/12/CE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décret n° 2003-1106 du 20 novembre 2003 portant transposition de la directive 2003/12/CE de la Commission du 3 février 2003 concernant la reclassification des implants mammaires, et modifiant le code de la santé publique

<p>Directive 2003/32/CE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêté du 13 septembre 2005 relatif aux spécifications détaillées précisant les exigences essentielles auxquelles doivent se conformer les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale ▪ Décret n° 2005-1180 du 13 septembre 2005 relatif aux spécifications détaillées précisant les exigences essentielles auxquelles doivent se conformer les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) ▪ Arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-7 du code de la santé publique ▪ Arrêté du 4 décembre 2006 modifiant l'arrêté du 13 septembre 2005 relatif aux spécifications détaillées précisant les exigences essentielles auxquelles doivent se conformer les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale
--	--

<p>Directive 2005/50/CE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-7 du code de la santé publique
--	--

<p>Directive 2007/47/CE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ordonnance n° 2010-250 du 11 mars 2010 relative aux dispositifs médicaux ▪ Arrêtés du 15 mars 2010 : <ul style="list-style-type: none"> - modifiant l'arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-7 du code de la santé publique - fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-24 du code de la santé publique - fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité définies aux articles R. 5211-39 à R. 5211-52, pris en application de l'article R. 5211-53 du code de la santé publique ▪ Décret n° 2010-270 du 15 mars 2010 relatif à l'évaluation clinique des dispositifs médicaux et à la communication des données d'identification à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
--	---

BIBLIOGRAPHIE

1. MEDDEV 2.1/3 rev.3, Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative (Décembre 2009)
2. Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices, version 1.9 (Mars 2011)
3. Bulletin de l'ordre national des pharmaciens n°385, Des produits cosmétiques aux produits frontières : A la recherche d'un cadre juridique, Marie Audouard, Marine Aulois-Griot, p 592 (Décembre 2004)
4. Cours concernant la chromatographie, Pr. R. SALGHI, ENSA Agadir
<http://www.ensa-agadir.ac.ma/gpee/download/chromatographie.pdf>
Consulté le 9 Novembre 2011
5. Regenerative medicine glossary, Regenerative Medicine, Vol. 4, No.4s, Page S5 (Juillet 2009)
Consulté sur : <http://www.futuremedicine.com/loi/rme>, le 17 Septembre 2011
6. Regenerative medicine glossary, Regenerative Medicine, Vol. 4, No.4s, Page S19 (Juillet 2009)
Consulté sur : <http://www.futuremedicine.com/loi/rme>, le 17 Septembre 2011
7. Se documenter, Lexique, Médecine régénérative
http://www.cite-sciences.fr/lexique/definition1.php?lang=fr&set_idexpo=25&id_habillage=42&idmot=476&rech_lettre=M
Consulté le 17 Septembre 2011

8. Lembit Rägo, Budiono Santoso, Drug Regulation : History, Present and Future, Drug Benefits and Risks : International Textbook of Clinical Pharmacology, revised 2nd edition, p 65-66 (2008)
9. Notion de législations pharmaceutiques
Extrait de cours de 1^{ière} année de Pharmacie, Bersot Formation, p.7-8
Consulté sur : http://www.bersot-formation.fr/docs/pharma-cours_icm_extrait.pdf,
le 4 Novembre 2011.
10. Mémoire pour l'obtention du "Master of Drug Regulatory Affairs" :
Tissue Engineered Products – need and requirements for an appropriate harmonised EU regulatory framework
Par Sibylle Kaiser, sous la direction du Dr. Anneliese Hilger, Université de Bonn, Allemagne (2006), Chapitre 4.1, p 13-14
11. Medicinal products for human use, Advanced Therapies, Developments, Advanced therapies - Major developments
http://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/developments/index_en.htm
Consulté le 20 Septembre 2011
12. Les produits combinés : une réglementation européenne encore balbutiante, Yves TILLET Cabinet WHITE-TILLET (Janvier 2007)
Consulté sur : <http://www.arteb.com/article.php?id=5049>, le 21 Septembre 2011
13. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 Juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (JO L 169 du 12.7.1993, p. 1) modifiée en dernier lieu par la Directive 2007/47/CE (JO L 247 du 21.9.2007, p. 21)
14. Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004 (JO L 324 du 10.12.2007, p. 121)

15. Thèse d'exercice de Pharmacie :
Comparaison de la Règlementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament
Par Aude Rayneau, sous la direction de Colette ZINUTTI, Université de Nancy (5 Juillet 2010)

16. Article 288, Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne, version consolidée (JO n° C 83 du 30.3.2010)
Consulté sur : <http://eur-lex.europa.eu/fr/index.htm>, le 22 Novembre 2011

17. Médicaments de thérapie innovante
http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceuti_and_cosmetic_products/l21212_fr.htm
Consulté le 9 Octobre 2011

18. Directive 2001/83/CEE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L.311 du 28.11.2001, p. 67), Annexe I, partie IV

19. Politique et enjeux, le concept de nouvelle approche
<http://www.industrie.gouv.fr/enjeux/europe/nouvapro.html>
Consulté le 4 Novembre 2011

20. La loi de bioéthique
<http://www.agence-biomedecine.fr/agence/la-loi-de-bioethique-2.html>
Consulté le 10 Octobre 2011

21. Les directives européennes
<http://www.agence-biomedecine.fr/agence/les-directives-europeennes.html>
Consulté le 10 Octobre 2011

22. Historique de l'EFS d'Alsace
<http://www.efs-alsace.fr/efs-alsace/historique.html>
Consulté le 10 Novembre 2011

23. Normes de qualité et de sécurité concernant le sang humain et les composants sanguins
http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/threats_to_health/c11565_fr.htm
Consulté le 10 Novembre 2011

24. Glossaire : Produits sanguins labiles
[http://www.afssaps.fr/Glossaire/\(filter\)/P#term_16641](http://www.afssaps.fr/Glossaire/(filter)/P#term_16641)
Consulté le 10 Novembre 2011

25. Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications.
Hémovigilance
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/hemato/POLY.Chp.20.html>
Consulté le 10 Novembre 2011

26. Paul Kempt, History of regenerative medicine : looking backwards to move forwards, Future Medecine, p 653-654 (2006)

27. L'AMM
<http://www.leem.org/article/lamm>
Consulté le 12 Octobre 2011

28. Article R5121-50 et R.5121-97 du Code de la santé publique, Cinquième partie : Produits de santé, Livre Ier : Produits pharmaceutiques, Titre II : Médicaments à usage humain, Chapitre Ier : Dispositions générales
Consulté sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>, le 12 Octobre 2011

29. Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 13 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (JO L 136 du 30.4.2004, p. 1-33)

30. Articles L1211-2 à -6 du Code de la santé publique, Première partie : Protection générale de la santé, Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain, Titre Ier : Principes généraux, Chapitre unique
Consulté sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>, le 14 Octobre 2011

31. Article L1251-1 du Code de la santé publique, Première partie : Protection générale de la santé, Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain, Titre V : Dispositions communes aux organes, tissus et cellules, Chapitre unique
Consulté sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>, le 14 Octobre 2011

32. Articles L1233-1 et L1234-2 du Code de la santé publique, Première partie : Protection générale de la santé, Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain, Titre III : Organes
Consulté sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>, le 14 Octobre 2011

33. Articles L1242-1 et L1243-2 du Code de la santé publique, Première partie : Protection générale de la santé, Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain, Titre IV : Tissus, cellules, produits du corps humain et leurs dérivés
Consulté sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>, le 14 Octobre 2011

34. Arrêté du 1 avril 1997 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, Annexes, partie 1.6 et 1.7 (JORF n°81 du 6.4.1997, p. 5275)
Consulté sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>, le 14 Octobre 2011

35. Article L1243-5 du Code de la santé publique, Première partie : Protection générale de la santé, Livre II : Don et utilisation des éléments et produits du corps humain, Titre IV : Tissus, cellules, produits du corps humain et leurs dérivés, Chapitre III : Préparation, conservation et utilisation des tissus, des cellules et de leurs dérivés
Consulté sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/>, le 14 Octobre 2011
36. Dermagraft®
<http://www.dermagraft.com/>
Consulté le 19 Octobre 2011
37. smith&nephew® (version canadienne) : Dermagraft®
http://wound.smith-nephew.com/ca_fr/Standard.asp?NodeId=2767
Consulté le 19 Octobre 2011
38. Mémento : Incisions et sutures, Gaudy J-F, Bilweis C, Lazaroo B, Tilotta F, aux éditions CdP, Chapitre 2, p 39 (2007)
39. Stent Cypher®
<http://www.cypherstent.com/>
Consulté le 21 Octobre 2011
40. Notice d'instruction du stent Cypher® :
Consulté sur : http://www.cordis.com/sites/default/files/pdfs/21633%20-%20FINAL_CYPHER%20EPI%20V10%20Formatted.pdf, le 21 Octobre 2011
41. Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations (devenue la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé) rattachée à la HAS, concernant une demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations pour le produit Cypher® (1^{er} Septembre 2004)
Consulté sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020267.pdf>, le 21 Octobre 2011

42. Fiche « Bon usage des technologies de santé », Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des "stents actifs", HAS (Octobre 2009 – Mise à jour Février 2010)
Consulté sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/fiche_de_bon_usage_-_angioplastie_coronarienne_interet_et_limites_des_stents_actifs.pdf, le 21 Octobre 2011
43. Monographie du sirolimus
Consulté sur : <http://www.vidalpro.net/>, le 21 Octobre 2011
44. Patch Janssen : Durogésic®, "Product information" (site australien)
<http://www.janssen.com.au/Products/Durogesic>
Consulté le 27 Octobre 2011
45. Durogésic® : Mentions légales, Notice, Avis de transparence
<http://www.janssen-france.fr/product/detail.jhtml?itemname=durogesic>
Consulté le 27 Octobre 2011
46. Systèmes transdermiques (ou Patches), Structure – Utilisation – Aspects pratiques, Département de gériatrie – Division de pharmacologie clinique – Pharmacie des Hôpitaux universitaires de Genève, Bulletin d'information du CAPP (Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique), N°18, p. 1-2 (2002)
47. Monographie du fentanyl
Consulté sur : <http://www.vidalpro.net/>, le 28 Octobre 2011
48. PA0APHOENIX® : Allogreffe osseuse sécurisée - Sulfate de Ca - Hydroxyéthylamidon, Franck Lambolez, Document interne à TBF Génie tissulaire (2011)
49. Produit ATLANTIK®
<http://www.atlantikbone.com/>
Consulté le 14 Novembre 2011

50. MedicalGroup, ATLANTIK Genta® : Caractéristiques et Plaquette commerciale
<http://www.medicalgroup.fr/MedicalBiomat/atlantikgenta.html>
Consulté le 14 Novembre 2011
51. Les biocéramiques, atout précieux pour la médecine
<http://www.cerameurop.com/spip.php?article118>
Consulté le 15 Novembre 2011
52. PHARMA-MEMO des Médicaments, aux Editions Vernazobres-Greco, Claire Visseaux,
Fabien Calcagno (Edition 2011)
53. BD Posiflush® : Fiche technique et autres documents associés
<http://www.bd.com/scripts/fr/mss/productsdrilldown.asp?CatID=329&SubID=1344&siteID=20171&d=&s=fr%2Fmss&sTitle=BD+Medical+%2D+Medical+Surgical+Systems&metaTitle=Perfusion+et+p%C3%A9diatrie&dc=fr%2Fmss&dcTitle=BD+Medical+%2D+Medical+Surgical+Systems>
Consulté le 29 Novembre 2011



Serment des Apothécaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

CASADO Mandine

**LES PRODUITS FRONTIERES : REFLEXION AROUND DE L'ATTRIBUTION
D'UN STATUT REGLEMENTAIRE**

Thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie – Grenoble

Résumé :

Dans un souci de santé publique, tous les produits de santé doivent remplir certaines exigences pour pouvoir être mis sur le marché. Ces exigences ont été regroupées par les autorités de santé dans des textes réglementaires nationaux et européens, qui ont petit à petit donné naissance à différents statuts juridiques.

Cependant, l'évolution des connaissances scientifiques a permis l'émergence de nouveaux produits toujours plus innovants, entraînant ainsi l'apparition de produits frontières, c'est-à-dire de produits non connus de notre droit et pour lesquels il existe un doute sur leur statut réglementaire.

Ces dernières années, de nombreuses avancées réglementaires ont été faites dans ce domaine, notamment pour les médicaments de thérapie innovante et pour les produits associant médicament et dispositif médical.

Dans tous les cas, l'élément primordial à considérer au reflet de la réglementation actuelle, est l'action principale du produit. Elle est déterminante dans le choix du statut.

En cas de doute, la réglementation la plus stricte, celle du médicament, devra être appliquée, par principe de précaution.

Dans ce contexte actuel de développement de nouvelles thérapeutiques et d'apparition de produits combinés et très innovants, il apparaît que le pharmacien peut jouer un rôle primordial dans la réflexion autour des aspects réglementaires.

Mots-clés :

Statut réglementaire, produit frontière, exigences réglementaires, mise sur le marché, action principale, Directive 2001/83/CE consolidée, Règlement (CE) n° 1394/2007, Directive 93/42/CEE consolidée.

Composition du jury :

- Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE
 - M. Daniel HARTMANN
 - M. Damien GUILLAUD
 - Mme Béatrice BELLET
-

Date de soutenance :

24 Février 2012