



**HAL**  
open science

# Renforcement, optimisation et sécurisation du système de matériovigilance en France. État actuel et évolution du système Français. Analyse du processus et comparaison à d'autres systèmes de vigilance

Élise Wieliczko-Duparc

► **To cite this version:**

Élise Wieliczko-Duparc. Renforcement, optimisation et sécurisation du système de matériovigilance en France. État actuel et évolution du système Français. Analyse du processus et comparaison à d'autres systèmes de vigilance. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01232993

**HAL Id: dumas-01232993**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01232993>**

Submitted on 24 Nov 2015

**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.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2015

N°

**MÉMOIRE du DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES (DES) de  
PHARMACIE Option PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE et  
RECHERCHE**

*Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de*

**THÈSE**

**pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 09 Septembre 2015

par

*Elise WIELICZKO-DUPARC*

Née DUPARC, le 25 septembre 1988 à ROUEN

**Renforcement, optimisation et sécurisation du  
système de Matéiovigilance en France**

Etat actuel et évolution du système Français :  
Analyse du processus et comparaison à d'autres systèmes de vigilance

Président du jury : *Pr Rémi VARIN, pharmacien PU-PH*

Membres du jury : *Dr Patrick MAISON, Directeur de la Surveillance ANSM*

*Pr Bertrand DECAUDIN, pharmacien PU-PH*

*Dr Suzanne HAGHIGHAT, pharmacien praticien hospitalier*

*Dr Marie LEFEBVRE-CAUSSIN, pharmacien praticien hospitalier*

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS :

**Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>urnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>urnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>urnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>urnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie

Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique

Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie

Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
Mme Sandrine <b>DAHYOT</b>	Bactériologie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
Mme Maïté <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

## Remerciements

### A mon jury:

**Monsieur le Professeur Rémi Varin**, Président du jury  
Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,  
M'avoir permis de découvrir la matériovigilance au niveau national,  
Je tiens à vous exprimer ma sincère reconnaissance

**Monsieur le Docteur Patrick Maison**, Directeur de thèse  
Pour avoir accepté d'encadrer ce travail et pour vos précieux conseils,  
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements

**Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin**,  
Pour avoir accepté de juger ce travail,  
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements respectueux

**Madame le Docteur Suzanne Haghghat**,  
Pour m'avoir fait découvrir le domaine des dispositifs médicaux  
Et m'avoir donné envie de continuer dans ce secteur, je vous en remercie

**Madame le Docteur Marie Lefèvre-Caussin**,  
Pour avoir accepté de prendre part à ce jury,  
Et pris le temps de juger ce travail,  
Je te remercie

### A toute l'équipe du pôle VIGIL2:

Anne-charlotte, Audrey, Emilie, Noura et Nacer,  
Pour votre aide et votre soutien dans la rédaction de cette thèse.  
Et pour tout le savoir que vous m'avez transmis sur la matériovigilance mais aussi les autres vigilances

### A ma famille:

Mes parents, mon frère et mes sœurs,  
Pour m'avoir soutenue durant ces longues études, merci!

Fabrice,  
GP, un grand merci pour tes précieux conseils  
Et le temps consacré à la relecture et correction de ce travail!

Thomas,  
Pour me supporter au quotidien, je ne te remercierai jamais assez!

et aussi Ulysse et Marie mes petits fillots!

A tous mes cointernes et assistants (Marie, Pauline, Marion C., Clélia, Céline, Elisa et tous ceux que je n'ai pas cité) merci pour ces quatre dernières années d'études partagées avec vous.

# Table des matières

Remerciements .....	13
Table des matières .....	14
Liste des tableaux .....	17
Liste des figures .....	17
Liste des abréviations .....	18
<b>Introduction</b> .....	<b>20</b>
<b>1. Définitions, terminologies et état actuel du système de matériovigilance en France</b> .....	<b>22</b>
<b>1.1. Sécurité sanitaire, veille, surveillance et vigilance</b> <sup>[19], [36]</sup> .....	<b>22</b>
1.1.1. La sécurité sanitaire .....	22
1.1.2. La veille .....	22
1.1.3. La surveillance .....	22
1.1.4. Le signal sanitaire .....	22
1.1.5. La vigilance et le système de vigilance .....	23
<b>1.2. Les vigilances en dehors de la matériovigilance</b> .....	<b>23</b>
1.2.1. La Pharmacovigilance .....	23
1.2.2. L'Hémovigilance .....	24
1.2.3. La Biovigilance .....	25
1.2.4. La Réactovigilance .....	25
<b>1.3. La Matériovigilance</b> .....	<b>26</b>
1.3.1. Définition .....	26
1.3.2. Le champ d'application de la matériovigilance .....	26
1.3.3. Le signalement de matériovigilance .....	27
1.3.3.1. Obligatoire .....	27
1.3.3.2. Facultatif .....	27
<b>1.4. Les dispositifs médicaux</b> .....	<b>28</b>
1.4.1. Définition .....	28
1.4.2. Un cadre réglementaire européen .....	28
1.4.3. Le marquage CE .....	30
1.4.4. La classification des dispositifs médicaux .....	30
1.4.5. Les Exigences Essentielles .....	31
<b>1.5. Les acteurs de la matériovigilance en France</b> .....	<b>32</b>
1.5.1. A l'échelon local .....	33
1.5.1.1. Les établissements de santé .....	33
1.5.1.2. Les fabricants .....	35
1.5.1.3. Patients, utilisateurs et tiers .....	36
1.5.2. A l'échelon national .....	37

1.5.2.1. Historique de l'Agence .....	37
1.5.2.2. Missions de l'Agence National de Sécurité des Médicaments et des produits de santé en matérovigilance .....	37
1.5.2.3. Organisation de l'Agence .....	38
<b>1.6. Circuit d'un signalement de matérovigilance à l'Agence .....</b>	<b>39</b>
1.6.1. Réception d'un signalement .....	39
1.6.2. Recevabilité et priorisation des signalements .....	39
1.6.3. Enregistrement dans la base de données .....	40
1.6.4. Transmission/orientation des incidents .....	40
1.6.5. Evaluation de l'incident .....	41
1.6.6. Retour d'information .....	44
<b>1.7. Objectif de ce travail .....</b>	<b>46</b>
<b>2. Matériel et Méthodes .....</b>	<b>47</b>
<b>3. Résultats .....</b>	<b>49</b>
<b>3.1. Les points faibles du système de Matérovigilance français .....</b>	<b>49</b>
<b>3.2. La Matérovigilance et les autres systèmes de vigilance en France .....</b>	<b>50</b>
3.2.1. Les acteurs .....	52
3.2.2. Le signalement .....	53
3.2.3. Analyse et transmission de la déclaration .....	55
3.2.4. Le retour d'information .....	56
3.2.5. Synthèse des différences entre la matérovigilance et les autres systèmes de vigilance Français ....	57
<b>3.3. La Matérovigilance à l'étranger .....</b>	<b>57</b>
3.3.1. Définition d'un incident .....	59
3.3.2. Les acteurs .....	59
3.3.3. La déclaration .....	60
3.3.4. Réception et traitement de l'incident .....	64
3.3.5. Retour d'information .....	68
3.3.6. Synthèse des outils qui pourraient être développés en France .....	70
<b>4. Discussion .....</b>	<b>72</b>
<b>4.1. Analyse du processus de matérovigilance Français .....</b>	<b>72</b>
4.1.1. Le réseau de Matérovigilance .....	72
4.1.2. L'expertise des incidents de Matérovigilance .....	74
4.1.3. La clôture des incidents de Matérovigilance .....	75
<b>4.2. Pistes d'amélioration issues des autres systèmes de vigilance français .....</b>	<b>77</b>
4.2.1. Une base de données accessible à distance .....	77
4.2.2. Création d'un Extranet .....	77
4.2.3. Un échelon régional en matérovigilance .....	78
4.2.4. Réalisation d'études épidémiologiques .....	79
4.2.5. Développement d'un guide d'aide à la déclaration .....	79

4.2.6. Evaluation du rapport bénéfices/risques.....	80
4.2.7. Agence européenne des dispositifs médicaux.....	81
<b>4.3. Pistes d'amélioration issues des systèmes de matériovigilance étrangers .....</b>	<b>82</b>
4.3.1. Télédéclaration des incidents ou risques d'incident.....	82
4.3.2. Un accès public à la base de données des incidents de matériovigilance .....	83
4.3.3. Différents supports de déclaration .....	84
4.3.4. Création d'un réseau pour renforcer les liens entre les déclarants et l'Autorité Compétente.....	85
4.3.5. Développer l'expertise statistique et épidémiologique .....	85
<b>4.4. Futur Règlement Européen .....</b>	<b>87</b>
<b>4.5. Nouvelle loi : Stratégie Nationale de Santé .....</b>	<b>90</b>
<b>5. Propositions de différents outils pour optimiser le système de matériovigilance en France .....</b>	<b>91</b>
<b>5.1. Mise en place d'un échelon régional .....</b>	<b>91</b>
5.1.1. Introduction.....	91
5.1.2. Objectifs de l'échelon régional .....	92
5.1.3. Modalités de la mise en place.....	92
5.1.4. Organisation de la phase pilote.....	94
5.1.5. Bilan à trois mois de l'expérimentation .....	95
<b>5.2. Développement d'un nouveau type d'enquête .....</b>	<b>97</b>
5.2.1. Introduction.....	97
5.2.2. Objectif de ce type d'enquête.....	97
5.2.3. Principe de cette nouvelle méthode.....	97
5.2.4. Exemple simple.....	98
5.2.5. Enquête « Plaques et Vis verrouillées en titane » .....	100
<b>5.3. Développement de l'évaluation globale des incidents de matériovigilance .....</b>	<b>101</b>
5.3.1. Introduction.....	101
5.3.2. Objectifs .....	101
5.3.3. Les Periodic Safety Update Reports (PSUR-DM).....	102
5.3.4. Les Rapports Périodiques de Sécurité (RPS).....	104
<b>5.4. Développement des études épidémiologiques.....</b>	<b>106</b>
<b>5.5. Création d'un portail des vigilances .....</b>	<b>107</b>
5.5.1. Introduction.....	107
5.5.2. Objectifs .....	107
5.5.3. Principe .....	108
<b>6. Conclusion.....</b>	<b>109</b>
Bibliographie.....	111

## Liste des tableaux

Tableau 1: Logigramme du processus de matériovigilance français et ses points faibles à améliorer .....	49
Tableau 2: Différents systèmes de vigilance Français sous l'autorité de l'ANSM.....	51
Tableau 3: Comparaison de l'organisation de la Matériovigilance dans différents pays européens et internationaux .....	58
Tableau 4: Synthèse des solutions issues des autres systèmes de vigilance pouvant améliorer la matériovigilance française.....	71

## Liste des figures

Figure 1: Les dispositifs médicaux: un domaine vaste et très divers.....	21
Figure 2: Tableau récapitulatif des principales directives européennes dans le domaine des dispositifs médicaux. Guide juridique et pratique - Dispositifs médicaux: concepts et réalités du terrain- Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de Midi-Pyrénées <a href="http://www.hosmat.eu/materiovigilance/dm_guide_juridique.pdf">www.hosmat.eu/materiovigilance/dm_guide_juridique.pdf</a> .....	29
Figure 3: Les acteurs de la matériovigilance en France.....	32
Figure 4 : Evaluation des incidents: 5 niveaux de procédures « kit de formation à la matériovigilance : échelon national » <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a> .....	41
Figure 5 : Schéma général du circuit d'un signalement de matériovigilance à l'ANSM actuellement .....	45
Figure 6: Le circuit d'un signalement de matériovigilance demain .....	96
Figure 7 : Graphique représentant l'avis de l'expert élicité sur la température qu'il fera demain avec une incertitude entre 15°C et 25°C <a href="http://www.vigi-eli.fr">http://www.vigi-eli.fr</a> .....	99
Figure 8 : Graphique représentant l'avis de l'expert élicité sur la température qu'il fera demain avec une incertitude entre 0°C et 40°C <a href="http://www.vigi-eli.fr">http://www.vigi-eli.fr</a> .....	99
Figure 9 : Graphique représentant l'avis de l'expert élicité sur la température qu'il fera demain avec une incertitude entre 18°C et 22°C <a href="http://www.vigi-eli.fr">http://www.vigi-eli.fr</a> .....	99

## Liste des abréviations

**AC** : Autorité Compétente

**AFSSAPS**: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AIC**: Adverse Incident Centre

**ANSM** : Agence National de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

**AMDEC**: Analyse du Mode de Défaillance et de la Criticité

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**ASIP Santé** : Agence des Systèmes d'Informations Partagés de Santé

**BfArM**: Institut Fédéral pour les médicaments et les dispositifs médicaux en Allemagne

**BNPV**: Base Nationale de Pharmacovigilance

**CDRH**: Center for Devices and Radiological Health

**CE**: Conformité Européenne

**CLB** : Correspondant local de Biovigilance

**CLMV**: Correspondant Local de MatéριοVigilance

**CTMRV**: Comité Technique de Matéριοvigilance et RéactοVigilance

**CRH** : Coordonnateur Régional d'Hémovigilance

**CRPV** : Centre Régional de PharmacoVigilance

**CSH** : Cellule Souche Hématopoïétique

**CSP** : Code de la Santé Publique

**DM**: Dispositif médical

**DMI**: Dispositif Médical Implantable

**DMIA** : Dispositif Médical Implantable Actif

**DMS**: Dispositif Médical Stérile

**DMDIV** : Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

**DP**: Direction Produit

**EE**: Exigences Essentielles

**EI** : Effet Indésirable

**EIG** : Effet Indésirable Grave

**EMA** : European Medicines Agency

**ES** : Établissement de santé

**ETS**: Etablissement de Transfusion Sanguine

**FDA**: Food and Drug Administration (Autorité compétente Américaine)

**FSCA**: Field Safety Corrective Action

**FSN**: Field Safety Notice

**GHTF**: Global Harmonisation Task Force

**GIP**: Groupement d'Intérêt Public

**HPRA**: Health Products Regulatory Authority (Autorité compétente Irlandaise)

**IDE**: Infirmier(ère) Diplômé(e) d'Etat

**IMDRF**: International Medical Device Regulators Forum

**IPD**: Information Post Don

**IRIS**: Incident Reporting and Investigation Scheme (TGA) ou Incidents et Risques d'incidents Signalés (ANSM)

**MEDDEV** (guide): (MEDical DEVices) recommandations relatives à l'application des directives européennes sur les dispositifs médicaux

**MEDEpiNet** : Medial Device Epidemiology Network Initiative

**MedSun**: Medical product Safety Network

**MDA:** Medical Device Alert

**MDEG:** Medical Device Expert Group

**MDR:** Medical Device Reporting (MHRA)

**MDIR:** Medical Device Incident Reporting (TGA)

**MDS:** Médicament Dérivé du Sang

**MHRA :** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Autorité compétente Anglaise)

**MORE:** Manufacturer's On-line Reporting Environment

**MV:** Matéiovigilance

**OSB :** Office of Surveillance and Biometrics

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**ON :** Organisme Notifié

**PIP:** Poly Implant Prothèse

**PRAC:** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

**PSL:** Produit Sanguin Labile

**PSR:** Periodic Summary Reports

**PSUR-DM :** Periodic Safety Update Report pour les dispositifs médicaux

**RCP:** Résumés des Caractéristiques du Produit

**RPS :** Rapport Périodique de Sécurité

**RV:** Réactovigilance

**SNIIRAM :** Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

**SRA :** Service de régulation et d'appui inter-régional

**TGA:** Therapeutic Goods Administration (Autorité compétente Australienne)

**UDI :** Unique Device Identification

**UE:** Union Européenne

**USA:** United States of America – Etats-Unis d'Amérique

## Introduction

La vigilance sanitaire peut être définie comme un système de surveillance de santé publique <sup>[25]</sup>. Elle permet de surveiller les risques d'incidents ou d'effets indésirables liés aux produits de santé après leur mise sur le marché et concourt à assurer une veille sanitaire par un processus continu de recueil, d'enregistrement, d'identification, de traitement, d'évaluation et d'investigation des déclarations d'événements indésirables liés à l'utilisation des produits de santé afin d'optimiser leur sécurité d'emploi <sup>[17]</sup>. De la vigilance découle la gestion des risques qui correspond aux actions préventives ou correctives permettant d'éviter qu'un événement ne se reproduise et d'en limiter ses effets sur la santé des patients.

Les objectifs des vigilances sanitaires, et donc de la matériovigilance, sont le signalement, le traitement et l'investigation des événements indésirables liés à l'utilisation des produits à visée diagnostique ou thérapeutique, la traçabilité de ces produits et la réponse aux alertes sanitaires <sup>[37]</sup>.

La matériovigilance est un des piliers de la sécurité sanitaire après la mise sur le marché d'un **dispositif médical** (DM). Ces dernières années, notamment suite au scandale des implants mammaires **Poly Implant Prothèses** (PIP), la matériovigilance a été fortement remise en cause.

Les DM sont des produits très divers notamment dans leur finalité et leur indication (Figure 1), mais ils répondent tous aux mêmes objectifs à savoir : traiter, diagnostiquer, suivre une maladie ou encore compenser un handicap <sup>[59]</sup>. **L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé** (ANSM) est chargée de la surveillance du marché national des DM dont le nombre de produits différents commercialisés en France se situerait, selon les estimations, entre 800 000 et 2 Millions <sup>[40]</sup>. Les DM sont des produits de plus en plus présents sur le marché grâce au développement de nouvelles technologies et l'apparition de nombreuses technologies innovantes.

Pour surveiller le marché des DM, l'ANSM s'appuie sur les systèmes nationaux de matériovigilance et de réactovigilance, constitués de deux échelons :

- un échelon national composé de l'ANSM, du comité technique de matériovigilance et de réactovigilance, de plusieurs commissions et d'experts externes.
- un échelon local comprenant plus de 5000 correspondants locaux de matériovigilance et de réactovigilance des établissements de santé, les fabricants et quiconque ayant connaissance d'un incident ou risque d'incident : les utilisateurs et les tiers.

Un des objectifs de l'Agence est l'amélioration du système de remontées des signalements. Elle passe par l'existence d'un réseau fort, dont les liens avec l'ANSM doivent être consolidés, afin de sécuriser et améliorer la qualité des signalements dont elle est destinataire <sup>[11]</sup>. Dans l'idéal, il faudrait que la déclaration d'incident soit considérée par les professionnels de santé mais aussi par

le grand public, comme une contribution à la santé publique et non comme une démarche administrative lourde et chronophage.

Le travail qui suit débute par un état des lieux de l'organisation de la matériovigilance en France dont l'objectif est de pouvoir déterminer les points à améliorer et comment les améliorer. Dans le but d'optimiser le système de matériovigilance en France toutes les étapes du processus ont été décomposées pour pouvoir mettre en exergue les points faibles à renforcer à chaque étape. L'organisation actuelle de la matériovigilance peut se décomposer en trois grandes parties. La première concerne le réseau de matériovigilance qui apporte le signalement, la seconde correspond à l'évaluation des signalements et la dernière partie concerne la clôture de ces signalements.

Ensuite, ce travail continue avec la réalisation d'une étude comparative de l'organisation de la matériovigilance avec d'autres vigilances sanitaires Françaises ainsi qu'avec des systèmes de matériovigilance étrangers.

In fine, l'Agence souhaite augmenter l'exhaustivité des incidents de matériovigilance se produisant sur le territoire Français sans pour autant surcharger davantage les évaluateurs de l'Agence. Au contraire l'ANSM souhaite renforcer le traitement des incidents de matériovigilance tout en libérant du temps aux évaluateurs pour que ces derniers puissent faire des analyses plus approfondies et davantage de veille de la littérature scientifique dans leurs territoires de compétence.

Pour ce faire, ce travail va essayer de répondre à deux questions :

- Comment est organisé le système de matériovigilance et quels sont ses points faibles ?
- Comment sont organisés les autres vigilances françaises et certains systèmes de matériovigilance étrangers pour essayer d'aboutir à des propositions susceptibles de renforcer, sécuriser et optimiser le système de matériovigilance Français?



Figure 1: Les dispositifs médicaux: un domaine vaste et très divers

# **1. Définitions, terminologies et état actuel du système de matériovigilance en France**

## **1.1. Sécurité sanitaire, veille, surveillance et vigilance** <sup>[19], [36]</sup>

### **1.1.1. La sécurité sanitaire**

La sécurité sanitaire est, en veille et en alerte, l'ensemble des informations et des signaux, des procédures et des règles, organisés en programmes et en actions, permettant d'identifier les dangers menaçant la sécurité de la population et d'en réduire les risques associés.

### **1.1.2. La veille**

La veille correspond à l'activité de surveillance permanente des signaux, des informations et de l'environnement interne ou externe d'une organisation devant permettre un repérage anticipé d'indices révélateurs de changements importants.

### **1.1.3. La surveillance**

La surveillance peut être définie comme la collecte permanente et systématique de données relatives à la santé (signaux et informations), analyse et interprétation en vue de la programmation, la mise en œuvre et l'évaluation d'actions de santé publique, correctives et/ou préventives d'indices révélateurs de changements importants.

Du point de vue de l'ANSM, derrière le terme surveillance se trouve les études épidémiologiques mais également le contrôle des produits de santé sur le marché, les vigilances, les rapports bénéfiques/risques, les inspections ou encore la veille bibliographique.

### **1.1.4. Le signal sanitaire**

Un signal sanitaire est un évènement de santé pouvant révéler une menace pour la santé publique<sup>[42]</sup>.

### 1.1.5. La vigilance et le système de vigilance

La vigilance est une partie du système de surveillance des produits et processus utilisés dans le système de soins. Elle permet d'alerter et de réduire rapidement des risques qui portent sur les produits ou les modalités de leur usage ainsi que sur les utilisateurs de ces produits.

Un système de vigilance peut ainsi être défini comme un système d'information finalisé, construit comme un processus continu de recueil, d'analyse et de diffusions standardisées de données, pour permettre des prises de décisions immédiates concernant une ou plusieurs facettes des activités du système de santé.

## 1.2. Les vigilances en dehors de la matériovigilance

### 1.2.1. La Pharmacovigilance

D'après l'article L. 5121-22 du **Code de la Santé Publique (CSP)**, « *la Pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque **d'effet indésirable (EI)** résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1* ». Un EI est défini (Art. R. 5121-152) comme une réaction nocive et non voulue. Il est considéré comme grave s'il est létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou s'il entraîne une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou s'il provoque ou prolonge une hospitalisation ou encore s'il se manifeste par une anomalie ou une malformation congénitale. Un EI sera inattendu si sa nature, sa sévérité ou son évolution ne correspond pas aux informations contenues dans le **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**.

## 1.2.2. L'Hémovigilance

Selon l'ordonnance n°2005-1087 du 1<sup>er</sup> septembre 2005, l'hémovigilance « a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des EI survenant chez les donneurs ou les receveurs de **produits sanguins labiles (PSL)**. Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, allant de la collecte des PSL jusqu'au suivi des receveurs. Elle comprend également le suivi épidémiologique des donneurs. »

Un effet indésirable, est défini dans l'article R. 1221-23 du CSP comme « la réaction nocive survenue chez les donneurs et liée ou susceptible d'être liée aux prélèvements de sang ou survenue chez les receveurs et liée ou susceptible d'être liée à l'administration d'un PSL ». Il est considéré comme grave s'il entraîne la mort ou met la vie en danger, entraîne une invalidité ou une incapacité, ou s'il provoque ou prolonge une hospitalisation ou tout autre état morbide. Un incident, lui, peut être lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de produits sanguins labiles, dû à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables. Un **incident** est considéré comme **grave (IG)** s'il est susceptible d'entraîner des **effets indésirables graves (EIG)**.

Le décret n°2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain, apporte la notion **d'information post-don (IPD)** à savoir information concernant le donneur ou le don, découverte après un don et susceptible de compromettre la qualité et la sécurité des produits sanguins issus de ce don ou de dons antérieurs.

L'ANSM, dans le cadre de l'hémovigilance intervient aussi pour proposer des mesures de prévention face au risque de transmission par la transfusion sanguine et la greffe des agents infectieux responsables d'épidémies (West Nile, dengue, chikungunya, coronavirus MERS, paludisme...). En 2013, 31 situations épidémiques ont été recensées en 2013. L'ANSM, au travers de la gestion de la **Cellule d'aide à la décision (CAD)**, a géré les conséquences des alertes épidémiologiques à arboviroses, en proposant d'exclure de façon temporaire du don les voyageurs exposés de retour d'une zone épidémique <sup>[14]</sup>.

### 1.2.3. La Biovigilance

La Biovigilance est un système de surveillance depuis le prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules jusqu'au suivi des patients transplantés. C'est une vigilance large et transversale. Elle est décrite, dans l'article R. 1211-29 du CSP, comme « *la surveillance des incidents et des risques d'incidents relatifs aux éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, et aux produits, autres que les médicaments, qui en dérivent, aux dispositifs médicaux les incorporant et aux produits thérapeutiques annexes, ainsi que les effets indésirables résultant de leur utilisation. Sont exclus les gamètes et les PSL* ». La biovigilance intervient a posteriori pour traiter tout EI qui survient tout au long de la chaîne du prélèvement des organes, tissus et cellules, lait maternel, chez le donneur à l'administration ou la greffe chez le receveur <sup>[14]</sup>. Un EI ici, est la réaction nocive liée ou susceptible d'être liée à un produit ou une activité entrant dans le champ de la biovigilance. Un incident est un accident ou une erreur susceptible d'entraîner un EI.

Dans le domaine de la biovigilance (organes, tissus et cellules, lait maternel à usage thérapeutique), l'ANSM concentre principalement son action sur la surveillance d'un vaste éventail de pratiques médicales et chirurgicales dans un registre de pathologies très étendues et le plus souvent extrêmement graves, sans alternative thérapeutique et dans un contexte de relative pénurie.

### 1.2.4. La Réactovigilance

La réactovigilance a pour objet la surveillance des incidents et risques d'incident des **dispositifs médicaux de diagnostics in vitro** (DMDIV) c'est-à-dire des produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi qu'aux récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro (CSP art. L-5221-1).

C'est un système d'évaluation de tous les incidents et risques d'incidents liés à une défaillance ou à une altération d'un DMDIV susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes<sup>[8]</sup>. Elle comporte, selon l'article R-5222-2, : "1° *Le signalement et la déclaration de tout incident ou risque d'incident consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical de diagnostic in vitro, ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes ; 2° L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de protection de la santé des personnes ; 3° La réalisation de toutes études ou travaux concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ; 4° La réalisation et le suivi des actions correctives décidées*".

La réactovigilance est une obligation réglementaire pour tout laboratoire de biologie médicale<sup>[2]</sup>. Cette vigilance est très proche de la matériovigilance, d'ailleurs au niveau national, l'organisation de ces deux vigilances est pratiquement identique.

## 1.3. La Matériovigilance

### 1.3.1. Définition

La matériovigilance est un des moyens permettant la surveillance des **dispositifs médicaux** (DM) après leur mise sur le marché qu'ils soient marqués **Conformité Européenne** (CE) ou non<sup>[10]</sup>. Elle a pour objectif d'éviter que se produisent ou reproduisent des incidents ou risques d'incidents graves impliquant un DM en prenant des mesures préventives et/ou correctives appropriées.

La matériovigilance en France, comme dans tous les pays de **l'Union Européenne** (UE), est régie par des directives européennes.

Dans l'article 8 de la directive 2007/47/CE il est écrit : « *les États membres adoptent les mesures nécessaires pour que les informations portées à leur connaissance concernant les incidents liés à un dispositif, et mentionnés ci-après, soient enregistrées et évaluées selon un système centralisé: a) tout dysfonctionnement ou toute détérioration des caractéristiques et des performances d'un dispositif, et toute inadéquation au niveau de l'étiquetage ou de la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné la mort d'un patient ou d'un utilisateur, ou une atteinte grave à son état de santé; b) toute cause technique ou médicale liée aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif pour les raisons visées au point a), ayant entraîné le retrait systématique, par le fabricant, de dispositifs du même type.* »

### 1.3.2. Le champ d'application de la matériovigilance

La matériovigilance s'applique à tous les DM tels que définis dans l'article L.5211-1 du CSP à savoir les consommables à usage unique ou réutilisables, les implants passifs ou actifs, les équipements ainsi que le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Selon l'article R.5212-2 du CSP, la matériovigilance comprend, « *1° le signalement et l'enregistrement des incidents ou risques d'incidents, 2° l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention, 3° la réalisation de toutes études ou travaux concernant la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux, 4° la réalisation et le suivi des actions correctives décidées.* »

### 1.3.3. Le signalement de matériovigilance

En France, la réglementation distingue deux types de signalements pour la matériovigilance : les signalements obligatoires et les signalements facultatifs.

#### 1.3.3.1. Obligatoire

Fabricants, utilisateurs et tiers ayant connaissance d'un incident ou risque d'incident grave, ont obligation de le déclarer sans délais à l'ANSM (art L.5212-2 du CSP). De plus le fabricant d'un DM ou son mandataire sont tenus d'informer l'ANSM de tout rappel de ce dispositif du marché, motivé par une raison technique ou médicale.

Un incident ou risque d'incident grave, d'après l'article L.5212-2 du Code de la Santé Publique, est un incident ou risque d'incident ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou tiers.

Un incident est donc considéré comme grave s'il entraîne un décès, une menace du pronostic vital, une incapacité permanente ou importante, une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, la nécessité d'une intervention médicale ou chirurgicale, ou une malformation congénitale.

Un risque d'incident correspond à une situation qui aurait pu conduire à un accident si des circonstances favorables n'avaient pas permis d'éviter l'incident.

#### 1.3.3.2. Facultatif

D'autres signalements sont facultatifs (art L5212-15 du CSP), comme par exemple une réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un DM conformément à sa destination ou résultant d'une utilisation du DM ne respectant pas les instructions du fabricant, tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou performance d'un DM ou encore toute indication erronée, omission et insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance.

## 1.4. Les dispositifs médicaux

### 1.4.1. Définition

Selon l'article L5211-1 du 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. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés **dispositifs médicaux implantables actifs** (DMIA).

### 1.4.2. Un cadre réglementaire européen

Les DM sont régis par plusieurs directives européennes dites de la « nouvelle approche ». La « nouvelle approche » vise à refondre l'harmonisation technique au sein de l'UE en se limitant à harmoniser uniquement les exigences essentielles de sécurité des DM et en appliquant un renvoi aux normes et le principe de reconnaissance mutuelle afin de mettre fin aux entraves techniques à la libre circulation des marchandises<sup>[28]</sup>. La directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 définit la notion de DM, DM actif et DMIA. La directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 s'applique aux DM et accessoires y compris les DMIA. Elle permet d'assurer la libre circulation des DM sur le marché européen et de garantir la sécurité des patients et utilisateurs de ces produits avec obligation de respecter des exigences essentielles de sécurité identiques pour tous les pays membres de l'UE. Ensuite la directive 2003/32/CEE s'applique aux DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale et la directive 2007/70/CEE élargit le champ d'application de la directive 93/42 aux DM incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humain. Enfin la directive 2007/47/CEE modifie les directives 90/385 et 93/42 pour renforcer l'évaluation clinique nécessaire à l'obtention du marquage CE. Pour pouvoir

être mises en œuvre en France, toutes ces directives sont transposées en droit français par différents décrets.

	<b>DM : Dispositif Médical</b> Directive 93/42/CEE	<b>DMIA : DM Implantable Actif</b> Directive 90/385/CEE	<b>DMDIV : DM de Diagnostic In Vitro</b> Directive 98/79/CE
DÉFINITIONS	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 intervenant dans son fonctionnement, <b>destiné à être utilisé chez l'homme à des fins médicales</b> (atténuation d'une maladie, compensation d'une blessure ou d'un handicap, étude, remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, maîtrise de la conception) et <b>dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme</b> , mais dont la fonction peut-être assistée par de tels moyens.	Dispositif médical <b>dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie</b> électrique ou de toute autre source d'énergie que celle générée directement par le corps humain ou la pesanteur, qui est <b>conçu pour être implanté</b> en totalité ou en partie, par une intervention chirurgicale ou médicale, dans le corps humain ou, par une intervention médicale, dans un orifice naturel et qui est destiné à rester après l'intervention.	Tout dispositif médical qui consiste en un <b>réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système</b> , utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être <b>utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain</b> , y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information : - concernant un état pathologique ou physiologique - concernant une anomalie congénitale - permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels - permettant de contrôler des mesures thérapeutiques
DISPOSITIFS INCLUS	<b>Accessoire du DM</b> : tout article destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un DM pour permettre son utilisation. Ex: Matériel ancillaire  <b>DM destinés à l'administration d'un médicament</b> (Ex: seringue) sauf si l'utilisation du dispositif est indissociable de celle du médicament.	<b>Parties implantées non actives nécessaires au fonctionnement du DMIA</b> (électrodes, adaptateurs...). <b>Accessoire non implantable, actif ou non</b> , destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec le DMIA pour permettre son utilisation.	<b>Récipients pour échantillons</b> : dispositifs destinés à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic in vitro.  <b>Accessoire</b> : article destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec le DMDIV pour permettre son utilisation conformément à sa destination.
EXEMPLES	- Consommables de soins : seringue, cathéter, compresse, poche de sang, masque chirurgical, gants médicaux... - Instrumentation : scalpel, pince, trocart... - Implants passifs : prothèse de hanche... - Équipements biomédicaux : respirateur, bistouri électrique, lit médicalisé, échographe...	Implants actifs : stimulateur cardiaque, défibrillateur implantable...	- Réactifs de biologie médicale y compris les étalons et contrôles - Automates d'analyses de biologie médicale, logiciel embarqué compris - Dispositifs pour autodiagnostic - Dispositifs d'anatomo-cytopathologie - Récipients pour échantillons
*	<b>Matériorivigilance</b>		<b>Réactovigilance</b>
EXCLUSION	Produits de santé ne relevant pas de la matériovigilance (art. R.5211-3 du CSP) : • Dispositifs destinés au diagnostic in vitro (Voir ci-contre) • Médicaments • Produits cosmétiques • Sang humain et produits dérivés • Organes, tissus ou cellules d'origine humaine ou animale • Équipements de protection individuelle (Ex: tabliers, gants ou masques à usage non-médical, blouses, mini-collecteurs pour objets piquants-coupants-tranchants)		Produits de santé ne relevant pas de la réactovigilance (art.R.5221-3 du CSP) : Produits destinés à des usages généraux en laboratoire (Ex: centrifugeuse, balance de précision, microscope...) à moins que, eu égard de leurs caractéristiques, ils soient spécifiquement destinés par leur fabricant à des examens de diagnostic in vitro (Ex: embouts permettant de prélever les échantillons s'ils sont commercialisés avec l'automate) Dispositifs invasifs destinés à prélever un échantillon et dispositifs placés en contact direct avec le corps humain dans le but d'obtenir un échantillon.

\*Vigilance sanitaire appliquée au Dispositif Médical

Figure 2: Tableau récapitulatif des principales directives européennes dans le domaine des dispositifs médicaux. Guide juridique et pratique - Dispositifs médicaux: concepts et réalités du terrain- Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de Midi-Pyrénées [www.hosmat.eu/materiovigilance/dm\\_guide\\_juridique.pdf](http://www.hosmat.eu/materiovigilance/dm_guide_juridique.pdf)

### 1.4.3. Le marquage CE

Afin de pouvoir circuler librement dans l'espace économique Européen, chaque DM (hormis les DM sur-mesure et ceux destinés à des investigations cliniques) doit être marqué CE. Le marquage CE atteste que les produits sont conformes aux exigences essentielles des directives applicables et qu'ils ont été soumis à la procédure d'évaluation de la conformité prévue dans les directives. Si plusieurs directives sont applicables, le DM doit être conforme à toutes ces directives. Il est apposé préalablement à la mise sur le marché.

Il y a trois acteurs importants pour le marquage CE : le fabricant qui choisit un **organisme notifié** (ON) et qui appose le marquage CE une fois le certificat obtenu ; l'organisme notifié qui évalue la conformité aux exigences essentielles et délivre le certificat de marquage CE; l'Autorité Compétente (ANSM en France) qui habilite et inspecte les ON, surveille le marché, centralise et évalue les données de vigilance et prend les mesures de police sanitaire appropriées.

En France il n'existe qu'un seul ON le LNE/G-MED mais dans d'autres pays de l'UE il peut y en avoir plusieurs. Le fabricant est libre de choisir l'ON de son choix au sein de l'espace économique européen.

La directive européenne 93/42 définit le cadre de la procédure de marquage CE en fonction de la classe du DM. Le fabricant choisit parmi les options permises par la directive.

### 1.4.4. La classification des dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux, en dehors des dispositifs médicaux implantables actifs, sont classés en quatre classes : I, IIa, IIb et III en fonction de leur dangerosité (Article R.5211-7 du CSP). Le niveau de risque d'un DM dépend de plusieurs critères (durée d'utilisation, caractère invasif, actif, possibilité de ré-utilisation ou non, visée diagnostique ou thérapeutique...) définis par 18 règles dans l'annexe IX de la directive 93/42 CEE. Si plusieurs règles s'appliquent, la classification retenue est la plus élevée.

Pour les DM de classe I (sauf les DM stériles et ceux ayant une fonction de mesure) le fabricant «s'autocertifie». Il fournit une déclaration CE de conformité sous sa seule responsabilité sans l'intervention d'un ON. Pour les classes IIa et IIb, le fabricant doit se soumettre à un audit initial de son système d'assurance qualité pour toutes les phases de l'activité industrielle selon les référentiels internationaux (normes ISO) et à un examen du dossier de conception lors des audits périodiques de qualité sur un échantillon de produit. Pour la classe III la démarche est identique à celle qui concerne les DM de classe IIa et IIb mais avec un examen du dossier de conception systématique

pour chaque DM. Les audits du système qualité ont pour objectif de vérifier que le fabricant définit, documente et met en œuvre un ensemble cohérent de règles, procédures et pratiques pour contrôler et gérer son activité. Le système qualité doit se conformer aux exigences réglementaires applicables. L'examen de la documentation technique et la mise en œuvre d'essais ont pour but de vérifier la conformité du DM à toutes les Exigences Essentielles applicables <sup>[46]</sup>. Pour les DM incorporant un médicament ou un médicament dérivé du sang (MDS), ils doivent avoir un avis de l'Autorité Compétente sur la qualité, la sécurité et le rapport bénéfices/risques de la substance incorporée. Le certificat de conformité délivré par l'ON a une validité maximale de cinq ans.

#### 1.4.5. Les Exigences Essentielles

Les exigences essentielles de santé et de sécurité des produits sont décrites dans l'annexe I de la directive 93/42/CEE et l'annexe I de la directive 90/385/CEE. La conformité aux **exigences essentielles** (EE) pourra être démontrée par l'application de normes harmonisées qui donnent présomption de conformité aux EE auxquelles elles se rapportent ou par d'autres moyens sous réserve de prouver que cela permet de répondre aux exigences essentielles. Les EE sont de deux types : les exigences générales applicables à l'ensemble des DM et les exigences relatives à la conception et à la construction qui pourront ou non être applicables en fonction des caractéristiques du dispositif.

Les exigences générales exigent que <sup>[65]</sup> :

- les dispositifs soient conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique ni la sécurité des patients, des utilisateurs ou des tiers en prenant en compte l'environnement d'utilisation du DM ainsi que le niveau de formation et l'expérience de l'utilisateur;
- les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant; les caractéristiques et les performances ne doivent pas être altérées de façon à compromettre l'état clinique et la sécurité des patients des utilisateurs et des tiers pendant la durée de vie dans les conditions normales d'utilisation ;
- les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances ne soient pas altérées dans les conditions de stockage et de transport prévues par le fabricant;
- d'éventuels effets secondaires et indésirables doivent constituer des risques acceptables au regard des performances assignées;

- la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique.

Les exigences relatives concernent par exemple les propriétés physiques, chimiques et biologiques ou encore la protection contre les rayonnements. En fonction des caractéristiques techniques du dispositif médical, de ses revendications et de son utilisation le fabricant déterminera si ces exigences lui sont applicables ou non et les procédures qu'il met en œuvre pour y répondre.

## 1.5. Les acteurs de la matériovigilance en France

Le système de Matériovigilance Français est constitué, à l'heure actuelle, d'un niveau local et d'un niveau national.

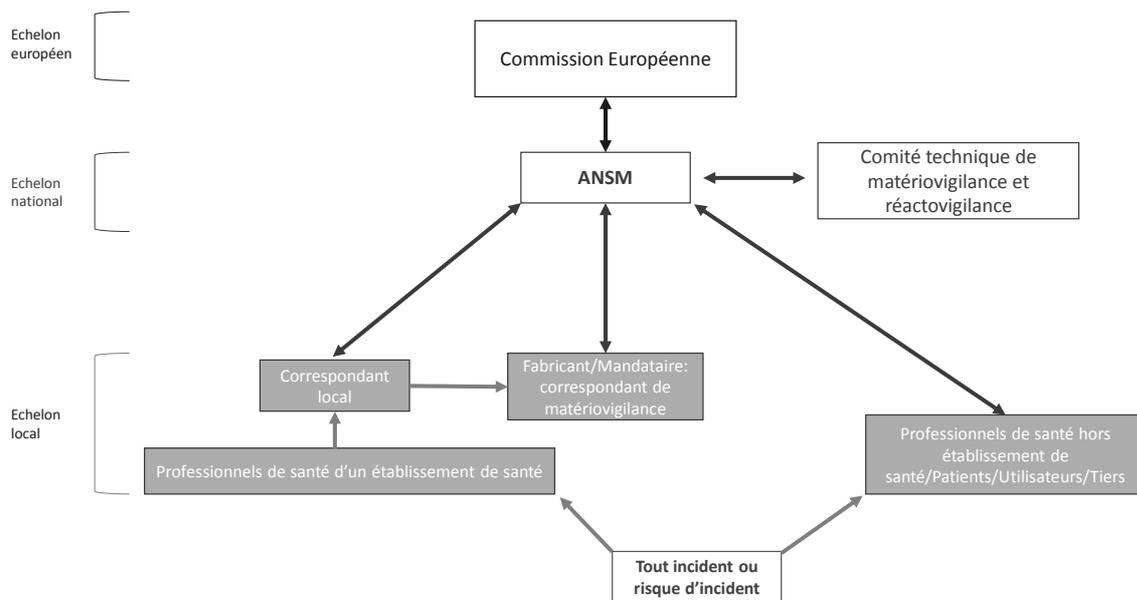


Figure 3: Les acteurs de la matériovigilance en France

### 1.5.1. A l'échelon local

L'échelon local est composé de différents acteurs qui sont : les **Correspondants Locaux de Matériovigilance** (CLMV), les professionnels de santé, les fabricants, les patients et les tiers.

#### 1.5.1.1. Les établissements de santé

##### i- Règlementation

L'article R.5212-12 du CSP définit que « *Tout établissement de santé, tout syndicat interhospitalier ou groupement de coopération sanitaire qui utilise ou délivre des dispositifs médicaux ou met de tels dispositifs à la disposition de ses membres, ainsi que toute association distribuant des dispositifs médicaux à domicile et figurant sur une liste arrêtée par le directeur général de l'ANSM, désigne un correspondant local de matériovigilance. Toutefois, en deçà d'un seuil d'activité fixé par arrêté du directeur général de l'Agence, ces établissements et associations sont autorisés à se regrouper pour désigner un correspondant de matériovigilance commun à plusieurs établissements ou associations.*

*Le correspondant est désigné : 1° Pour les établissements publics de santé et les syndicats interhospitaliers ; par le directeur ou le secrétaire général, après avis de la commission médicale d'établissement; 2° Pour les établissements privés de santé, par le responsable administratif, après avis de la conférence médicale; 3° Dans les groupements de coopération sanitaire, par l'administrateur du groupement; 4° Pour les associations assurant le traitement des malades, par le directeur de l'association, après avis du conseil d'administration.*

*Le correspondant de matériovigilance du syndicat interhospitalier ou du groupement de coopération sanitaire peut être le correspondant de matériovigilance d'un établissement de santé membre du syndicat ou du groupement. La désignation du correspondant est immédiatement portée à la connaissance du directeur général de l'Agence par l'établissement ou l'association. Le directeur général de l'Agence établit et tient à jour un fichier national des correspondants de matériovigilance. Un ou des correspondants suppléants sont désignés dans les mêmes conditions afin d'assurer la permanence de cette fonction au sein de l'établissement ou de l'association. »*

## ii- Organisation de la matériovigilance

Chaque établissement de santé a sa propre organisation interne en ce qui concerne la matériovigilance. Tout dépend de la procédure de l'établissement. Pour que la transmission des informations entre les utilisateurs et le CLMV se passe correctement, il faut que ce dernier sensibilise les utilisateurs à la matériovigilance et qu'il les forme à déclarer des incidents. Les professionnels de santé doivent savoir qui est le CLMV de l'établissement, comment le contacter (par mail, fax ou téléphone), avec quels outils lui déclarer des incidents (formulaire CERFA (annexe 1) ou formulaire interne spécifique, format papier ou électronique...) et ce qu'il faut signaler. Eventuellement, il est possible de mettre en place une cellule ou réseau de matériovigilance au sein de l'établissement avec une répartition des activités bien définie. Par exemple la pharmacie s'occupe des consommables, le biomédical gère tout ce qui est équipement, l'économate s'occupe des produits qu'il commande... Chaque établissement est libre de s'organiser comme il le souhaite.

Un professionnel de santé témoin d'un incident impliquant un DM dans un établissement de santé, doit en avertir le CLMV (ou un membre de la cellule de MV le cas échéant) à l'aide du formulaire défini dans leur procédure interne. Une fois que le CLMV a reçu une déclaration d'incident il l'enregistre, l'analyse et la valide.

L'efficacité du CLMV en cas d'incident ou risque d'incident est conditionnée par la qualité des informations qui lui sont transmises. Il est important que les incidents graves lui soient remontés et que les informations nécessaires à l'analyse du signalement lui soient transmises (description précise de l'incident, nom du déclarant, identification précise du DM, nom du fabricant...).

Pour certains DM, il existe, sur le site internet de l'ANSM <sup>[12]</sup>, un questionnaire type regroupant toutes les informations nécessaires à l'évaluation des signalements par l'ANSM. Ce questionnaire peut également aider le CLMV à récolter les informations nécessaires à l'investigation (par exemple pour les implants mammaires, les chambres à cathéter implantables...).

Ensuite, à l'aide de l'arbre décisionnel disponible au dos du formulaire Cerfa, le CLMV détermine si l'incident est reportable à l'ANSM, s'il est grave et donc à déclaration immédiate ou si la déclaration est facultative et peut se faire de façon trimestrielle. Si l'incident est reportable, il est transmis à la fois à l'ANSM et au fabricant.

Lors de son analyse le CLMV détermine également si des mesures locales sont à mettre en œuvre afin d'éviter que l'incident ne se reproduise et il doit également organiser la conservation du DM. Le DM incriminé dans la mesure du possible doit être conservé dans l'attente d'une éventuelle expertise. L'Agence et/ou le fabricant peuvent être amenés à demander des compléments d'informations pour pouvoir avancer dans leur investigation.

Le CLMV doit aider au signalement et il peut également organiser la transmission descendante des informations (alertes sanitaires, rappels de lot, mesure de sécurité...) et s'assurer que les personnes concernées par une alerte sont bien informées.

Il a aussi la mission de conduire des enquêtes et des travaux relatifs à la sécurité des DM demandés par l'ANSM. Le CLMV est l'interlocuteur privilégié de l'ANSM au sein de son établissement.

Tout professionnel de santé ayant eu connaissance d'incident ou risque d'incident grave et qui ne l'a pas déclaré à l'ANSM est passible d'une amende de 1 500€ (Art. R5461-1 du CSP).

### *1.5.1.2. Les fabricants*

#### **i- Réglementation**

On entend par fabricant, selon l'article R.5211-4 du CSP, la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif médical en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette personne ou pour son compte par une autre personne.

Lorsqu'un fabricant ne dispose pas de siège social sur le territoire de l'espace Economique Européen ou en Suisse, il doit désigner un mandataire dans l'un des Etats membres <sup>[46]</sup>.

Et d'après l'article R.5212-13, tout fabricant de dispositifs médicaux, ou son mandataire, doit désigner un correspondant de matériovigilance et communiquer son nom au directeur général de l'ANSM. Ce correspondant est l'interlocuteur privilégié de l'Agence. Tout fabricant ou son mandataire qui ne désigne pas de correspondant de matériovigilance ou qui n'informe pas l'Agence sur l'identité de ce correspondant est susceptible d'être sanctionné financièrement.

#### **ii- Organisation de la matériovigilance**

Le fabricant d'un DM ou son mandataire, a pour obligation de déclarer sans délai les incidents ou risques d'incident graves et tout rappel d'un dispositif pour des raisons techniques ou médicales. Il fournit à l'Agence, toute information nécessaire à l'investigation d'un signalement. Il répond aux questions complémentaires posées par l'Agence dans le délai imparti et transmet un rapport type MEDDEV dans les 60 jours suivant la demande de l'Agence.

Le fabricant transmet des déclarations d'incident à l'ANSM, et aux autres Autorités Compétentes de l'UE, sous des supports différents en fonction des cas. Le MEDDEV 2.12-1 rev 8, guide européen sur le système de matériovigilance, décrit les différents supports et modalités de déclaration par les

fabricants (rapport initial, combiné ou final appelé **Manufacturer Incident Report** [MIR] [annexe 2] ou **Periodic Summary Report** [PSR] ou Trend Report).

Les PSR sont définis dans le MEDDEV comme une autre alternative de déclaration d'incident. Après accord entre l'Autorité Compétente nationale (ANSM en France) et le fabricant, ce dernier peut déclarer de façon groupée des incidents similaires sur un même DM ou même type de DM et pour lesquels la cause racine de l'incident est connue ou qu'une action corrective (**FSCA-Field Safety Corrective Action**) a été mise en œuvre.

Les Trend Reports ou rapports de tendance, sont utilisés par le fabricant quand ce dernier observe une augmentation significative du nombre d'évènements qui ne sont pas considérés comme incidents reportables lorsqu'ils sont évalués individuellement. Pour pouvoir effectuer des rapports de tendance le fabricant doit être doté d'un système de surveillance proactif pour contrôler les incidents qui se produisent avec ses dispositifs médicaux.

Par ailleurs, lorsqu'un fabricant de DM effectue une action corrective de sécurité afin de réduire un risque de décès ou de sérieuse détérioration de l'état de santé d'un patient, il doit en informer simultanément les Autorités Compétentes concernées en leur envoyant un rapport FSCA et les utilisateurs en leur transmettant une **Field Safety Notice** (FSN), notice de sécurité.

Le fabricant ou le mandataire effectue toute enquête ou travaux concernant les risques d'incidents que ses DM sont susceptibles de présenter, notamment en expertisant le dispositif incriminé. Il prend les mesures correctives ou préventives nécessaires, comme la modification de la conception ou de la fabrication, la modification du système qualité, des recommandations aux utilisateurs, des rappels de dispositifs...

De plus, tout fabricant, importateur ou distributeur ayant connaissance d'un incident ou risque d'incident grave lié à un DM, sont susceptibles d'une amende de 150 000€ et de deux ans d'emprisonnement s'il n'en informe pas l'ANSM (article L-5461-2 du CSP).

### *1.5.1.3. Patients, utilisateurs et tiers*

#### i-Réglementation

Sont considérés comme des tiers (Art. R.5212-16) les personnes qui ne sont ni des fabricants (ou leur mandataire) ni des utilisateurs de DM, ni des patients. Les responsables de la mise sur le marché de DM et les distributeurs de DM entrent dans la catégorie de tiers.

## ii- Organisation de la matériovigilance

Tout professionnel de santé libéral n'appartenant pas à un établissement de santé, signale directement à l'ANSM tout incident ou risque d'incident alors que les utilisateurs et les tiers appartenant à un établissement de santé feront leur déclaration au CLMV comme expliqué ci-dessus. L'ANSM reçoit également des signalements d'incident émanant de patients même si ces derniers n'ont aucune obligation de déclaration.

Toutes les personnes déclarant directement à l'ANSM utilisent le formulaire Cerfa pour signaler leurs évènements. Ce formulaire peut être transmis par mail, fax ou encore courrier postal.

### 1.5.2. A l'échelon national

#### *1.5.2.1. Historique de l'Agence*

De 1993 à 1999, l'ANSM s'appelait Agence du médicament. Elle a été créée avec la loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, suite à la survenue de graves crises sanitaires dans les années 90 (exemples : le sang contaminé et la « vache folle »). Ensuite l'Agence du médicament est devenue AFSSAPS, de 1999 à 2012, suite à la loi du 1er juillet 1998 relative à la veille sanitaire et la surveillance des produits destinés à l'homme.

Enfin le 1<sup>er</sup> mai 2012 a été créée l'ANSM avec la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Cette loi faisait suite à un nouveau scandale sanitaire : l'affaire Mediator® qui a mis en évidence des défaillances majeures dans le système de santé.

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé. Elle prend des décisions de police sanitaire et a pour mission la sécurité, l'innovation, l'information et la transparence des produits de santé.

#### *1.5.2.2. Missions de l'Agence National de Sécurité des Médicaments et des produits de santé en matériovigilance*

L'ANSM est destinataire des signalements d'incidents de matériovigilance obligatoires et facultatifs, elle enregistre et évalue les incidents et risques d'incidents signalés, informe le ou les fabricants concernés par les signalements transmis lorsqu'il n'est pas le déclarant et demande toute enquête, y compris aux CLMV.

L'Agence doit également, au cours de l'instruction des dossiers, informer les intervenants concernés tant en France qu'au niveau Européen et prendre, après exploitation des informations recueillies, les décisions nécessaires le cas échéant.

### *1.5.2.3. Organisation de l'Agence*

L'ANSM est organisée en matrice, composée de huit Directions Produits et de cinq Directions Métiers.

La matériovigilance est traitée par deux directions produits [DMDPT et DMTCOS] et une direction métier [Direction de la Surveillance] (annexe 3).

La **Direction des Dispositifs Médicaux de Diagnostic et des Plateaux Techniques** (DMDPT) est composée de deux équipes. La première est chargée des DM de Diagnostics, de radiothérapie et des logiciels et la seconde des DM de plateaux techniques (ex : dispositifs de suppléance fonctionnelle, du bloc opératoire...).

La **Direction des Dispositifs Médicaux Thérapeutiques et des Cosmétiques** (DMTCOS) est scindée en trois équipes. Une pour les DM utilisés en cardiovasculaire et neurologie, une autre pour les DM d'orthopédie et autres chirurgies, et la troisième pour les DM grand public et les Cosmétiques. Ces deux Directions Produits ont pour missions l'évaluation des signalements de matériovigilance, la gestion et l'animation de groupes de travail ainsi que la participation aux échanges et travaux européens.

C'est au sein de la Direction de la Surveillance (annexe 4) dirigée par Patrick Maison, que sont réceptionnés, triés, priorisés et enregistrés les signalements d'incident lié à un DM reçus par fax, courrier postal ou courrier électronique. Le rôle de cette direction est également d'animer le réseau de Matériovigilance, ainsi que le **comité technique de matériovigilance et réactovigilance** (CTMRV), de réaliser des enquêtes sur la sécurité des DM et de la matériovigilance, et aussi de représenter l'ANSM lors des échanges et travaux européens.

## **1.6. Circuit d'un signalement de matériovigilance à l'Agence**

Le signalement d'un incident de matériovigilance, une fois reçu à l'ANSM, suit un processus bien défini dont les différentes étapes sont les suivantes :

### **1.6.1. Réception d'un signalement**

Actuellement, les incidents de matériovigilance arrivent à l'Agence par voie postale, par fax ou par courrier électronique. Ils sont reçus à la Direction de la Surveillance (DS) dans le pôle plate-forme de réception et d'orientation des signalements. Des gestionnaires de données importent chaque formulaire de déclaration de matériovigilance (Cerfa [annexe 1] ou MIR [Manufacturer Incident Report - annexe 2]) dans la base de données de l'ANSM appelée IRIS (Incidents et Risque d'Incidents Signalés).

### **1.6.2. Recevabilité et priorisation des signalements**

Une fois la déclaration importée dans la base de données, les évaluateurs de la plate-forme de signalement et d'orientation des signalements déterminent si celle-ci est recevable, c'est-à-dire si toutes les informations indispensables à l'évaluation sont bien disponibles et la priorisent. Cette étape de recevabilité et de priorisation est réalisée deux fois par jour (midi et soir). Les évaluateurs vérifient que l'incident concerne bien un DM et que la déclaration relève bien de la matériovigilance puis déterminent s'il s'agit d'un incident critique, d'un incident issu d'une institution ou encore s'il est question d'une action corrective d'un fabricant (FSCA).

Pour pouvoir prioriser les incidents déclarés, les évaluateurs regardent le type de DM impliqué, la description de l'incident, les conséquences cliniques et les mesures conservatoires. A la fin de cette étape les incidents prioritaires et non prioritaires sont clairement différenciés et ainsi les incidents à saisir et évaluer en priorité sont bien mis en évidence.

### 1.6.3. Enregistrement dans la base de données

Une fois les incidents priorisés, des opérateurs saisissent tous les incidents dans la base par ordre de priorité (Critiques, FSCA, incidents venant des Institutions (DGS, ARS, ASN, InVS...) puis les autres). Chaque item renseigné dans la déclaration est saisi dans la base de données de matériovigilance de l'ANSM. Lorsque l'item **dénomination commune internationale** (DCI) est renseigné sur la fiche de l'incident dans la base, un nom d'évaluateur est attribué automatiquement en fonction de ses territoires de compétence. A la fin de l'étape de saisie, un accusé de réception est automatiquement généré et envoyé au déclarant (annexe 3). Ce dernier est alors informé que sa déclaration a bien été prise en compte et enregistré sous tel numéro à l'Agence. Un numéro interne à l'Agence lui sera attribué. Une recherche de doublon est également réalisée à ce moment pour vérifier si le fabricant et/ou un autre déclarant n'a pas déjà transmis ce signalement à l'Agence. Le cas échéant, l'incident sera identifié comme doublon et rattaché à l'incident déjà déclaré.

### 1.6.4. Transmission/orientation des incidents

Une fois les incidents priorisés et saisis dans la base de données, ils sont transmis à une vingtaine d'évaluateurs de formation scientifique travaillant dans l'une des deux Directions Produits DM via la base de données dans leur « to do list ». Les incidents prioritaires (critiques, institutionnels ou FSCA) qui sont des incidents graves, à fort potentiel médiatique ou encore les cas de cancer, lymphome ou incident de radiothérapie, seront traités en premier. Les incidents hors matériovigilance, non recevables ou encore les incidents dits « spécifiques » sont attribués à la plate-forme. Les signalements non recevables pour lesquels des informations importantes sont manquantes ou illisibles (fabricant, nom DM...) sont orientés vers les gestionnaires de données du pôle plateforme pour qu'un fax soit envoyé au déclarant afin qu'il puisse compléter sa déclaration. Les signalements hors matériovigilance, c'est-à-dire dont le produit ne répond pas à la définition d'un DM ou s'il s'agit bien d'un DM mais que l'évènement décrit ne relève pas du champ de compétence de la matériovigilance, sont transmis au service compétent (au sein ou en dehors de l'ANSM) et le déclarant en est informé.

### 1.6.5. Evaluation de l'incident

Comme le montre le schéma général du circuit d'un signalement de matériovigilance (Figure 5), les évaluateurs des deux DP chargées des DM réalisent une première évaluation des incidents en cotant la criticité. La criticité est une méthode de discrimination basée sur l'Analyse du Mode de Défaillance et de la Criticité (AMDEC). Elle repose sur la combinaison de trois paramètres qui sont, la gravité avérée, la probabilité de re-survenue de l'incident (déterminée notamment à l'aide la fréquence) et la probabilité qu'en cas de re-survenue, l'incident entraîne des conséquences cliniques graves (déterminé à l'aide de la détectabilité de l'incident).

Cette première évaluation permet à l'évaluateur de déterminer la procédure d'évaluation de l'incident en fonction de la criticité et également d'identifier les questions pertinentes à poser au fabricant et/ou au déclarant pour poursuivre son évaluation. Trois niveaux d'évaluation (mineure, majeure et critique [Figure 4]) sont définis par la criticité de l'incident.

Il existe deux autres protocoles d'évaluation. Les protocoles « spécifiques » et les protocoles « particuliers ». Leur évaluation ne dépend pas de la criticité de l'incident.

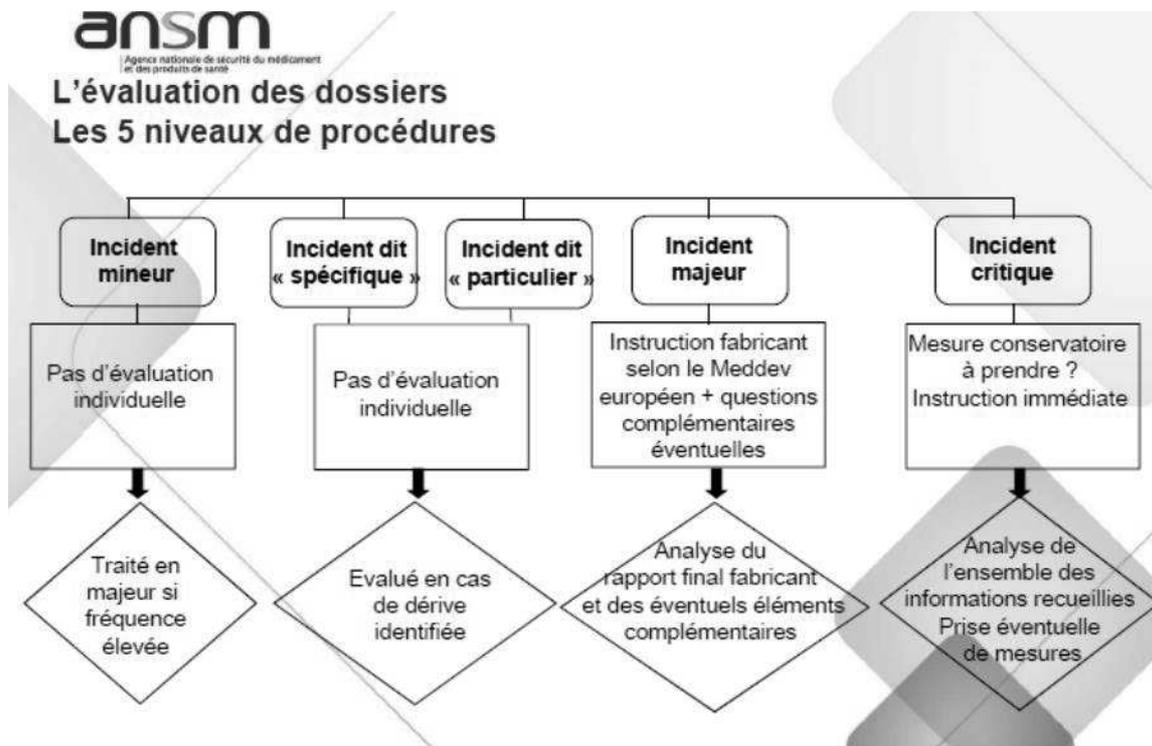


Figure 4 : Evaluation des incidents: 5 niveaux de procédures « kit de formation à la matériovigilance : échelon national » [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

Pour coter la criticité d'un incident l'évaluateur doit agir en deux étapes. La première étape consiste à coter la gravité avérée de l'incident en fonction des conséquences de l'incident ainsi que son risque de gravité. Les incidents dont la gravité avérée est faible et sans risque sont immédiatement classés en « mineur » lors de cette première étape. Pour tous les autres incidents, l'évaluateur poursuit sa cotation en déterminant la probabilité de re-survenue de l'incident et la probabilité que s'il re-survient, il entraîne des effets de gravité sévère et critique. La multiplication de ces deux dernières probabilités donne la probabilité que l'incident re-surviene et qu'il entraîne des conséquences graves.

Le produit de cette probabilité de re-survenue et de gravité avec la cotation de la gravité de l'effet permet d'obtenir la criticité finale et de classer l'incident en Mineur, Majeur ou Critique.

Les incidents dits mineurs sont des incidents peu graves dont les conséquences ont entraîné un inconfort pour le patient ou l'utilisateur. Ils ne sont pas évalués individuellement, ne nécessitent aucune information complémentaire de la part du fabricant et sont clôturés à réception. Le fabricant et le déclarant sont informés de ce mode de traitement.

Les incidents majeurs sont, par exemple, des incidents qui ont entraîné une gêne importante pour le patient ou l'utilisateur, une nécessité d'intervention chirurgicale ou médicale ou encore une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (patient ou utilisateur). L'évaluateur envoie un courrier au déclarant et au fabricant pour les informer du mode de traitement de l'incident et demande au fabricant un rapport final type MEDDEV européen (annexe 2). S'il a besoin il peut également demander à l'un ou à l'autre des informations complémentaires. Ces incidents nécessitent de la part du fabricant, une investigation avec ou sans expertise du dispositif par lui-même ou par un tiers indépendant. Les résultats de l'investigation faite par le fabricant doivent être transmis à l'ANSM sous la forme d'un rapport final dans les soixante jours suivant la réception de la demande d'investigation. Ces résultats comprennent l'analyse de la cause, les mesures correctives éventuelles ainsi que leur planning de mise en œuvre. A réception des informations complémentaires ou du rapport final du fabricant, l'évaluateur détermine si des mesures sont nécessaires ou si celles mises en œuvre proposées par le fabricant sont suffisantes. Selon le cas, il poursuit son évaluation avec le fabricant ou clôture le dossier.

Les incidents critiques sont évalués en priorité. Ce sont des incidents qui ont par exemple pour conséquence le décès du patient ou une menace de son pronostic vital, ou encore une malformation congénitale, une incapacité permanente ou importante, des séquelles ou lésions graves irréversibles du patient ou de l'utilisateur. Ils soulèvent, dès réception de l'incident, la question de la prise de mesures conservatoires et demandent ainsi une évaluation immédiate. Afin de déterminer si une telle mesure est nécessaire, l'évaluateur peut contacter le déclarant pour obtenir des informations complémentaires, contacter le fabricant et lui poser des questions auxquelles il doit répondre dans

les 48h et si nécessaire contacter un expert externe. Ces mesures conservatoires peuvent être prises par l'Agence ou demandées au fabricant le cas échéant. Comme pour les incidents majeurs l'évaluateur envoie un courrier au déclarant et au fabricant pour les informer du mode de traitement de l'incident et demander au fabricant un rapport final type MEDEV européen (annexe 2) sous soixante jours. Ensuite, comme pour le traitement des incidents majeurs, à réception des informations complémentaires ou du rapport final du fabricant l'évaluateur poursuit l'évaluation ou clôture le dossier.

Comme indiqué précédemment, il existe deux autres niveaux indépendants de la criticité : les protocoles d'évaluation spécifique et les protocoles particuliers.

- Les incidents entrants dans un protocole d'évaluation spécifique sont des incidents de typologie connue et récurrente, plus ou moins graves concernant certains DM (exemples: les lentilles intraoculaires, les clips et pinces à clips, les diffuseurs portables...) et pour lesquels la fréquence de survenue est le paramètre à surveiller. Ces incidents ne sont pas évalués individuellement. Ils sont enregistrés dans la base de données de l'Agence et tous les six mois ou un an (en fonction du DM) une analyse de ces incidents est effectuée par les évaluateurs de la Direction de la Surveillance, afin de surveiller l'apparition d'éventuelles dérives avec ces DM. Il existe une vingtaine de protocoles d'évaluation spécifique à ce jour. Cette analyse est très chronophage car avant toute analyse un redressement des données enregistrées dans la base s'avère nécessaire. L'analyse est basée sur deux méthodes. La première comporte une analyse de dérive basée sur le calcul du taux d'évènement. Cette méthode implique que l'Agence dispose des volumes de vente des fabricants. Ils sont demandés par mail à chaque fabricant et ces derniers ne répondent pas toujours ou du moins pas rapidement. Le rapport du nombre d'incidents de matériovigilance sur les volumes de ventes des fabricants permet d'identifier d'éventuelles variations anormales du taux d'évènement pour un fabricant donné et/ou une typologie d'incident. Une dérive peut être identifiée en comparant dans le temps les données d'un même fabricant et en comparant les fabricants entre eux. La deuxième méthode est une analyse de disproportionnalité réalisée avec le calcul de PRR (**Proportional Reporting Ratio**). Le PRR est une méthode statistique fréquentiste qui évalue la disproportionnalité d'un facteur entre deux catégories. Cette méthode repose sur l'hypothèse qu'en l'absence de signal la distribution du nombre de déclaration entre les différents types d'incident et produits est constante. Une valeur de la borne inférieure de l'**intervalle de confiance** (IC) du PRR supérieure à 1 indique que la typologie d'intérêt est plus communément observée chez le fabricant étudié par rapport aux fabricants de comparaison et aux autres typologies d'incident, pour un type de dispositif

donné. Cette deuxième méthode permet de s'affranchir des contraintes liées aux volumes de vente des fabricants.

- Les protocoles particuliers regroupent des incidents de typologies connues et attendues pour lesquels une analyse individuelle est inefficace. Une dizaine de protocoles particuliers sont déjà mis en place (gants, ligne à sang d'hémodialyse, préservatifs, produits anti-poux...). Pour ces incidents l'analyse de dérive, réalisée par les évaluateurs DP, est mensuelle, trimestrielle ou semestrielle et porte sur les un, trois ou six derniers mois glissants. Si aucune dérive n'est détectée le dossier est clos sinon une investigation est lancée. Ce type de protocole ne nécessite pas de rédaction d'un rapport, il est donc plus allégé que les protocoles d'évaluation spécifique.

Chaque incident ou risque d'incident peut nécessiter un recours à une expertise externe, une enquête nationale auprès du réseau de matériovigilance pour obtenir davantage d'informations sur un sujet précis ou encore peut aboutir à une demande d'inspection du fabricant ou de contrôle du produit.

#### 1.6.6. Retour d'information

Pour connaître l'état d'avancement de l'investigation sur un incident déclaré à l'Agence, le déclarant peut se connecter sur le site internet de l'ANSM dans la rubrique matériovigilance « suivi des signalements de matériovigilance ». A l'aide du numéro d'incident interne à l'ANSM renseigné sur l'accusé de réception, il peut connaître l'état d'avancement de ce dernier.

Les informations concernant les dossiers sont mises à jour en début de chaque mois sur le site internet de l'ANSM via le répertoire des signalements <sup>[15]</sup>. Le déclarant peut ainsi savoir lorsque le dossier est clos, et obtenir des informations concernant les éventuelles mesures prises par le fabricant et/ou l'ANSM. Ce répertoire contient tous les signalements de matériovigilance enregistrés à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2010.

De plus l'Agence transmet des informations et des alertes descendantes qui peuvent être :

- une décision prise par le directeur général de l'ANSM,
- une action (mesure corrective ou rappel) concernant le DM d'un fabricant,
- des informations-recommandations concernant une catégorie de DM ou un DM en particulier,
- des actions prises par un fabricant suite à un incident ou risque d'incident grave dont il informe l'ANSM a posteriori,
- des points d'information sur un sujet précis, des communiqués de presse...

Pour recevoir ces alertes, rapports, recommandations, communiqués de presse, lettres aux prescripteurs ... diffusées par l'Agence, il existe une liste de diffusion à laquelle il suffit de s'abonner en renseignant une adresse électronique sur laquelle seront envoyés les messages ainsi que le type d'informations souhaitées.

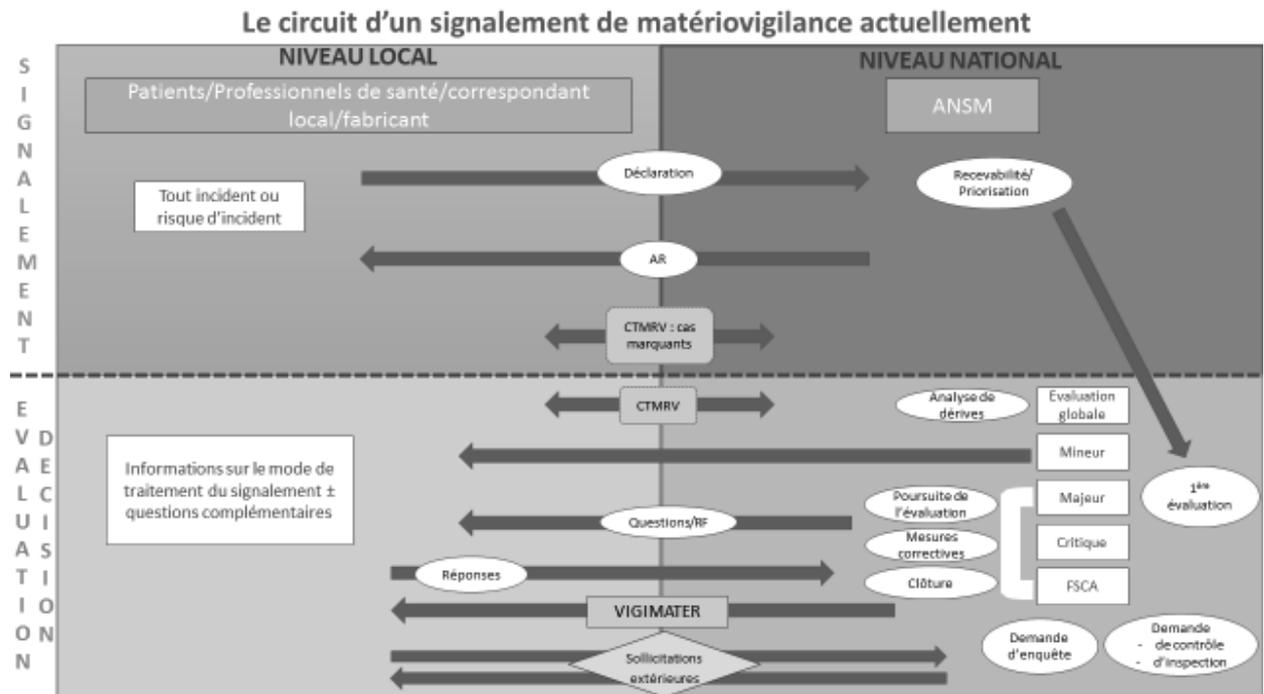


Figure 5 : Schéma général du circuit d'un signalement de matériovigilance à l'ANSM actuellement

Le système actuel de matériovigilance ne dispose pas d'échelon régional, c'est pourquoi, dans le but d'améliorer l'animation du réseau de matériovigilance et donc de favoriser la remontée des signalements et la transmission d'information, l'ANSM a décidé de créer un Comité Technique de Matériovigilance et de Réactovigilance (CTMRV) le 31 juillet 2013 pour une durée de six ans. Il est composé de 24 membres nommés pour trois ans renouvelables une fois. Ces 24 membres sont soit des CLMV soit des CLRV des différents CHU. Il y a un correspondant par région sauf en région parisienne où ils sont deux. Ils sont considérés comme les représentants régionaux pour le Comité Technique. Les CLMV et CLRV des CHU ont été choisis en fonction de leurs spécialités et compétences afin de permettre la répartition la plus équilibrée possible entre ingénieurs biomédicaux, pharmaciens, pharmaciens-biologistes, médecins et médecins-biologistes.

Selon la Décision n°2013-315 du Directeur Général de l'ANSM, les missions du CTMRV sont de :

- veiller à la qualité du système de surveillance,
- proposer des enquêtes nationales,
- constituer des réseaux locaux,
- participer à l'information et à la formation des intervenants dans le système de matériovigilance et de réactovigilance,
- proposer les stratégies et priorités pour la surveillance des DM et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV),
- proposer des mesures de prévention,
- participer aux évolutions des méthodes d'évaluation en matério- et réactovigilance,
- participer à la veille scientifique,
- faire remonter les faits marquants survenus dans les régions dans le domaine de la matério- et la réactovigilance.

Le CTMRV se réunit quatre fois par an à l'ANSM. Les séances ne sont pas publiques et les participants sont astreints à la confidentialité.

Le compte-rendu de chaque séance, une fois approuvé par le CTMRV, est mis en ligne sur le site Internet de l'Agence.

## **1.7. Objectif de ce travail**

Les vigilances sont, de manière générale, décriées du fait qu'elles n'empêchent pas la survenue de crises sanitaires comme par exemple le scandale des implants mammaires PIP ou encore le problème des prothèses totales de hanche métal-métal.

Dans le but d'éviter l'apparition de nouvelles crises, notamment dans le domaine des dispositifs médicaux et la matériovigilance, l'ANSM souhaite devenir pro-active et trouver des outils permettant d'améliorer la surveillance des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché et plus particulièrement l'exhaustivité, la qualité des déclarations mais également des outils permettant de renforcer et de confirmer les signaux obtenus avec les incidents remontés à l'Agence.

## 2. Matériel et Méthodes

Ce travail est fondé sur une analyse du processus de matériovigilance français ainsi que sur deux études comparatives. Une première étude a comparé le système de matériovigilance à quatre autres systèmes de vigilance sanitaires français (pharmacovigilance, hémovigilance, biovigilance et réactovigilance). Une deuxième étude a comparé l'organisation de la matériovigilance en France par rapport à quatre processus de matériovigilance étrangers.

L'état des lieux du système actuel de matériovigilance a été réalisé notamment à l'aide des procédures internes de l'ANSM mais également avec la remontée des problèmes rencontrés par les évaluateurs dans leur quotidien ainsi que la satisfaction du système de matériovigilance par les correspondants locaux grâce à une enquête réalisée entre décembre 2013 et janvier 2014. Cet état des lieux a permis de mettre en évidence les points faibles du système et ainsi de trouver des outils pour renforcer, sécuriser et optimiser l'organisation actuelle de cette vigilance.

Ensuite, pour réaliser les deux études comparatives, le matériel utilisé a été :

- Dans un premier temps quatre systèmes de vigilance Français dont la matériovigilance.
- Dans un deuxième temps, trois systèmes de matériovigilance européens incluant le système français et deux systèmes de matériovigilance internationaux.

Les données permettant de comparer la matériovigilance aux autres vigilances françaises ont été obtenues à l'aide du site internet de l'ANSM mais également à l'aide de différents documents et procédures présents au sein de l'Agence.

Il est à noter que la réactovigilance ayant une organisation très proche de la matériovigilance, la comparaison entre ces deux vigilances n'a été faite que sur peu de points.

Pour pouvoir comparer l'organisation de la matériovigilance avec celle d'autres pays européens et internationaux, une recherche bibliographique sur PubMed a été réalisée ainsi qu'un tour d'horizon des sites internet des **Autorités Compétentes** (AC). Enfin, pour obtenir des informations complémentaires non présentes sur Internet, un courrier électronique a été envoyé aux différentes AC.

Seules trois AC (la **HPRA** – Health Product Regulatory Authority - en Irlande, la **FDA** – Food and Drug Administration - aux Etats-Unis et la **TGA** – Therapeutic Goods Administration - en Australie), sur les cinq interrogées par mail, ont répondu. Ces trois Agences ont donc permis de comparer leurs systèmes de matériovigilance avec le système français. La **MHRA** (Medicines and Health products Regulatory Agency - AC Anglaise) n'a pas donné suite à notre courrier électronique mais les

informations déjà connues de l'Agence et celles trouvées sur le site Internet de la MHRA ont permis de l'inclure dans l'analyse comparative également.

La méthodologie de ce travail repose sur l'analyse et la comparaison de différents items qui sont:

- le signalement d'un incident,
- les acteurs du signalement (organisation),
- la déclaration,
- la transmission à l'AC,
- le traitement et l'expertise de l'incident par l'AC,
- le retour d'information vers l'acteur du signalement,
- ainsi que la diffusion d'informations de vigilance.

A chaque point faible du système de matériovigilance Français sera associée une solution issue par exemple, des autres systèmes de vigilance.

Toutes les données recueillies seront enregistrées dans des tableaux Excel :

- Un premier tableau comparant la matériovigilance avec les autres vigilances françaises (tableau 2).
- Un deuxième comparant la matériovigilance en France et à l'étranger (tableau 3).
- Un troisième (tableau 4) mettant en exergue les points faibles du système et les solutions possibles.

Enfin, une synthèse reprenant les points importants de chaque item comparé a été réalisée.

### 3. Résultats

#### 3.1. Les points faibles du système de Matérovigilance français

La description du système de matériovigilance français faite précédemment, met déjà en exergue certains points faibles du processus actuel repris dans le logigramme suivant :

**Tableau 1:** Logigramme du processus de matériovigilance français et ses points faibles à améliorer  
 \*pôle plateforme (PLTF) ANSM; \*\*pôle VIGIL2 ANSM (pôle de toutes les vigilances en dehors du médicament) ;

<u>Etapes</u>	<u>Action</u>	<u>Acteurs</u>	<u>Points faibles</u>
1	Réception d'un signalement (mails, courriers)	AC, Institution, CLMV, fabricants, patients, professionnels de santé, tiers	- Remontée des signalements non exhaustive - Qualité des signalements variable
2	Importation du signalement d'incident	Gestionnaires PLTF*	- Non automatisée
3	Recevabilité, priorisation des incidents	Evaluateurs PLTF*	- Ne peut être automatisée - Qualité des signalements variable
4	Saisie dans la base, attribution et envoi AR	Opérateurs de saisie PLTF*	- Chronophage - Non automatisée - Qualité des signalements variable - Lisibilité, clarté des déclarations - Manque d'information - Recherche de doublons - Erreur d'attribution
5	1 <sup>ère</sup> évaluation	Évaluateurs DP	- Manque d'informations - Perte de temps dans l'évaluation - Chronophage - Retard dans l'analyse des incidents
6	Poursuite de l'analyse	Évaluateurs DP	- Retard dans le traitement des réponses fabricant/déclarant - Retard dans l'analyse des incidents
7	Clôture des incidents	Évaluateurs DP	- Retard dans le traitement des incidents - Manque de transparence - Exhaustivité des coordonnées des CLMV
8	Retour d'information	VIGIL 2**	- Outil « répertoire des signalements » mal connu

La comparaison avec les autres systèmes de vigilance (français et étrangers) devrait permettre de trouver des outils pour améliorer les différents points faibles du système actuel à savoir :

- l'exhaustivité et la qualité des déclarations,
- augmenter l'automatisation de certaines étapes sur la base de données
- permettre d'effectuer une analyse approfondie des incidents dans un temps opportun.

### **3.2. La Matérovigilance et les autres systèmes de vigilance en France**

La finalité de toutes les vigilances sanitaires est identique au niveau national: l'évaluation des données remontées par les réseaux de vigilance pour mettre en évidence des signaux susceptibles d'entraîner, le cas échéant, des mesures de gestion du risque. Cependant, bien que la finalité soit la même, la comparaison de la matériovigilance avec la pharmacovigilance, l'hémovigilance, la biovigilance et la réactovigilance montre des différences dans l'organisation de ces vigilances à différents niveaux (Tableau 2).

Tableau 2: Différents systèmes de vigilance Français sous l'autorité de l'ANSM

Vigilance		Pharmacovigilance	Matérovigilance	Hémovigilance	Biovigilance	Réactovigilance
Date de création		1976	1996	1993	2003	2004
Réglementation		Arrêté du 2 décembre 1976 Règlements européens n°1235/2010 et 1027/2012 Directives européennes 2010/84/UE et 2012/26/UE	Directives européennes 90/385/CE et 93/42/CE Décret n°96-32 du 15 janvier 1996	Loi n°93-35 du 4 janvier 1993 Directive européenne 2002/98/CE	Décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003	Directive européenne 98/79/CE Décret n°2004-108 du 4 février 2004
Champ d'application		Médicaments sous AMM, ATU Médicaments dérivés du sang Médicaments à base de plante Homéopathie Allergènes	Dispositifs médicaux Dispositifs médicaux implantables actifs	Produits sanguins labiles	Organes du corps humain Tissus, Cellules souches hématopoïtiques Produits de thérapie géniques ou cellulaires Produits thérapeutiques annexes, Lait maternel	Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
Organisation		<b>Local:</b> professionnels de santé, fabricants et grand public <b>Régional:</b> <b>31 CRPV</b> <b>National:</b> ANSM <b>Européen:</b> <b>EMA - CHMP</b>	<b>Local:</b> CLMV, professionnels de santé, utilisateurs, tiers, fabricants et grand public <b>National:</b> ANSM	<b>Local:</b> CHV de l'ES et de l'ETS, professionnels de santé <b>Régional:</b> <b>CRH</b> <b>National:</b> ANSM / <b>EFSA</b>	<b>Local:</b> CLB, professionnels de santé <b>Régional:</b> <b>SRA</b> <b>National:</b> ANSM / <b>ABM</b>	<b>Local:</b> CLRV, professionnels de santé <b>National:</b> ANSM
Nombre de produits sur le marché		15 000 (spécialités)	800 000 à 2 000 000	3 200 000	Organes: 5 500, Cellules: 9 500; Tissus: 40 700; Lait: 46 000 L	-
Nombre de déclarations (2014 sauf biovigilance 2013)		46 497	13817 (hors PIP)	EIR: 7 189 EID: 4 986	Organes: 254. Cellules: 112; Tissus 56; Lait: 1; PTA: 31	980
Correspondant Local		Uniquement pour les MDS: pharmacien ou médecin	Professionnel de santé	Médecin ou pharmacien (ES et ETS)	Médecin, pharmacien biologiste ou infirmier	Médecin ou pharmacien
Signalement	Qui	Tout professionnel de santé, patient, associations de patients	Tout professionnel de santé d'un établissement de santé	Tout professionnel de santé constatant ou ayant connaissance d'un EIR, EIGD, IG ou une IPD	Tout professionnel de santé	Tout professionnel de santé d'un ES ou ETS
	Quoi	Tout effet EI	Tout incident ou risque d'incident	ES: EI et IG receveurs EFS: EIG donneur, EI receveur, IG receveur et IPD	Tout incident ou EI	Tout incident ou risque d'incident
	Délai	Sans délai	Incidents graves sans délai	Sans délai et maximum 8 heures	sans délai ou maximum 48h	Sans délai
	A qui	CRPV	CLMV	CHV de l'ES et de l'ETS	CLB	CLRV
	Comment	Téléphone, mail, formulaire de déclaration, informatique	Téléphone, mail, formulaire de déclaration, informatique	Téléphone, mail, fiche d'alerte papier, informatique	Téléphone, mail, fiche de BV, informatique	Téléphone, mail, formulaire de déclaration, informatique
Déclaration	Qui	CRPV	CLMV Tout professionnel de santé (hors ES), fabricant, utilisateurs ou tiers	CHV ES et/ou ETS déclarent FEIR ou FIG Les CHV ETS rédigent FEIGD	CLB	CLRV Tout professionnel de santé (hors ES/ETS), LBM, fabricant
	Quoi	Tout EI	Tout incident ou risque d'incident	EIR / IG / EIGD / IPD	Tout incident ou EI	Tout incident ou risque d'incident
	Delais	EIG sans délai	Incident obligatoire: sans délai Incident facultation: trimestriel	FEIR: 48h (signalés) ou 15j FIG: sans délai (décès) ou 15j FEIG: sans délai (décès) ou 15j	48h si grave ou 15j	Sans délai
	A qui	ANSM	ANSM	ANSM - EFS/CTSA – CRH	ANSM – ABM	ANSM
	Support de déclaration	BNPV	Formulaire Cerfa n°10246*05	FEIR / FIG / FEIGD / FIPD	Fiche de BV	Formulaire de déclaration RV
	Comment	<b>BNPV</b>	Courrier, fax, mail	<b>Logiciel e-fit</b>	Courrier, fax, mail	Courrier, fax, mail
Autre source d'information de vigilance		<b>Periodic Summary Update Report - PSUR</b> <b>Pharmacoépidémiologie</b>	<b>PSR</b> <b>Trend Report</b> <b>NCAR</b>	<b>Epidémiologie</b>	-	<b>PSR</b> <b>Trend Report</b> <b>NCAR</b>

### 3.2.1. Les acteurs

Chaque vigilance possède, a minima, un échelon national (l'ANSM) et un échelon local avec les professionnels de santé et des correspondants locaux (CLMV, CLRV, **Correspondant d'Hémovigilance** (CHV), **Correspondant Local de Biovigilance** (CLB) et les Correspondants de pharmacovigilance pour les MDS uniquement).

Pour la pharmacovigilance et la matériovigilance, les patients et le grand public font également partie de l'échelon local et ils peuvent ainsi déclarer respectivement tout EI et tout incident ou risque d'incident.

La pharmacovigilance a une particularité : il existe un correspondant de pharmacovigilance uniquement pour les MDS.

Trois des vigilances comparées ont en plus de l'échelon national et local, un échelon régional :

- la pharmacovigilance est constituée de 31 **Centres Régionaux de Pharmacovigilance** (CRPV) présents au sein des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU),
- l'hémovigilance possède 26 **Coordonnateurs Régionaux d'Hémovigilance** (CRH) basés dans les **Agences Régionales de Santé** (ARS),
- et en biovigilance il existe, dans le domaine des greffes d'organes, quatre **Services de Régulation et d'Appui** (SRA) qui représentent l'**Agence de la Biomédecine** (ABM) en région. L'ANSM et l'ABM sont complémentaires au niveau national pour la biovigilance. En effet, une des missions de l'ABM est de promouvoir la qualité et la sécurité sanitaire dans le domaine de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaine. A ce titre, elle est destinataire pour information de toutes les déclarations de biovigilance adressées à l'ANSM. Cette répartition des rôles permet de séparer la promotion du don et la surveillance des risques liés à la greffe <sup>[9]</sup>.

L'hémovigilance est la seule vigilance à avoir un réseau régional (animé par le CRH) rattaché à une ARS. Les CRPV sont rattachés aux CHU et pour la biovigilance les SRA dépendent de l'ABM.

En résumé seules la biovigilance (pour les greffes) et l'hémovigilance sont clairement structurées avec un échelon local, un régional et un national.

Les correspondants ou coordonnateurs participent en outre à l'animation des réseaux de vigilance au niveau de leur territoire d'intervention (niveaux local et régional) <sup>[16]</sup>. Le système de pharmacovigilance s'intègre en plus dans une organisation européenne assez développée à travers notamment la participation de l'ANSM au **comité pour l'évaluation des risques en matière de**

**Pharmacovigilance (PRAC)** et l'alimentation de la base de données Eudravigilance de l'**Agence Européenne du Médicament (EMA)** <sup>[14]</sup>.

Les fabricants déclarent les EI liés aux médicaments dans la base européenne et l'ANSM exporte ces incidents s'ils ont eu lieu en France.

Les autres vigilances ont aussi un réseau européen mais beaucoup moins développé. En matériovigilance et réactovigilance par exemple, les autorités compétentes nationales peuvent échanger des informations sur les incidents ou les actions correctives mises en places dans leur pays avec les NCAR mais il n'existe pas d'Agence Européenne pour les dispositifs médicaux ni une base de données sur laquelle les fabricants peuvent déclarer des incidents. Il s'agit uniquement d'un forum entre les AC.

En hémovigilance, les AC se réunissent une fois par an à la Commission Européenne de façon plutôt informelle et un rapport européen d'hémovigilance est rédigé tous les ans.

### 3.2.2. Le signalement

Toutes les vigilances sanitaires se fondent sur la déclaration spontanée d'EI, d'incident ou risque d'incident.

En pratique dans les **établissements de santé (ES)** pour toutes les vigilances (et dans les **établissements de transfusion sanguine [ETS]** pour l'hémovigilance et la réactovigilance), les professionnels de santé signalent les incidents ou EI de façon spontanée aux réseaux de vigilance (CLMV, CLRV, CLB, CRH ou CRPV) qui, après analyse, les déclarent à l'ANSM.

En dehors des ES/ETS, pour la pharmacovigilance, le grand public, les patients et les professionnels de santé libéraux, doivent déclarer au CRPV de leur région si l'incident ne concerne pas un MDS, alors qu'en matériovigilance ils doivent déclarer directement à l'ANSM. En réactovigilance, les professionnels de santé hors ES/ETS doivent également déclarer directement à l'ANSM tout incident ou risque d'incident. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'échelon intermédiaire entre le local et le national.

Les fabricants en réactovigilance et matériovigilance vont également déclarer directement à l'ANSM tout incident ou risque d'incident dont ils ont connaissance alors qu'en pharmacovigilance les fabricants vont déclarer directement à l'EMA tout EIG.

En pharmacovigilance, les médecins sont à l'origine de 74 % des signalements aux CRPV et les pharmaciens de 19 %. Les signalements de patients représentent environ 4,5 % des déclarations. Approximativement 62 % des signalements concernent des EIG <sup>[6]</sup>.

En matériovigilance, 54% des déclarations proviennent des ES (médecin, pharmacien, CLMV), 37% des fabricants et 9% sont remontés par les autres acteurs de santé (professionnels de santé hors établissements de santé, particuliers...) [6].

Pour la réactovigilance, la majorité des signalements 63%, provient des opérateurs du marché (fabricants, mandataires ou distributeurs) et 19% des ES.

En hémovigilance, les EIG receveur sont déclarés majoritairement (74%) par les correspondants d'hémovigilance des ES, pour les EIG donneurs ce sont les correspondants des ETS avec 85% des signalements en 2014, pour les incidents graves ce sont les correspondants ETS à 71% et les correspondants ES à 26% [6].

Il existe dans le système de pharmacovigilance d'autres moyens pour obtenir des données de vigilance avec notamment les **Periodic Safety Update Report (PSUR)**, la pharmaco-épidémiologie, et les cas marquants du Comité Technique de PharmacoVigilance. Les PSURs sont des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité recueillies au niveau international par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sur une période donnée. Ces PSUR ont pour finalité d'évaluer, au niveau européen, le rapport bénéfices/risques des médicaments concernés et d'assurer la surveillance du risque de ces médicaments après leur AMM en prenant en compte les nouvelles informations disponibles sur les bénéfices et les risques du produit sur la période du rapport.

Pour la matériovigilance et la réactovigilance, les fabricants ou mandataires, au lieu de faire des déclarations unitaire d'incident, ils peuvent, avec l'accord de l'AC du pays, pour certains types d'incidents faire des déclarations groupées sous forme de PSR ou trend report. De plus en matériovigilance, des PSUR-DM commencent à voir le jour de façon expérimentale mais uniquement en France. Au niveau européen il n'y a pas d'évaluations bénéfices/risques sur les DM comme cela existe avec les médicaments.

En hémovigilance, le logiciel de recueil des EI liés aux PSL permet de faire des études épidémiologiques et ainsi prévenir d'éventuels incidents pour une population donnée.

La pharmacovigilance est la vigilance ayant le moins de spécialités différentes sur le marché ; cependant c'est elle qui récolte le plus de déclaration d'EI car le nombre d'utilisateurs et la quantité de médicaments sur le marché est beaucoup plus élevé que pour les autres vigilances.

### 3.2.3. Analyse et transmission de la déclaration

La transmission des signalements se fait différemment d'une vigilance à l'autre au niveau des intervenants mais également au niveau des supports de déclarations. Pour la pharmacovigilance et l'hémovigilance il existe des logiciels pour transmettre les événements à l'ANSM, appelés respectivement **Banque Nationale de Pharmacovigilance** (BNPV) et e-fit®. Seul le CRPV a accès à la BNPV alors que pour l'hémovigilance, le CHV et le CRH ont en général accès au logiciel e-fit pour déclarer un incident. Si le CHV n'a pas accès au logiciel e-fit, il transmet son incident ou EI au CRH qui le rentrera dans la base de données.

Le CRPV avant d'enregistrer un EI dans la BNPV, fait une première analyse clinique et pharmacologique et calcule un score d'imputabilité c'est-à-dire le lien de causalité entre l'EI et le médicament en regardant la chronologie, la sémiologie et la bibliographie existante sur l'EI décrit.

Le CHV et/ou le CRH évaluent également l'imputabilité mais aussi la gravité de l'incident.

En matériovigilance, réactovigilance et biovigilance, ce sont des supports papiers (fiches de déclaration) qui sont transmises par courrier postal, fax ou courrier électronique.

En biovigilance, il y a un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration pour guider le déclarant au moment où il remplit cette fiche. Le déclarant doit évaluer l'imputabilité et l'intensité de l'EI ainsi que la criticité.

En matériovigilance et réactovigilance, le déclarant n'a pas à calculer la gravité ni l'imputabilité de son incident, il doit juste décrire ce qu'il s'est passé, avec quel DM, les conséquences et mesures conservatoires prises. Pour la matériovigilance, il doit en plus déterminer à l'aide de l'arbre décisionnel au dos de la fiche Cerfa si l'incident est à transmettre à l'ANSM.

En pharmacovigilance via la base de données européenne appelée Eudravigilance, l'ANSM, en plus de récupérer les EI envoyés par les fabricants, transmet à l'EMA tous ses EI. Cette base de données européenne est le point de collecte unique de tous les effets indésirables graves provenant des AC nationales ou des titulaires d'AMM en Europe<sup>[14]</sup>.

Pour la matériovigilance et la réactovigilance, il existe une base de données européenne appelée Eudamed, qui est alimentée par les AC de l'UE. Chaque AC peut transmettre des informations aux autres AC en rédigeant des **Rapports d'Autorité Compétente nationale** (NCAR) et ce sont ces rapports qui seront enregistrés dans la base. Un NCAR peut être rédigé lors de la mise en place d'une FSCA par un fabricant ou encore quand l'AC a demandé au fabricant de modifier son FSCA.

### 3.2.4. Le retour d'information

Le retour d'information est indispensable à la dynamisation de tout système de vigilance <sup>[48]</sup>.

En réactovigilance tous les déclarants sont informés par courrier dès que leur incident est considéré comme clos.

En matériovigilance seuls les déclarants d'incidents critiques sont informés par courrier de la clôture de leur dossier. Pour les autres incidents, ils peuvent se rendre sur le répertoire des signalements pour connaître l'avancée de l'évaluation. Selon l'enquête de satisfaction, les CLMV souhaitent être informés de la clôture des incidents et qu'il y ait plus de transparence sur le traitement des dossiers par l'ANSM.

En pharmacovigilance, les CRPV peuvent voir l'état d'avancement de l'évaluation de l'incident une fois transmis via la BNPV à l'ANSM.

En hémovigilance une fois la déclaration faite par le CHV ou le CRH (si le CHV n'a pas accès à la base de données e-fit<sup>®</sup>), le correspondant et le coordonnateur peuvent également suivre l'avancée de l'évaluation du dossier et en plus l'évaluateur de l'ANSM pose directement ses questions ou écrit des commentaires via la base e-fit<sup>®</sup> au CHV et/ou au CRH. Les acteurs interagissent en temps réel, ce système permet une bonne communication entre les différents acteurs d'hémovigilance.

Les deux bases de données accessibles à distance permettent aux CRPV et aux CHV/CRH d'apporter des compléments d'information à tout moment et de façon rapide dès qu'ils en sont informés.

Enfin pour être au courant de toutes les informations transmises par l'Agence, il est possible de s'abonner à différentes listes de diffusion pour recevoir par mail par exemple les newsletters de l'ANSM, les décisions de police sanitaire, les actualités de l'Agence, ou encore les retraits de lot ou informations de sécurité sur les produits de santé souhaités.

### 3.2.5. Synthèse des différences entre la matériovigilance et les autres systèmes de vigilance Français

Les outils qui ressortent de la comparaison des différentes vigilances sanitaires gérées à l'ANSM et qui pourraient être développés pour la Matériovigilance sont :

- **La mise en place d'une base de données accessible à distance** pour augmenter la réactivité de l'ANSM dans le traitement des incidents de matériovigilance.
- **La création d'un Extranet** pour pouvoir faire des déclarations en ligne et ainsi faciliter le système de déclaration.
- **La mise en place d'un réseau régional** en s'inspirant de la pharmacovigilance, de l'hémovigilance et de la biovigilance. Ce réseau intermédiaire pourrait être une solution pour renforcer l'animation du réseau de matériovigilance en France et pouvoir sensibiliser les utilisateurs de DM à la déclaration d'incident ou risque d'incident.
- **La réalisation d'études épidémiologiques** comme en pharmacovigilance et en hémovigilance peut être un axe d'amélioration pour augmenter le nombre de signaux en matériovigilance.
- **Le développement d'un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration.** En biovigilance, il existe un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration pour guider le déclarant au moment où il remplit cette fiche.
- **L'évaluation du rapport bénéfice/risque** des dispositifs médicaux comme elle existe déjà pour les médicaments.
- **La création d'une Agence européenne des dispositifs médicaux** pour centraliser les signaux pourrait également être un plus pour une détection plus rapide d'incidents répétitifs.

### 3.3. La Matériovigilance à l'étranger

La matériovigilance a été définie pour la première fois aux Etats-Unis en 1970 avec la Food and Drug Administration Modernization Act (loi américaine) et sa notion de surveillance des DM après leur mise sur le marché <sup>[32]</sup>. En Australie, la notion de matériovigilance est apparue un peu plus tard en 1989 avec la Therapeutic Goods Act <sup>[64]</sup>. En Europe, l'idée de surveiller les DM après leur mise sur le marché n'a vu le jour qu'en 1993 avec les directives européennes.

Tableau 3: Comparaison de l'organisation de la Matéiovigilance dans différents pays européens et internationaux

Autorité compétente	ANSM	HPRA	FDA	MHRA	TGA	
Organisme	Public sous la tutelle du Ministère chargé de la Santé.	Public indépendant	Au sein du Ministère américain de la Santé et des Services Sociaux	Organe exécutif du Ministère de la Santé	Division du Ministère Australien de la Santé et du vieillissement	
Définition incident	Tout évènement ou risque d'évènement mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers.	Tout dysfonctionnement ou toute détérioration sur les caractéristiques et/ou la performance du DM ainsi que toute inadéquation sur l'étiquetage ou la notice d'utilisation qui directement ou indirectement peuvent ou aurait pu conduire au décès d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne ou à une sérieuse détérioration de leur état de santé.	Tout évènement ayant entraîné la mort ou une blessure grave et tout dysfonctionnement (échec d'un DM à satisfaire ses performances attendues ou qui présente des performances autres que celles attendues).	Tout évènement qui cause ou peut causer un effet inattendu ou non voulu mettant en jeu la sécurité d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers (peut être par exemple un mésusage, logiciel défectueux ou problème sur le notice d'utilisation).	Tout évènement ou risque d'évènement entraînant la mort, une blessure grave ou une sérieuse détérioration du patient, de l'utilisateur ou d'un tiers.	
Nombre d'incidents/an	15 000	2 300	> 100 000	14 000	4 000	
Nbre d'incidents/Mhab/an	227	501	314	218	173	
Déclaration	Qui	<b>Obligatoire:</b> CLMV, professionnels de santé, fabricants <b>Volontariat:</b> utilisateurs, tiers, patients, grand public	<b>Obligatoire:</b> fabricants <b>Facultatif:</b> Professionnels de santé et patients encouragés seulement	<b>Obligatoire:</b> fabricant, importateur et ES <b>Facultatif:</b> autres professionnels de santé, patients et autres utilisateurs	Professionnels de santé, patients, grand public, fabricants	<b>Obligatoire:</b> fabricants <b>Volontariat:</b> Professionnels de santé, patients, grand public (utilisateurs)
	Quoi	Tous incidents ou risque d'incidents	Incidents graves Incidents mineurs mais répétitifs (trend)	Incidents graves: décès, blessure grave et tout dysfonctionnement pouvant entrainer un décès ou une blessure grave	Tout type d'incident (grave ou non)	Tout type d'incident ou risque d'incident
	Quand	Sans délai	Sans délai et maximum 2j si problème de santé publique, 10j si décès ou blessure grave et 30j si autre	Si ES: dans les 10j Si importateur: dans les 30j Si fabricant: dans les 30j sauf si problème de santé publique dans les 5j	Sans délai	NC
	Comment	Courrier postal, fax, email	Déclaration en ligne ou courrier postal, fax, email (Medical Device Incident Report)	Déclaration électronique, en ligne, courrier postal ou email (Form FDA 3500A)	Déclaration en ligne (MORE pour les fabricants et Yellow Card pour les autres déclarants) ou courrier postal, fax, email	Déclaration en ligne (MDIR pour les fabricants et Users Medical Device Incident report pour les autres déclarants), courrier postal, fax ou email
	A qui	CLMV ou ANSM + fabricant	HPRA	Fabricant et/ou FDA		Coordinateur qualité (si ES) ou TAG + fabricant
Evaluation de l'incident	Base de données	IRIS	Dino	MAUDE (publique)	AIMS	IRIS et DAEN (publique)
	Nombre d'évaluateurs	≈ 20	≈ 10	25	NC	≈ 10
	Première évaluation	Calcul d'un score de criticité fonction de la gravité, fréquence, probabilité de re-survenue et probabilité de gravité en cas de re-survenue	Calcul d'un score de risque en fonction de la gravité, détectabilité, fréquence, probabilité de survenue et impact sur le marché Irlandais	Code blue et décès	Calcul du risque en fonction de la gravité, probabilité de re-survenue, relation causale du DM, mesures prises pour réduire le risque	Evaluation initiale du risque en fonction de la fréquence et de la sévérité. Les incidents qui nécessitent une investigation approfondie entraînent un signal

### 3.3.1. Définition d'un incident

Pour toutes les Autorités Compétentes (AC) comparées, un incident est un évènement ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort, une blessure grave ou une détérioration importante de l'état de santé du patient, de l'utilisateur ou d'un tiers (Tableau 3).

### 3.3.2. Les acteurs

Aucun pays européen ni international comparé dans le cadre de cette étude ne possède d'échelon autre que l'échelon local et l'échelon national.

L'échelon local est composé de façon générale par les fabricants, les professionnels de santé et les patients et l'échelon national par l'autorité compétente du pays (ANSM en France, HPRA en Irlande, MHRA en Angleterre, FDA aux Etats-Unis ou encore TGA en Australie). Cependant ces deux échelons sont organisés différemment d'un pays à un autre.

Pour l'Irlande par exemple, l'échelon local n'est pas structuré. Il n'existe pas de correspondant de matériovigilance dans les ES alors qu'on en retrouve en France (CLMV), en Angleterre (Medical Device Liaison Officer), aux Etats-Unis (Medical Device Reporting contact person) ou encore en Australie (responsable qualité ou coordonnateur des risques de l'ES).

Autre point de divergence d'un pays à un autre, concernant les acteurs: dans certains pays les déclarants ont obligation de déclarer alors que dans d'autres pays, les déclarations d'incidents se font uniquement sur la base du volontariat.

En effet, en Irlande et en Australie, seuls les fabricants ou fournisseurs ont obligation de déclarer un incident lié à un DM. Pour d'autres (France et Angleterre), fabricants et professionnels de santé ont l'obligation de déclarer à l'AC. Aux Etats-Unis seuls les professionnels de santé ne travaillant pas dans un cabinet médical ont cette obligation.

### 3.3.3. La déclaration

En France et en Australie la déclaration d'un incident doit être faite dès qu'un DM est suspecté d'être à l'origine de l'incident, il ne faut pas attendre d'être sûr que le DM soit incriminé pour déclarer. Ainsi, tout type d'incident est à transmettre à l'AC nationale.

En Irlande, seuls les incidents graves et ceux répétitifs sont à transmettre à l'HPRA. Quand plusieurs incidents similaires se produisent, que des tendances apparaissent, il faut le déclarer à l'HPRA car ils peuvent être des indicateurs de potentiels futurs problèmes ou peuvent mettre en évidence un système d'assurance qualité inadéquat.

Les incidents mineurs ou les écarts qui n'ont pas à être déclarés au système de vigilance Irlandais, doivent quand même être enregistrés par le fabricant, le distributeur et/ou l'utilisateur pour permettre une analyse des tendances (trend analysis).

Aux Etats-Unis c'est encore différent. Seuls les incidents graves (décès et blessure grave) sont à transmettre à la FDA, un DM défectueux peut être déclaré à la FDA mais sur la base du volontariat, il n'y a aucune obligation à le faire.

Autres particularités des Etats-Unis : les ES ont obligation de déclarer à la FDA uniquement les incidents ayant entraîné la mort. Ceux à l'origine d'une blessure grave sur un patient ou un utilisateur sont à transmettre uniquement au fabricant. Cependant, les ES doivent transmettre à la FDA de façon annuelle un résumé de tous les incidents déclarés ayant entraîné la mort ou une blessure grave chez un patient (du 1er janvier au 31 décembre de l'année).

De plus, au moment de compléter la fiche de déclaration, le déclarant (ES ou importateur) doit utiliser des codes pour décrire l'incident. Il existe des codes pour décrire l'état du patient et des codes pour décrire le problème avec le DM <sup>[31]</sup>. Ces codes permettent de faciliter l'enregistrement dans la base de données MAUDE.

Le support de déclaration est un autre point divergeant d'un pays à un autre. Mis à part la France, tous les pays utilisent un système de déclaration en ligne accessible sur le site internet de l'AC, en plus de la possibilité de transmettre un incident par courrier postal, électronique ou fax.

Il existe en Irlande, en Angleterre, en Australie et aux Etats-Unis un support de déclaration différent si le déclarant est le fabricant, un professionnel de santé ou encore un patient.

Par exemple en Australie, les fabricants ou leur mandataire doivent compléter un formulaire en ligne dans le Medical Device Incident Reporting (MDIR) système pour soumettre un rapport initial, de suivi

ou final. Le système MDIR a été amélioré pour permettre aux fabricants et aux mandataires de surveiller et de suivre les déclarations de matériovigilance. Ils ont accès sur le système MDIR aux anciennes déclarations transmises à la TGA. Ce système est accessible à partir du site internet de la TGA à l'aide d'identifiant et d'un mot de passe.

En Angleterre, pour être sûre d'obtenir les informations utiles pour l'évaluation d'incident lié à certains types de DM, la MHRA a mis en place des fiches de déclaration spécifiques pour:

- les implants mammaires avec une version pour les chirurgiens et une pour le public,
- les implants cochléaires
- les prothèses de genoux ou de hanche
- les pacemakers ou défibrillateurs implantables
- les DMDIV
- les prothèses externes de membres
- les dispositifs d'orthèses
- les fauteuils roulants et équipement associés

De plus, il existe pour les fabricants des guides <sup>[50]</sup> (neuf au mois de mars 2015) pour déclarer des incidents ayant lieu avec des DM spécifiques (Implants mammaires, valves cardiaques, cathéters d'ablation cardiaque, stents coronaires, filtres veine cave inférieure, lentilles intra-oculaires, neurostimulateurs...). Ces guides permettent au fabricant pour ces neuf types de DM de savoir comment déclarer les incidents impliquant le DM soit en faisant une déclaration individuelle, soit en faisant un Periodic Summary Report – PSR ou encore un trend report. Ces différents types de signalement se font en fonction de la typologie de l'incident.

En Australie ce sont les opérateurs du marché (fabricant ou fournisseur) qui déclarent le plus d'incident à la TGA (80%) <sup>[52]</sup> contrairement à la France où ce sont les ES qui déclarent le plus (54% vs 37% pour les fabricants <sup>[6]</sup>). Ceci s'explique par le fait qu'en Australie seuls les fabricants, leur mandataire ou les fournisseurs ont obligation de déclarer alors qu'en France, fabricants et professionnels de santé ont obligation de déclarer tout incident associé à un DM.

Pour les Etats-Unis, afin de faciliter la déclaration par le grand public, une application appelée MedWatch permet de déclarer un incident directement à partir d'un téléphone portable ou d'une tablette.

De plus, depuis février 2002, la FDA a mis en place un programme de déclaration d'incidents de matériovigilance appelé **Medical product Safety Network** (MedSun) pour améliorer ses relations

avec les établissements de santé et ainsi pouvoir détecter rapidement et encourager la déclaration d'incidents graves de matériovigilance évités de justesse (close-calls events) pour devenir plus proactive et être prévenue des incidents avant un décès ou une blessure grave. Avec ce système la FDA peut réagir rapidement à un potentiel problème et identifier la cause, les facteurs de risque et l'ampleur d'un nouveau risque. Ce programme permet également de faire un retour réaliste aux professionnels de santé.

La FDA a développé le programme MedSun suite à l'obligation des établissements de santé de déclarer tout incident ayant entraîné la mort ou une blessure grave et devant le manque de ressources de la FDA pour former tous les établissements (>40 000). Ainsi un échantillon de représentants bien entraînés et formés à la matériovigilance a été défini. Trois cent cinquante établissements font partie de ce réseau. Dans chaque établissement, deux représentants MedSun sont désignés pour transmettre les incidents de matériovigilance à la FDA via un logiciel spécifique. Ces deux représentants sont soit un coordonnateur des risques soit un ingénieur biomédical voire un responsable qualité ou de la sécurité des patients. Différents outils ont été développés pour faire des retours aux établissements de santé : une newsletter mensuelle est envoyée aux représentants MedSun des établissements, des conférences téléphoniques avec des ingénieurs biomédicaux, des conférences annuelles sur deux jours avec les représentants MedSun ou encore des échanges sur la sécurité des DM pour définir des fiches de bon usage des DM. Les représentants MedSun de chaque établissement ont pour mission de former les professionnels de santé à la déclaration grâce à des supports vidéo et différentes présentations afin d'améliorer le nombre de déclarations mais surtout la qualité de la déclaration.

Comme ce réseau fonctionnait bien des sous-réseaux ont été mis en place pour surveiller certains produits dits à haut risque de plus près et obtenir des informations en temps réel. Un sous-réseau, LabNet, surveille de près les DMDIV, un autre les incidents liés aux produits composés de tissus et cellules humaines, un troisième, HeartNet, sur les DM d'électrophysiologie (Pace Maker, Défibrillateurs Cardiaque Implantables, Cathéters d'ablation cardiaque...), KidNet, pour collecter toutes les données d'incidents de DM dans les unités de soins intensifs de pédiatrie et de néonatalogie et HomeNet pour les DM utilisés en HAD.

De son côté, la TGA a débuté en 2014, une phase pilote appelée "IRIS inSite" <sup>[63]</sup> comparable au programme MedSun Américain, pour étudier de quelle manière communiquer directement avec les professionnels de santé dans les ES pour améliorer la qualité et la quantité de déclaration d'incident lié à un DM.

Deux hôpitaux participent à cette phase pilote (l'hôpital de Canberra et le National Capital Private Hospital), qui cherche à limiter les barrières pour déclarer un incident, améliorer la sensibilisation des professionnels de santé au système de déclaration d'un incident lié à un DM et renforcer les liens entre les hôpitaux pilotes et la TGA.

Les déclarations transmises par IRIS inSite sont analysées pour identifier un potentiel problème sanitaire émergeant pour approfondir l'investigation.

Pour être la plus effective possible dans la recherche de signal sanitaire, la TGA s'appuie sur un volume suffisant de données de bonne qualité. La plupart des données de bonne qualité transmises à la TGA proviennent des incidents déclarés par les professionnels de santé directement à la TGA. Ce projet pilote a pour but de promouvoir cette voie.

Des projets similaires aux Etats-Unis (MedSun) et au Canada ont démontré que lorsque l'AC établit des liens directement avec les ES, la quantité et la qualité des déclarations transmises à l'AC sont augmentées.

La TGA travaille en étroite collaboration avec les deux hôpitaux pilotes, pour la réalisation de sessions d'éducation dans les services clés et la sensibilisation pour savoir quoi et comment déclarer. A la fin 2014, une vingtaine de sessions ont été réalisées.

Les messages clés transmis aux professionnels de santé sont:

- qu'est-ce qu'un DM, qu'est-ce qu'un incident et comment le déclarer (Recognise) ?
- garder le DM incriminé et son emballage (Retain),
- et pas besoin d'être certain mais juste suspicieux sur le lien entre l'incident et le DM (Report).

Les barrières actuelles à la déclaration en Australie sont:

- un manque de sensibilisation des professionnels de santé qui peuvent déclarer des incidents de matériovigilance à la TGA et un manque de compréhension sur l'importance et l'impact de ces déclarations
- une incertitude sur ce qui doit être déclaré et comment le déclarer
- un système administratif déjà lourd avec notamment le système de management interne des incidents, les associations de professionnels et les registres

Le but du projet IRIS inSite est de limiter ces différents freins à la déclaration.

Les participants aux sessions d'éducation ont l'opportunité de discuter avec des représentants de la TGA et de la direction de l'hôpital sur la déclaration, leurs points de vue et moyens pour diminuer ces barrières.

De son côté, la HPRA (autorité Irlandaise) qui pour le moment n'a pas de structure de correspondants clairement défini, a pour mission prioritaire en 2015 de développer un réseau de correspondants locaux de matériovigilance dans les hôpitaux irlandais.

#### 3.3.4. Réception et traitement de l'incident

Au sein du CDRH (**Center for Devices and Radiological Health**), service à la FDA qui gère, entre autre, le marché des dispositifs médicaux aux Etats-Unis c'est l'**Office of Surveillance and Biometrics** (OSB) qui supervise la sécurité et l'efficacité des DM une fois mis sur le marché américain. L'OSB fournit également l'expertise statistique et épidémiologique dans les décisions d'approbation de marché faites par le CDRH.

A réception d'un rapport (MDR), la FDA envoie un accusé de réception au déclarant sur lequel est renseigné le numéro d'identification de l'incident (Core ID), puis l'incident sera rentré dans la base de données MAUDE automatiquement en cas de déclaration électronique (eMDR) ou par un prestataire de saisie si le rapport est transmis en format papier.

Les incidents une fois enregistrés, vont être analysés par des ingénieurs, des professionnels de santé et des scientifiques. Il y a, à la FDA, environ 25 évaluateurs qui ont chacun un territoire de compétences défini et ils sont responsables des incidents de leur domaine. Les déclarations de décès, ceux entrant dans la définition de « Code Blue » ou encore les déclarations volontaires sont lues individuellement.

Différentes techniques d'analyses sont utilisées pour déterminer le motif de déclaration (la typologie) et également aider au triage des rapports qui sont soit incomplets et inutilisables soit pour lesquels la FDA a déjà pris des mesures. De plus, les évaluateurs se fient aussi à leurs propres expériences et connaissances du DM en évaluant les cas déclarés.

Lors de l'analyse, la FDA peut être amenée à demander des informations supplémentaires sur l'incident, mener une investigation sur l'évènement, aller inspecter le fabricant, l'importateur ou l'établissement de santé, contacter le fabricant pour un rappel ou encore faire une alerte sanitaire ou une information de sécurité.

Les rapports signalés « Code Blue » permettent d'identifier les déclarations hautement prioritaires. Pour les déclarations électronique par eMDR, les déclarations « Code Blue » sont signalées par le système en fonction du code attribué au patient et au DM dans le rapport. Les déclarations qui arrivent sans code sont redirigées vers le prestataire de saisie des données qui code les déclarations et le cas échéant, il signale manuellement qu'il s'agit d'un « Code Blue ».

Les incidents qui sont codés « Code Blue » sont des incidents à l'origine de :

- Plusieurs décès ou blessures,
- Morts fœtale, néonatale ou pédiatrique
- Réaction allergique entraînant le décès
- Brûlures de troisièmes degrés (chimiques, électriques ou thermiques)
- Electrocutation
- Explosion
- Feu
- Perte de sang excessive entraînant la mort
- Saignement intracrânien résultant au décès dû à une coagulation trop importante.

Cette liste n'est pas exhaustive. Le prestataire peut juger utile de marquer « Code Blue » un rapport grave, inhabituel. L'évaluation des déclarations « Code blue » à temps minimise le nombre d'incident similaire avec le DM et donc la possible perte de quelqu'un.

Le CDRH, peut également s'appuyer sur un réseau d'experts externes formés de cliniciens et d'ingénieurs pour obtenir rapidement une expertise médicale ou scientifique afin de compléter les compétences et connaissances existantes au CDRH. Ce réseau permet d'élargir l'information avec le point de vue des experts mais en aucun cas il sert à fournir des opinions ou des conseils de politique extérieure.

En Australie, à réception d'une déclaration d'incident, la TGA va contrôler la qualité de la déclaration en regardant notamment la présence de toutes les informations nécessaires. Si des informations essentielles sont manquantes, elle contacte le déclarant pour avoir des informations supplémentaires. Ensuite l'incident sera enregistré dans la base de données IRIS et un numéro d'identification lui sera attribué (Device Incident Report number).

Ensuite une évaluation initiale va être réalisée pour déterminer la sévérité et la fréquence de l'incident et ainsi classer l'incident en fonction de son risque. Cette étape permet de déterminer si une évaluation plus approfondie est nécessaire. Les incidents qui demandent une évaluation plus poussée forment un signal.

Si l'incident ne forme pas un signal c'est-à-dire que l'incident est isolé et n'a pas entraîné de blessure ou d'effet délétère il ne sera pas investigué par la TGA. Elle l'enregistre pour pouvoir faire des analyses de tendances (le fournisseur aussi fait des analyses de tendance).

Si un signal est détecté lors de l'évaluation initiale, la TGA identifie la typologie de l'incident. Les incidents qui entraînent le plus souvent un signal sont : les incidents graves (entraînant la mort ou une blessure grave), les incidents inhabituels ou ceux avec une fréquence élevée inhabituelle.

L'évaluation d'un signal consiste à déterminer la nature, l'ampleur, l'importance sur la santé et l'impact du signal sur le rapport bénéfice/risque du dispositif. Cette évaluation peut inclure :

- Des tests sur le dispositif
- Un entretien avec le fournisseur et le fabricant
- La consultation des comités consultatifs d'experts et des autres autorités compétentes
- La demande d'information complémentaire auprès du déclarant

Pendant qu'un signal est investigué, la TGA peut émettre une communication de surveillance pour informer du potentiel problème de sécurité et encourager à la déclaration.

Si l'imputabilité du DM a été démontrée la TGA peut demander à examiner le DM en question. Les utilisateurs après avoir fait une déclaration dans IRIS doivent attendre qu'un représentant de la TGA les contacts pour leur demander d'envoyer le dispositif soit à l'autorité compétente soit au fabricant/mandataire.

La TGA peut examiner ou inspecter visuellement tous les DM et accepte les DM contaminés.

Tous les incidents qui se produisent au Royaume-Unis et qui sont transmis à la MHRA via une déclaration en ligne ou par courrier, mail ou fax, arrivent au Centre des incidents indésirables (AIC - **Adverse Incident Centre**) de l'Agence.

Ils sont alors enregistrés dans leur base de données : AITS (**Adverse Incident Tracking System database**).

L'AIC assure le transfert complet, précis et rapide de toutes les déclarations d'incidents dans la base de données électronique.

Lorsque l'enregistrement de la déclaration est terminé, le rapport d'incident est immédiatement disponible/accessible aux spécialistes des dispositifs médicaux travaillant à la direction Dispositif, technologie et sécurité de la MHRA.

En général les incidents déclarés sont enregistrés dans la base de données dans la journée ou les deux jours suivant la réception de l'incident.

Une fois l'incident enregistré, une évaluation initiale de la gestion du risque est réalisée : il s'agit de l'étape dite de pré-triage. La MHRA procède à une analyse fondée sur les risques pour prioriser et mener des enquêtes. Lors de cette étape une évaluation du risque est réalisée.

Les incidents mineurs (none ou anxiety) ne demandent pas d'enquête supplémentaire et seront analysés de façon statistique avec l'ensemble des incidents similaires (trending).

Pour les incidents à haut risque entraînant la mort, des blessures graves ou un problème de santé publique une recherche d'incidents connus et de doublons est effectuée dans la base de données.

Pour les incidents les plus graves (mort, blessure sévère) cette étape peut être réalisée en quelques heures.

Chaque évaluation du risque est faite par un spécialiste du dispositif médical en utilisant un outil d'évaluation des risques spécialement conçu pour mesurer les conséquences de l'incident, en particulier pour la sécurité de la population restante de patient, les personnels de santé et les tiers utilisant ce type de DM.

Cette évaluation prend en compte :

- la sévérité de l'incident ou potentiel incident causé
- la probabilité de re-survenue de l'incident
- la relation causale avec le DM
- les mesures prises pour réduire le risque
- les conditions en matière de sécurité, de performance de cette technologie
- l'exhaustivité des informations sur laquelle est fondée l'évaluation

C'est cette première évaluation qui détermine le niveau initial de l'enquête de l'incident conduit par la MHRA.

En fonction de l'évaluation du risque, le type d'investigation sera différent.

Les différents degrés d'investigations sont : urgent-in depth, in depth, standard, information and others

Pour l'Irlande, quand l'HPRA reçoit un nouvel incident de matériovigilance, il va être validé, enregistré dans leur base de données appelée DINO et attribué à une personne responsable du type de DM incriminé. Cette dernière va effectuer une première analyse en mesurant le risque associé à l'incident en calculant un score de risque en fonction de la sévérité des blessures, de la détectabilité de l'incident, du type d'incident et de son impact sur le marché Irlandais. La suite de l'investigation dépend de ce score de gravité. Cette investigation peut être de niveau I à IV (I si score faible donc le risque très faible et IV si score élevé pour les risques graves de santé publique notamment).

### 3.3.5. Retour d'information

Aux Etats-Unis, une version publique des déclarations d'incidents est disponible pour tout le monde sur une base de données appelée MAUDE-Manufacturer and user facility Device Experience, base de données qui regroupe tous les incidents de matériovigilance déclarés à la FDA par les établissements de santé (depuis 1991), les importateurs (1993) et les fabricants (1996). Elle est mise à jour tous les 6 du mois. En ce qui concerne les rappels de lots ou les informations de sécurité, la FDA a également une base de données pour les rappels de produits.

Les utilisateurs peuvent s'inscrire à une mailing-list pour recevoir toutes les informations de sécurité ou de rappel en temps réel sur les DM.

En cas de rappel le fabricant prévient tous les utilisateurs du DM et notifie la FDA.

La TGA, à la fin de chaque évaluation, informe le déclarant et le fournisseur des résultats de l'investigation. En fonction des résultats de l'enquête sur le signal, la TGA peut prendre différentes actions :

- Changer les conditions d'enregistrement du DM
- Suspendre ou annuler son autorisation de mise sur le marché australien
- Demander une action corrective rapide au fournisseur/fabricant telles que modification de l'étiquetage ou rappel de produit
- Communiquer une information aux professionnels de santé, utilisateurs et industriels

La TGA échange des informations sur les incidents significatifs également avec les autres autorités compétentes.

Il existe depuis 2013 une publication bimensuelle appelée Medical Device Safety Up-Date sur le site internet de la TGA destinée aux professionnels de santé. Elle comporte des informations pratiques et des conseils sur la sécurité des DM. Pour pouvoir recevoir cette publication il faut s'inscrire sur la mailing-list via le site internet de la TGA.

L'évaluateur de la TGA travaille avec le fabricant et le déclarant (si différent) pour résoudre le problème. Les résultats finaux peuvent aboutir à : une publication d'une alerte de sécurité ou un article dans le Medical Device Safety Up date et/ou sur le site internet de la TGA, une amélioration du dispositif, une modification de le fiche d'instruction, des tests de conformité, l'éducation des utilisateurs, rappel ou encore retrait de lot ou de commercialisation.

La TGA utilise un système appelé Early Warning System pour informer sur la sécurité des médicaments et des DM quand elle a découvert un problème grâce à son système de vigilance.

Deux types de communications peuvent être utilisés dans ce système :

- les Monitoring Communications qui sont des informations sur un potentiel problème non entièrement investigué par la TGA et cette dernière encourage à déclarer ce type de problème pour essayer d'obtenir plus d'information et de le résoudre.
- les Alertes communications, sont diffusées une fois qu'un problème de sécurité a été investigué. L'alerte contient plus d'informations sur l'incident et donne des conseils sur les actions à tenir par les professionnels de santé et les consommateurs.

La HPRA, elle aussi, envoie des informations de sécurité et/ou de qualité sur les DM. Les problèmes couverts par ces notices vont du défaut qualité au rappel de produit, à des informations mises à jour sur le bon usage des DM. La majorité de ces informations sont destinées aux professionnels de santé qu'ils soient dans un établissement de santé ou en ville. Certaines notices de sécurité sont à destination des utilisateurs (patients ou soignants).

Par exemple la HPRA peut publier des informations de sécurité pour:

- mettre en évidence un problème de santé publique grave ou tout autre problème de sécurité important
- mettre en évidence un problème qui a déjà été communiquée par un fabricant via une FSN mais pour laquelle le fabricant a informé l'HPRA qu'il a des difficultés pour joindre tous ses clients ou pour obtenir tous les retours.
- mettre en évidence un problème quand le fabricant ou le distributeur n'existent plus.
- communiquer sur les analyses de tendances que la HPRA a noté avec des produits particuliers.
- communiquer sur les problèmes de sécurité que la HPRA a remarqué dans le suivi des questions sur la vigilance (exemples : questions sur la traçabilité, la gestion des équipements)

Pour recevoir ces informations par mail, il suffit d'envoyer un email à l'adresse suivante: [devicesafety@hpra.ie](mailto:devicesafety@hpra.ie)

La personne qui reçoit une information de sécurité (FSN, HPRA safety notice) doit s'assurer que toutes les personnes concernées par l'information au sein de l'établissement sont averties. Elle doit également s'assurer que le message est bien pris en compte, que le risque a été évalué et les actions recommandées ont été suivies.

### 3.3.6. Synthèse des outils qui pourraient être développés en France

Les outils qui ressortent de l'étude des différents systèmes de matériovigilance étrangers et qui pourraient être développés en France pour améliorer et renforcer la matériovigilance Française sont :

- **La mise en place de la déclaration électronique ou télédéclaration.**
- **La création d'une application mobile** pour inciter le grand public à déclarer davantage et de façon plus simple les incidents liés à un DM comme l'application MedWatch mobile app aux Etats-Unis.
- **Un accès public à la base de données des incidents de matériovigilance déclarés à l'AC** comme cela existe aux Etats-Unis et en Australie avec respectivement la base de données MAUDE et IRIS
- **La création de supports de déclaration différents si le déclarant est le fabricant, un professionnel de santé ou encore un patient.**
- **La mise en place de fiches de déclaration spécifiques** comme fait en Angleterre. **De plus, il existe pour les fabricants des guides (neuf)** pour déclarer des incidents ayant lieu avec des DM spécifiques.
- **Créer un réseau pour renforcer les liens entre les professionnels de santé dans les ES et l'ANSM** comme en Australie avec le projet InSite et aux Etats-Unis avec le projet MedSun.
- **Développer l'expertise statistique et épidémiologique** sur les DM comme cela est fait à la FDA

Tableau 4: Synthèse des solutions issues des autres systèmes de vigilance pouvant améliorer la matériovigilance française

Étapes du processus	Points faibles	Solutions possibles	
		Autres vigilances françaises	Systèmes de matériovigilance étrangers
Réception d'un signalement	Remontée des signalements non exhaustive	Création d'un Extranet pour pouvoir faire des déclarations en ligne Mise en place d'un réseau régional pour aider à sensibiliser les déclarants sur quoi et comment déclarer	Mise en place d'une déclaration électronique ou télédéclaration Création d'une application mobile pour inciter le grand public à déclarer davantage et de façon plus simple.
	Qualité des signalements variable	Mise en place d'un réseau régional pour sensibiliser les déclarants sur comment déclarer Développement d'un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration	Créer un réseau pour renforcer les liens entre les professionnels de santé dans les ES et l'ANSM Création de supports de déclaration différents si le déclarant est le fabricant, un professionnel de santé ou encore un patient Mise en place de fiches de déclaration spécifiques pour certains DM (à risques)
Importation du signalement	Non automatisée	Création d'un Extranet Mise en place d'une base de données accessible à distance permettant au réseau régional de transmettre les incidents directement via la base	Mise en place de la déclaration électronique ou télédéclaration avec importation directe dans la base de données
Recevabilité, priorisation des incidents	Ne peut être automatisée	-	Codage des typologies d'incidents pour faciliter la priorisation
	Qualité des signalements variable	Mise en place d'un réseau régional avec pour mission la sensibilisation aux déclarations de matériovigilance Développement d'un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration	Mise en place de fiches de déclaration spécifiques pour certains DM notamment ceux à risque / Création de supports de déclaration différents si le déclarant est le fabricant, un PS ou un patient
Saisie dans la base, attribution et envoi AR	Chronophage	Mise en place d'une base de données accessible à distance permettant au réseau régional de transmettre les incidents directement via la base	Mise en place d'une déclaration électronique ou télédéclaration avec implémentation directe dans la base de données
	Non automatisée	Idem	Idem
	Qualité des signalements variable	Mise en place d'un réseau régional avec pour mission la sensibilisation aux déclarations de matériovigilance Développement d'un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration	Mise en place de fiches de déclaration spécifiques Création d'un réseau pour renforcer les liens entre les professionnels de santé dans les ES et l'ANSM
	Lisibilité, clarté des déclarations	Création d'un Extranet pour pouvoir faire des déclarations en ligne Développement d'un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration	Idem
	Manque d'information	Développement d'un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration Mise en place d'un réseau régional avec pour mission la demande d'informations complémentaires au déclarant	Idem
	Recherche de doublons	-	-
	Erreur d'attribution	-	-
Première évaluation	Manque d'informations	Développement d'un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration Mise en place d'un réseau régional avec pour missions: demande d'informations complémentaires au déclarant et traitement de la réponse dans la base de données	Mise en place de fiches de déclaration spécifiques comme fait en Angleterre et des guides pour les fabricants pour déclarer des incidents ayant lieu avec des DM spécifiques
	Perte de temps dans l'évaluation	Mise en place d'un réseau régional pour dégager du temps aux évaluateurs vigilance avec pour mission par exemple le traitement des incidents priorités "mineurs"	
	Chronophage	Idem	Codage des typologies d'incidents pour faciliter la première analyse
	Retard dans l'analyse des incidents	Idem + Développer les évaluations globales d'incidents	Idem
Poursuite de l'analyse	Retard dans le traitement des réponses fabricant/déclarant	Mise en place d'un réseau régional pour dégager du temps aux évaluateurs vigilance avec pour mission par exemple le traitement des incidents priorités "mineurs"	-
	Retard dans l'analyse des incidents	Création d'une Agence européenne des DM pour centraliser les signaux pourrait également être un plus pour une détection plus rapide d'incidents répétitifs.	-
Clôture des incidents	Retard dans le traitement des incidents	Mise en place d'une base de données accessible à distance (ANSM pourrait être aidée par réseau régional qui envoie courrier de clôture)	-
	Manque de transparence	Evaluation du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux	Développer l'expertise statistique et épidémiologique sur les DM Mettre en place un accès public à la base de données des incidents de matériovigilance déclarés à l'AC
	Exhaustivité des coordonnées CLMV	Mise en place d'un réseau régional permettant mise à jour du listing des CLMV de la région	Créer un réseau pour renforcer les liens entre les professionnels de santé dans les ES et l'ANSM
Retour d'information	Outil « répertoire des signalements » mal connu	Mise en place d'un échelon régional pour sensibiliser les déclarants au circuit d'un signalement de matériovigilance	Mise en place d'un accès public à la base de données des incidents de matériovigilance déclarés à l'AC

## **4. Discussion**

### **4.1. Analyse du processus de matériovigilance Français**

Comme le montre le tableau 1, la description du processus de matériovigilance français laisse apparaître différents points faibles dès le signalement d'un incident et jusqu'à sa clôture.

Bien évidemment le système de matériovigilance français a aussi des points forts, c'est d'ailleurs l'un des systèmes le plus développé et efficace au niveau européen. Par exemple l'ANSM ne souhaite pas recevoir uniquement des incidents graves, elle s'intéresse également aux autres incidents dits à déclaration facultative, elle s'investit dans l'évaluation de ces incidents, ne laisse pas les industriels le faire à sa place, elle développe des systèmes d'analyse globale des incidents, elle est constituée d'évaluateurs experts sur des territoires de compétences bien définis ou encore dispose d'un réseau au niveau local relativement développé avec les CLMV.

#### **4.1.1. Le réseau de Matériovigilance**

Le système de matériovigilance actuel repose principalement sur le signalement spontané des incidents ou risque d'incidents dont un professionnel de santé, un fabricant, un utilisateur ou un tiers a connaissance. Cette étape de signalement est primordiale. Cependant, et comme dans tout système de vigilance, ces signalements ne sont pas exhaustifs. Une sensibilisation des professionnels de santé, des utilisateurs et des tiers à la déclaration de matériovigilance permettrait d'obtenir une remontée de signalements plus importante et de meilleure qualité. Par exemple lors du scandale PIP, de nombreux professionnels de santé ont pris conscience de l'intérêt de déclarer un incident de matériovigilance à l'ANSM. Le nombre de déclarations a augmenté, il est passé progressivement d'environ 9000 déclarations en 2010 <sup>[13]</sup> à près de 14 000 (hors PIP) en 2014.

Le projet américain MedSun et le projet Australien InSite vont dans ce sens en sensibilisant les professionnels de santé à la déclaration pour augmenter la quantité mais également la qualité de déclarations à l'Autorité Compétente.

Actuellement, le système français est le seul, en Europe, à disposer de CLMV et ce sont eux qui permettent en majorité d'obtenir le nombre actuel de déclaration.

Pour qu'un signal soit détecté au niveau national et éviter qu'un incident ne se reproduise avec d'autres patients, il faut que l'ANSM soit informée des problèmes rencontrés par les utilisateurs or

ces derniers ne trouvent pas toujours la motivation nécessaire pour rédiger une déclaration de matériovigilance <sup>[54]</sup>.

Une autre raison de sous-notification des incidents est dans certains cas, la difficulté de lier un incident avec un dispositif <sup>[61]</sup>.

De plus, pour qu'un incident puisse être traité correctement au niveau local et national, il faut que les déclarations soient de bonne qualité c'est-à-dire que toutes les informations nécessaires à l'évaluation de l'incident soient présentes. Les informations primordiales dépendent du type de DM incriminé mais il faut à minima que le nom du DM et du fabricant soient renseignés ainsi que le numéro de lot ou de série, la description de l'incident et les coordonnées du déclarant. Un travail important de sensibilisation des CLMV mais aussi des autres déclarants est à faire sur ce sujet pour augmenter le nombre de déclarations de bonne qualité. De plus, d'après l'enquête réalisée auprès des CLMV fin 2013, seuls 48% des correspondants répondants utilisent l'arbre décisionnel au dos de la fiche CERFA. Le besoin de formation et de sensibilisation à la matériovigilance est important dans les établissements de santé mais aussi en dehors des établissements de santé.

La mise en place du CTMRV a pour but d'animer le réseau de CLMV, notamment en aidant à la formation des CL et en faisant remonter des cas marquants.

Enfin, pour impliquer plus le grand public à la déclaration mais aussi les professionnels de santé hors établissement de santé, le ministre des affaires sociales et de la santé propose la mise en place fin 2015 d'un portail commun de déclaration pour toutes les vigilances sanitaires.

Une idée importante à transmettre à tous les acteurs du réseau de matériovigilance pour améliorer le nombre de signalements et anticiper les crises sanitaires serait de les amener à considérer le signalement d'incidents comme une contribution à la santé publique et non comme une démarche administrative lourde et chronophage.

Un autre point qui peut influencer la déclaration d'un incident, comme le souligne une étude canadienne de Polisen et al <sup>[54]</sup>, c'est qu'elle permet, non pas de punir ni de montrer du doigt, mais de prévenir des risques futurs.

#### 4.1.2. L'expertise des incidents de Matéριοvigilance

Au niveau du traitement des incidents, différents points sont à améliorer pour permettre de renforcer et d'optimiser le système de matériοvigilance.

Tout d'abord, l'étape de réception d'un signalement pourrait être améliorée si l'importation des incidents dans la base de données, au lieu d'être manuelle était automatique avec par exemple la mise en place d'une télédéclaration comme c'est le cas dans tous les autres pays comparés.

Le portail des vigilances pourrait par exemple permettre que les incidents soient directement implémentés dans la base de données de l'ANSM.

L'idée d'un extranet est également en discussion à l'ANSM pour permettre de faciliter l'envoi et la réception à l'Agence des signalements d'incidents mais un des principaux freins est la question de la confidentialité et de la sécurité des données.

Ensuite il y a l'étape de priorisation. Elle est indispensable pour détecter et traiter au plus vite un incident prioritaire. Elle ne peut être automatisée mais un moyen d'optimiser cette étape et de diminuer le taux de non-recevabilité des déclarations, serait d'avoir des signalements d'incident de meilleure qualité. Ceci renforce l'idée que la sensibilisation et la formation des utilisateurs est une action primordiale pour améliorer le système de matériοvigilance.

Pour ce qui est de l'enregistrement des incidents dans la base de données de matériοvigilance, la lisibilité des informations renseignées sur la fiche Cerfa peut être un frein lorsque la déclaration de matériοvigilance est écrite à la main. Ce problème entraîne une perte de temps à essayer de décrypter ce qui est écrit et par la suite un possible manque d'information pour faire l'évaluation de l'incident ou une information erronée. Dans l'idéal, il faudrait que toutes les déclarations transmises à l'Agence soient remplies informatiquement pour permettre un gain de temps lors de cette étape. Une autre façon d'améliorer cette étape serait que tous les items renseignés dans la fiche Cerfa soient automatiquement implémentés dans la base de données à réception de la déclaration. Ce qui va dans le sens de la création d'un extranet de l'ANSM pour faire de la télédéclaration et de l'interconnexion entre le futur portail des vigilances et la base de données de matériοvigilance de l'ANSM.

Un autre point sensible au moment de la saisie des incidents dans la base de matériοvigilance est la recherche de doublon. Elle n'est pas toujours correctement réalisée au moment de l'enregistrement des incidents or si elle est mal faite cela peut impacter tout le processus de matériοvigilance et engendrer une perte de temps importante pour toutes les étapes suivantes.

Ensuite lors de la transmission des incidents aux évaluateurs concernés, revient un point faible récurrent impactant chaque étape du processus de matériovigilance : la qualité variable des déclarations. Cette étape renforce une nouvelle fois le fait qu'une sensibilisation régulière des déclarants à la matériovigilance et aux DM s'avère importante pour qu'ils soient au courant des champs de compétence de la matériovigilance et des éléments indispensables à renseigner au moment du signalement.

La mise en place d'une journée annuelle des CLMV et des professionnels de santé hors ES au niveau régional ou national pourrait être une idée pour former et re-sensibiliser ces déclarants sur ce qu'il faut déclarer et comment le faire. Ceci permettrait également de mettre à jour ces acteurs sur la réglementation en cas de modification.

La première évaluation des incidents est une étape très chronophage qui monopolise la majorité du temps des évaluateurs de l'ANSM qui n'arrivent pas à en dégager beaucoup pour analyser les réponses à leurs questions et donc poursuivre leur analyse. Ce manque de temps entraîne un retard dans l'évaluation des incidents et un possible retard dans la mise en œuvre d'actions correctives, de demandes d'enquête, d'inspection et un retard dans la clôture des incidents. Cette étape d'évaluation pourrait être améliorée avec la proposition d'introduction de correspondants régionaux dans le processus de matériovigilance. Ces derniers pourraient effectuer la première évaluation à la place des évaluateurs ANSM et ainsi leur dégager du temps pour finaliser leur analyse.

Un autre inconvénient qui fait que cette étape d'expertise est chronophage est lié au fait que les incidents sont traités en grande partie individuellement. La mise en place de protocoles particuliers et spécifiques essaye d'améliorer ce point mais en soulève un autre notamment pour les protocoles spécifiques. Ces derniers demandent une analyse plus poussées que les protocoles particuliers avec la rédaction d'un rapport et ainsi sont difficilement rédigés dans les temps impartis.

#### 4.1.3. La clôture des incidents de Matériovigilance

Selon l'enquête de satisfaction réalisée fin 2013, 67% des CLMV ayant répondu au questionnaire ne connaissent pas l'outil de suivi d'un signalement de matériovigilance. Et ceux qui le connaissent ne l'utilisent pas souvent (18%). Toujours selon cette enquête, les correspondants locaux souhaiteraient qu'il y ait plus de transparence dans le système d'évaluation des incidents de matériovigilance. En effet, ils aimeraient recevoir un courrier indiquant si l'évaluation de leur incident est close et si des mesures ont été prises, qu'elles sont-elles.

Deux études canadiennes de Polisen *et al* <sup>[54-55]</sup> vont également dans ce sens, à savoir, une des barrières à la déclaration d'incidents liés à un DM est le manque de retour sur comment sont utilisées les informations transmises sur les incidents rencontrés et aussi le manque d'action suite aux déclarations.

Cette demande de transparence se développe de plus en plus depuis quelques années, aussi bien au niveau Européen qu'international avec les Etats-Unis par exemple <sup>[61]</sup>.

Un des freins potentiels à la transmission de courriers de clôture par l'ANSM et d'alertes descendantes est l'exhaustivité des coordonnées des CLMV dans la base de données de matériovigilance. A l'heure actuelle, l'ANSM ne peut s'assurer que les informations transmises aux établissements de santé sont bien adressées aux personnes concernées. L'Agence n'a aucun moyen de s'assurer que lors d'un changement de CLMV dans un établissement de santé, le nouveau correspondant titulaire a été déclaré à l'ANSM. Elle ne peut donc pas savoir si les coordonnées dont elle dispose sont encore d'actualité.

La création d'un échelon régional en matériovigilance pourrait permettre d'aider à maintenir un listing des CLMV le plus exhaustif possible.

## **4.2. Pistes d'amélioration issues des autres systèmes de vigilance français**

S'inspirer de l'organisation des autres systèmes de vigilance français est aussi une manière de pouvoir améliorer le processus de matériovigilance en adaptant, dans la mesure du possible à cette dernière, ce qui fonctionne bien dans les autres vigilances.

### **4.2.1. Une base de données accessible à distance**

La base de données e-fit par exemple, permet aux membres du réseau d'hémovigilance (coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, pôle vigilances de l'Établissement français du sang (EFS), hémovigilance du centre de transfusion sanguine des armées et ANSM) d'intervenir rapidement et de communiquer en temps réel sur tout événement pouvant avoir un impact de santé publique.

Pour la pharmacovigilance, ce sont les CRPV qui complètent directement la base de données avec les déclarations qu'ils reçoivent.

La création d'une base de données accessible à distance doit pouvoir être faisable pour la matériovigilance sachant qu'elle existe déjà pour d'autres vigilances. Elle permettrait, entre autre, de traiter les incidents transmis à l'échelon national dans un temps plus opportun et d'augmenter la réactivité de l'ANSM. L'étape de recopiage des données dans la base, si elle est accessible à distance, pourrait être réalisée par les CRMV et ces derniers pourraient s'adresser aux déclarants de leur région plus facilement en cas de manque d'informations sur les déclarations transmises.

### **4.2.2. Création d'un Extranet**

Pouvoir faire des déclarations en ligne via un extranet serait un gain de temps administratif pour les déclarants qui n'auront plus qu'à remplir informatiquement la fiche de déclaration et en quelques « clics » la déclaration serait transmise soit au CLMV (si le professionnel de santé est dans un ES) puis à l'ANSM soit directement à l'ANSM.

Cet extranet, pour pouvoir être mis en place demande de la part de l'ANSM une réflexion sur le sujet et sûrement davantage de moyens informatiques au niveau humain et matériel notamment pour pouvoir assurer la confidentialité et de la sécurité des données transmises via cet outils.

Ce système d'extranet existe en quelques sortes déjà avec par exemple la pharmacovigilance. Cette dernière a comme support de déclaration des pdf « intelligents » qui se complètent en ligne et sont transmis directement au CRPV de la région dans laquelle a eu lieu l'évènement.

Ces pdf sont réalisables pour la matériovigilance. Ils seraient directement transmis à l'ANSM pour les déclarants hors établissements de santé et les fabricants. Pour les déclarants des ES, les pdf devraient être envoyés au CLMV qui déciderait ensuite de transmettre l'incident à l'ANSM en fonction du problème rencontré.

#### 4.2.3. Un échelon régional en matériovigilance

En s'inspirant de la pharmacovigilance, de l'hémovigilance et de la biovigilance, ce réseau intermédiaire entre l'échelon local et le national, pourrait être une solution pour renforcer l'animation du réseau de matériovigilance en France et pouvoir sensibiliser les utilisateurs de DM à la déclaration d'incident ou risque d'incident.

Les DM sont de plus en plus présents notamment grâce au développement de nouvelles technologies innovantes comme par exemple la robotisation de la chirurgie ou les imprimantes 3D. Ces techniques innovantes qui commencent à inonder le marché sont aussi source d'augmentation d'incidents de matériovigilance car la courbe d'apprentissage pour l'utilisation des dispositifs peut être plus importante également. Ce constat peut laisser penser que la mise en place d'un échelon régional en matériovigilance pourrait permettre d'améliorer la réactivité et l'exhaustivité des incidents liés à un dispositif face à l'augmentation du nombre de DM sachant qu'actuellement les évaluateurs de l'ANSM sont saturés par les incidents réceptionnés et ont beaucoup de difficultés à clôturer leurs dossiers dans un temps opportun.

L'échelon régional pourrait ainsi être là pour soutenir les évaluateurs devant l'augmentation du nombre de déclaration d'incidents et leur dégager du temps pour leur permettre d'approfondir leur analyse.

En créant un échelon régional en matériovigilance, les professionnels de santé hors ES, les patients et les tiers auraient un interlocuteur avec lequel ils pourraient demander conseil avant de transmettre une déclaration à l'ANSM ou de s'adresser directement à l'ANSM.

Cet échelon régional peut jouer un rôle également sur la qualité des déclarations en formant et sensibilisant les déclarants sur le circuit de signalement d'un incident de matériovigilance.

#### 4.2.4. Réalisation d'études épidémiologiques

La réalisation d'études épidémiologiques comme en pharmacovigilance et en hémovigilance peut être un axe d'amélioration pour confirmer des signaux en matériovigilance.

La sous-déclaration est la principale limite d'un système de vigilance. Par exemple en pharmacovigilance, la sous-notification est estimée entre 90% et 95% [20, 21, 39, 51] (les professionnels de santé ne déclarent pas au système de pharmacovigilance tous les événements indésirables qui devraient être signalés, pour diverses raisons). Du coup connaissant ce problème de sous-notification, le seuil permettant de détecter un signal sanitaire est recalculé pour pouvoir être le plus réactif possible.

Plus vite il est possible d'émettre une alerte au vu de déclarations concordantes, plus vite sont identifiés les incidents graves et plus vite les patients sont à l'abri de dispositifs finalement dangereux pour eux, ou en améliorer la sécurité d'emploi.

La réalisation d'études complémentaires, comme les études épidémiologiques, permet de confirmer et de renforcer le signal trouvé dans la base de données, et de prendre des mesures préventives ou correctives telles que le retrait de médicaments à la balance bénéfice/risque défavorable.

En outre, les études épidémiologiques ont pour intérêt de pouvoir quantifier le risque en plus de le confirmer et/ou d'en identifier les différents déterminants, selon le type d'études (cohorte ou cas-témoins). La notification spontanée est généralement incapable de renseigner précisément sur l'incidence et la prévalence des effets indésirables des médicaments, informations pourtant fondamentales pour évaluer l'impact des effets indésirables d'un produit de santé dans une population et décider des mesures à prendre.

L'utilisation d'études épidémiologiques dans la surveillance des dispositifs médicaux est un sujet en discussion à l'ANSM. La création de plateformes d'épidémiologie (cf paragraphe 5.4) montre que ces études sont réalisables dès maintenant pour optimiser la sécurité de la population.

#### 4.2.5. Développement d'un guide d'aide à la déclaration

En biovigilance, il existe un guide d'aide au remplissage de la fiche de déclaration pour guider le déclarant au moment où il remplit cette fiche. Le déclarant doit évaluer l'imputabilité et l'intensité de l'EI ainsi que la criticité.

Polinesa *et al*, dans leur revue systématique des facteurs influençant la déclaration d'incidents de matériovigilance <sup>[55]</sup>, soulignent qu'une des stratégies possible pour améliorer la déclaration est la création d'un guide clair.

Mettre en place un guide pour remplir la fiche de déclaration d'un incident lié à un DM permettrait d'aider le déclarant en lui expliquant notamment les informations essentielles à transmettre à l'Agence pour qu'elle puisse traiter au plus vite le dossier. Le guide pourrait également permettre de sensibiliser le déclarant à l'existence de l'arbre décisionnel au dos de la fiche Cerfa et l'aider à savoir s'il doit transmettre son incident au niveau national ou seulement l'enregistrer dans sa propre base de données par exemple.

Cette proposition devrait être discutée à l'ANSM pour pouvoir jouer sur la qualité des déclarations.

#### 4.2.6. Evaluation du rapport bénéfices/risques

L'évaluation du rapport bénéfice/risque des dispositifs médicaux comme elle existe déjà pour les médicaments est quelque chose d'important pour surveiller la sécurité et l'efficacité des produits de santé mis sur le marché français et européen.

Cette évaluation après mise sur le marché est d'autant plus importante que pour les DM la réalisation d'essais cliniques est compliquée. En effet, les essais cliniques prennent du temps or les DM évoluent rapidement du coup les essais peuvent devenir rapidement obsolètes. En outre il est très difficile de faire des essais randomisés et/ou en aveugle <sup>[56]</sup>, en effet un chirurgien sait forcément ce qu'il a implanté à son patient et les populations à l'étude sont limitées. Ainsi le suivi des DM après leur mise sur le marché est très important pour assurer la sécurité des utilisateurs et l'efficacité des dispositifs.

Pour les médicaments, les industriels doivent soumettre aux autorités compétentes des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) contenant des résumés des informations sur les bénéfices et les risques du médicament, une évaluation scientifique du rapport bénéfice/risque du médicament, toutes les informations relatives au volume des ventes du médicament ainsi que toute information concernant le volume des prescriptions, y compris une estimation de la population exposée au médicament <sup>[4]</sup>. Toutes ces informations sont évaluées au niveau européen pour pouvoir surveiller les médicaments une fois mis sur le marché. Ces évaluations sont une autre source d'informations pour détecter des signaux sanitaires.

L'idée de mettre en place un système identique pour les dispositifs médicaux est à discuter au sein de l'ANSM mais surtout au niveau de la Commission Européenne avec toutes les autres AC. Ces évaluations bénéfice/risque seraient un moyen de développer l'échelon européen et d'harmoniser la

surveillance des DM après leur mise sur le marché mais il faut que tous les Etats membres de l'UE acceptent que de tels rapports soient mis en place et quid de l'analyse de ces dossiers ? Une fois les dossiers transmis au niveau européen, comme il n'existe pas, à l'heure actuelle d'Agence Européenne des dispositifs médicaux, qui aura la responsabilité d'analyser ces rapports ?

La France a commencé à mettre en place des PSUR-DM pour les implants mammaires (cf paragraphe 5.3) mais comme elle est le seul pays européen à s'être lancé dans cette expérience, les fabricants manquent de motivation pour réaliser ces dossiers lourds et chronophages uniquement pour un seul pays européen d'autant plus que ce n'est pas obligatoire actuellement.

#### 4.2.7. Agence européenne des dispositifs médicaux

La création d'une Agence européenne des DM pour centraliser les signaux pourrait également être un plus pour une détection plus rapide d'incidents répétitifs.

Cette Agence permettrait de développer au niveau européen une meilleure harmonisation des pratiques. Exemple en hémovigilance tous les ans est rédigé un rapport européen d'hémovigilance avec toutes les données d'incident de chaque pays européen. Instaurer la même chose pour la matériovigilance permettrait aux différentes AC européennes de voir clairement ce qui est déclaré dans les autres pays européens et harmoniser le type d'incident à transmettre aux AC.

De plus cette agence permettrait de mettre en place des PSURS-DM comme sus cité et donc de renforcer la surveillance et la sécurité des dispositifs médicaux.

### 4.3. Pistes d'amélioration issues des systèmes de matériovigilance étrangers

Il existe un forum international pour la régulation des DM appelé l'IMDRF (**International Medical Device Regulators Forum**) qui a pour ambition d'harmoniser la réglementation sur les DM à l'échelle internationale <sup>[41]</sup>. Les pays membres de ce forum sont l'Australie, les Etats-Unis, l'Europe, le Japon, le Canada, la Chine, le Brésil et la Russie. Différents groupes de travail sont en place pour essayer que les différents états membres se mettent d'accord sur la réglementation des DM et de l'harmoniser le plus possible.

#### 4.3.1. Télédéclaration des incidents ou risques d'incident

La revue de la littérature réalisée par *Polinesa et al* <sup>[55]</sup> sur les études parlant des facteurs influençant la déclaration d'incidents liés à un DM a permis de conclure qu'un des moyens pour améliorer la déclaration d'incidents de matériovigilance serait l'utilisation de système de déclaration électronique. Seule la France ne dispose pas, actuellement, d'un système de déclaration électronique ou télédéclaration pour recevoir des incidents de matériovigilance. Ce point négatif devrait être amélioré avec l'arrivée du portail commun des Vigilances (cf paragraphe 5.5.) mais restera toujours le problème d'incrémentation des informations transmises directement du portail de vigilance dans la base de données de l'ANSM.

La France est encore loin de créer une application pour téléphone portable, pour inciter le grand public à déclarer davantage et de façon plus simple les incidents liés à un DM comme l'application MedWatch mobile app aux Etats-Unis.

La mise en place de la télédéclaration permet de diminuer le temps et le coût associé à la transcription des données issues de la base de données du fabricant ou de l'utilisateur (notamment les ES) en format papier puis transmis par mail à l'AC. Elle permet également de diminuer le risque d'erreur de recopiage ainsi que le temps et le coût associé à la réception du format papier et à la transcription dans la base de données de l'AC pour être analysé. La transmission électronique d'incidents permet également d'améliorer la capacité de l'AC à communiquer rapidement sur des problèmes suspectés avec les fabricants, professionnels de santé, utilisateurs et autres agences gouvernementales.

En effet aux Etats-unis, pendant plus de 20 ans la FDA recevait les déclarations d'incidents (MDR) en format papier par mail. La déclaration électronique (eMDR) a permis d'améliorer le système de

collecte et d'analyse des MDR. Quand le CDRH (Center for Devices and Radiological Health) de la FDA reçoit des déclarations en format papier, les informations renseignées dessus doivent être entrées manuellement dans la base de données interne avant d'être analysées. Ce processus est chronophage, coûteux et susceptible d'apporter des erreurs de données lors du recopiage. Les déclarations électroniques permettent également de diminuer le temps des industriels et le coût associé à la transcription des données issues de la base de données du fabricant en format papier puis transmis par mail à la FDA. Les eMDR permettent en outre d'améliorer la capacité de la FDA à communiquer rapidement sur des problèmes suspectés avec les fabricants, professionnels de santé, utilisateurs et autres agences gouvernementales.

Les télédéclarations eMDR seront obligatoires pour tous les fabricants à partir du mois d'août 2015.

Le développement de la télédéclaration doit être étudié à l'ANSM car cela pourrait répondre à certains points faibles du système actuel de matériovigilance notamment concernant la réception des incidents. Elle permettrait de gagner du temps au moment de cette étape et faire en sorte que les incidents soient être analysés dans un temps le plus opportun possible.

#### 4.3.2. Un accès public à la base de données des incidents de matériovigilance

Un accès public à la base de données des incidents de matériovigilance déclarés à l'AC existe actuellement aux Etats-Unis et en Australie avec respectivement les bases de données MAUDE et DAEN. Ceci permet aux AC d'être complètement transparentes sur ce qu'elles reçoivent et comment elles traitent l'incident.

La base de données appelée MAUDE, disponible pour tout le monde est une base de données qui regroupe tous les incidents de matériovigilance déclarés à la FDA par les établissements de santé (depuis 1991), les importateurs (1993) et les fabricants (1996). Elle est mise à jour tous les 6 du mois.

La base de données australienne (Database of Adverse Event Notification-DAEN) est nourrie, depuis juillet 2012, par des déclarations d'incidents ou risque d'incidents venant de différentes sources dont les industriels, les professionnels de santé ou encore les utilisateurs. Les déclarations transmises à la TGA apparaissent dans la base de données publique trois mois après leur réception à l'agence australienne. Ces trois mois permettent aux évaluateurs de la TGA d'évaluer les incidents et d'obtenir des informations supplémentaires si nécessaire.

En France, l'anonymisation des données pour avoir une telle base de données semble être un frein. De plus, il y a un risque que les personnes, et notamment les professionnels de santé, utilisent cette base comme une aide pour argumenter le choix du fournisseur lors d'un appel d'offre de DM.

Mais d'un autre côté, voir ce qui est déclaré ailleurs peut permettre de prendre conscience qu'un tel incident est déjà arrivé avec un utilisateur B et qu'il aurait pu être déclaré par l'utilisateur A. Ainsi, le nombre de déclaration d'incidents pourrait devenir plus exhaustif.

La création d'une telle base est donc à étudier en France notamment si l'ANM souhaite augmenter sa transparence vis-à-vis du public.

#### 4.3.3. Différents supports de déclaration

En Angleterre, en Irlande ou en Australie, les supports de déclaration d'incident sont différents si le déclarant est le fabricant, un professionnel de santé ou encore un patient.

Des déclarations de meilleure qualité sont attendues de la part des professionnels de santé et des fabricants.

En France, seul le support de déclaration des fabricants diffère des autres déclarants du fait de l'harmonisation au niveau européen des supports pour ces derniers. L'idée de créer des fiches de déclarations différentes pour les incidents de matériovigilance en fonction de la qualité du déclarant (professionnel de santé, patient ou tiers) demande une réflexion au sein de l'ANSM. En pharmacovigilance il existe déjà une différenciation des supports entre professionnels de santé et patients et les déclarants demandent régulièrement à l'ANSM pourquoi il y a une différence et est-ce que cela signifie que les déclarations sont traitées différemment.

L'intérêt de différencier les supports de déclarations peut être qu'au niveau des professionnels de santé des questions plus poussées plus détaillées sur les incidents peuvent être demandées.

Une façon d'avoir les informations souhaitées pour pouvoir analyser au mieux et dans un temps opportun les notifications d'incident pourrait être qu'au lieu d'avoir des questionnaires pour certains DM, de mettre en place des fiches de déclaration spécifiques comme le fait la MHRA en Angleterre. De plus, il existe pour les fabricants des guides (neuf) pour déclarer des incidents ayant lieu avec des DM spécifiques pour savoir s'ils doivent faire, en fonction de la typologie de l'incident, des déclarations individuelles ou globales.

D'un autre côté, aux Etats-Unis, la fiche de déclaration d'un incident lié à un DM (form 3500A) est aussi le support de déclaration pour les événements indésirables liés à un médicament. Il existe sur

cette fiche une partie réservée pour les DM et une autre réservée pour le médicament à remplir en fonction de l'évènement à déclarer. Envisager un regroupement des supports déclaratifs pour les déclarations de vigilance sanitaire mais aussi les évènements indésirables associés aux soins, permettrait de faciliter la transmission d'information entre le professionnel de santé et le vigilant. Unifier le support déclaratif c'est se préoccuper du professionnel de santé multi-sollicité, et procurer une source d'information supplémentaire pour les vigilances <sup>[45]</sup>. Un même support pour déclarer un évènement pourrait être un gain de temps administratif pour le professionnel de santé ou l'utilisateur qui n'aurait pas besoin de chercher partout la bonne feuille à compléter.

#### 4.3.4. Création d'un réseau pour renforcer les liens entre les déclarants et l'Autorité Compétente

La mise en place d'un réseau pour renforcer les liens entre les professionnels de santé dans les ES et l'ANSM comme cela a été mis en place en Australie avec le projet InSite et aux Etats-Unis avec le projet MedSun, permettrait d'augmenter la transparence de l'Agence mais surtout d'améliorer la qualité et la quantité des déclarations d'incident.

L'ANSM ne peut pas à elle toute seule former les 5000 correspondants de matériovigilance référencés dans la base de données nationale. Mais former des représentants par région qui iront ensuite former les correspondants locaux de leur région peut être une solution. C'est en tout cas l'une des missions que souhaite l'agence en lançant une expérimentation d'échelon régional de matériovigilance (cf paragraphe 5.1.).

#### 4.3.5. Développer l'expertise statistique et épidémiologique

Développer l'expertise statistique et épidémiologique sur les DM comme cela est fait à la FDA. En effet, depuis 2012 <sup>[30]</sup>, la FDA cherche à renforcer son système de surveillance des dispositifs médicaux sur le marché américain. Pour ce faire elle, et plus particulièrement le CDRH, pour combler le manque d'informations sur la sécurité et l'efficacité des DM, développe des bases de données et crée de nouvelles méthodes pour conduire des études analytiques robustes. Un programme appelé **Medical Device Epidemiology Network Initiative** (MEDpiNET) a vu le jour dont le but est de développer de nouvelles méthodes pour étudier les dispositifs afin d'améliorer la compréhension de leur sécurité et efficacité tout au long de leur présence sur le marché <sup>[33]</sup>. MDEpiNET est un partenariat entre la FDA et des entreprises privées. Ce programme cherche à développer la détection automatique de signaux sanitaire en se basant sur des registres. Une étude de Resnic *et al* <sup>[58]</sup> en

2010 a montré qu'il était faisable d'automatiser la surveillance de dispositifs implantables à partir d'un registre en cardiovasculaire.

Les registres qui récoltent des données sur de larges populations de patients et utilisent des méthodes d'analyses observationnelles, sont de bons moyens pour évaluer l'efficacité et la sécurité des DM après leur mises sur le marché, notamment pour les DM à risques mais également pour suivre leur utilisation dans la vraie vie. Par exemple, il existe un registre commun entre l'Italie, l'Angleterre et l'Allemagne qui collectent des informations sur les prothèses de hanches, de genoux et de chevilles pour suivre la performance de ces dernières<sup>[61]</sup>, entre la France et l'Angleterre il existe un registre sur les valves cardiaques implantées par voie fémorale<sup>[66]</sup> ou encore aux Etats-Unis, il existe un registre sur les pacemakers et les défibrillateurs implantables.

Pouvoir développer ces registres et développer la détection automatisée de signaux sanitaires est une avancée remarquable pour la sécurisation et le renforcement de la matériovigilance.

Étant donné la croissance rapide, la variété et la complexité des dispositifs médicaux et notamment l'émergence de nouvelles technologies innovantes, il est essentiel que les experts des autorités compétentes soient en contact avec des experts externes pour pouvoir partager leur savoir et faire évoluer les choses.

#### 4.4. Futur Règlement Européen

La Commission européenne est la branche exécutive de l'Union européenne (UE), responsable de la réalisation et de l'exécution des règlements de l'UE et des lois. A ce titre et en tant que représentante des intérêts de l'UE dans son ensemble, c'est elle qui propose de nouvelles lois et réglementations au Parlement, représentant les citoyens de l'UE et au Conseil de l'Union européenne, représentant les gouvernements des États membres.

Ensuite, grâce à la procédure législative ordinaire, le Parlement et le Conseil étudient le projet de règlement et en discutent, éventuellement à deux reprises, pour trouver un accord avant que le vote formel au Parlement n'ait lieu <sup>[47]</sup>.

Dans le but d'améliorer le système de matériovigilance européen, une révision complète de la législation européenne des DM est en cours au niveau de la Commission Européenne avec la rédaction d'un nouveau Règlement Européen sur les DM. Il ne s'agit plus de directives à transposer en droit national mais de deux règlements un pour les DM et un autre pour les DMDIV. Ils seront plus précis et plus lisibles.

Le processus de révision de la législation européenne a été lancé dès la mise en œuvre de la révision partielle des directives historiques (90/385 et 93/42) par la directive 2007/47 <sup>[27]</sup>.

La législation relative aux DM est actuellement insuffisante. Cela s'explique notamment par son caractère récent (premier décret européen en 1990 seulement). Les points faibles des directives actuelles sont principalement :

- le manque de transparence,
- l'hétérogénéité des ON (pas tous aussi exigeant, regardant),
- une réglementation trop générale (interprétation difficile en fonction du type de DM),
- un manque de coordination au niveau des AC,
- un manque d'harmonisation (importantes divergences dans l'interprétation et l'application des règles d'une AC à une autre <sup>[26]</sup>)
- et l'inadaptation à la surveillance du bénéfice/risque de DM innovants.

Pour répondre aux points faibles des directives actuelles, les objectifs du nouveau règlement DM sont un renforcement des règles, une meilleure harmonisation de leur application au sein de l'UE, la simplification et l'amélioration de la lisibilité ainsi que l'adaptation à l'innovation.

Un des premiers enjeux majeurs du nouveau règlement DM est que son champ d'application sera élargi aux DM fabriqués à partir de tissus humains non viables et également aux produits invasifs ou implantables sans finalité médicale (par exemple les lentilles de contact à visée cosmétique ou encore les équipements à lumière intense pulsée).

Un deuxième enjeu majeur concerne les organismes notifiés avec le renforcement des critères de moyens, de compétence et d'indépendance. Les fabricants seront toujours libres de choisir l'ON de leur choix mais les critères de désignation d'un ON seront renforcés. La désignation sera nationale mais sur la base d'une expertise européenne. La surveillance de ces ON va être harmonisée. Elle sera nationale mais sur la base d'une inspection conjointe avec des experts européens. Les ON ne seront plus désignés à vie mais redésignés à intervalle régulier. De plus, ils auront obligation de réaliser des visites inopinées chez les fabricants et de faire des contrôles de produits.

Pour ce qui est de la transparence et de la traçabilité, autre enjeu du règlement, une base de données européenne des DM devrait voir le jour avec un accès public pour une partie de la base. Un identifiant unique (UDI-Unique Device Identification) sera donné quand le DM sera inscrit dans la base. Les patients porteurs de DMI auront l'obligation de recevoir une carte d'implant ainsi qu'une notice d'utilisation patient. Pour les DM de classe III, les fabricants auront obligation de déposer un Résumé des Caractéristiques du DM (équivalent des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments) comprenant les données d'évaluation clinique, dans la base européenne qui sera accessible au grand public.

Il va y avoir également, pour améliorer la gouvernance européenne dans le secteur des DM, la création d'un comité permanent de coordination des AC autour de la Commission Européenne qui va prendre en charge tous les groupes de travail (GT) techniques tel que le GT Vigilance. Ce groupe de coordination va remplacer le MDEG Vigilance qui n'est qu'un forum entre les AC. Il pourra rédiger des textes réglementaires pour des catégories de DM (« spécifications commune ») par exemple devant de vrais problèmes de santé publique le fabricant pourra être contraint à suivre la réglementation.

Une proposition de la Commission fait encore débat à l'heure actuelle. Il s'agit de la mise en place d'un système dit de « scrutiny » pour la mise sur le marché des DM de classe III. Ce système consisterait à surveiller avant la certification de marquage CE les DM de classe III et les AC auront le droit d'évocation pour examiner le rapport d'évaluation de l'ON et émettre une opinion.

Un autre enjeu du règlement européen est d'assurer l'information précoce des AC, dès le dépôt du dossier auprès de l'ON, sur les nouveaux DM qui vont arriver sur le marché avec une information plus complète que dans la déclaration actuelle, permettant de préparer si nécessaire une surveillance appropriée. Il est également en discussion avec ce règlement, l'harmonisation de l'application des exigences d'évaluation clinique définies en 2007 en mettant fin à la certification de conformité sur la seule appréciation de l'ON choisit par le fabricant, par le biais d'une demande d'opinion à un groupe d'experts européen commun à l'ensemble des ON.

Les mises en application du règlement se feront progressivement entre 2017 et 2020.

Ce nouveau règlement reste de type « nouvelle approche », il n'est pas possible de créer une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avec les DM notamment du fait du cycle de vie court du DM (3 à 5 ans) et que c'est un domaine très innovant.

Le règlement n'est pas transposable, il est directement applicable. Ce point pose problème et est un frein à l'acceptation pour certains pays de l'UE qui estiment que leur système de matériovigilance est meilleur que celui imposé par le règlement.

Pour ce qui est de la France, le nouveau règlement va dans le même sens que la volonté de l'Agence à savoir un renforcement de la réglementation des DM et notamment de la surveillance du marché pour optimiser la sécurité des utilisateurs.

## 4.5. Nouvelle loi : Stratégie Nationale de Santé

Afin de moderniser le système de Santé français, la ministre des affaires sociales et de la santé a présenté un projet de loi relatif à la santé. Un des objectifs de cette future loi serait la réduction des inégalités sociales et territoriale de santé <sup>[18]</sup> et notamment la rénovation du système de veille sanitaire.

Le système d'alerte sanitaire français souffre d'imperfections liées à la dispersion de ses acteurs. Son architecture s'est constituée par strates successives, bien souvent au rythme des crises sanitaires. La nouvelle loi Stratégie Nationale de Santé confèrerait davantage de cohérence à l'ensemble. Elle souhaiterait améliorer la coordination des acteurs au niveau régional en prévoyant que les **Agences Régionales de Santé** (ARS) constituent un réseau régional de vigilance et d'appui. Ce réseau regrouperait l'ensemble de ces services régionaux de veille et d'appui et serait coordonné par les ARS.

Ce dispositif devrait permettre de coordonner leur action et d'agir en coordination avec les agences nationales responsables de vigilances spécifiques. En outre, les responsabilités et contributions de chacun des acteurs intervenant en région devraient être clarifiées.

Dans la nouvelle loi relative à la santé, un article serait dédié à l'amélioration de l'information sur la performance et l'évaluation clinique des DM dans le but de renforcer le suivi et la traçabilité des DM mis sur le marché en particulier des DMI <sup>[18]</sup>. Le dispositif adopté devrait permettre d'améliorer la surveillance du marché en permettant aux autorités sanitaires de disposer des informations pertinentes sur la performance et l'évaluation clinique des dispositifs médicaux ou catégories de dispositifs médicaux. Leurs fabricants devraient fournir un résumé des caractéristiques du dispositif au moment de la déclaration à l'ANSM. Les établissements de santé ou les professionnels de santé devraient également renseigner un registre spécifique afin que l'ANSM soit informée en amont de tout problème de sécurité ou de moindre performance.

La traçabilité des dispositifs médicaux est un enjeu de santé publique important. Comme mentionné dans le paragraphe précédent, ce sujet est en cours d'élaboration avec la rédaction du règlement européen sur les DM. Le projet de loi anticipe la mise en place du règlement européen en prévoyant d'imposer aux fabricants de certains DM, de fournir un résumé des caractéristiques de ces produits à l'ANSM, et de rendre obligatoire le renseignement de registres par les établissements de santé pour permettre, en cas d'accident, de faire le lien entre les patients et les dispositifs implantés.

## **5. Propositions de différents outils pour optimiser le système de matériovigilance en France**

Certains des différents points sensibles du processus de matériovigilance Français mis en évidence dans les paragraphes précédents, ont déjà été mis en exergue à l'ANSM et des propositions ont déjà été mise en place dans l'objectif de renforcer et d'optimiser le système de matériovigilance français.

### **5.1. Mise en place d'un échelon régional**

#### **5.1.1. Introduction**

Pour surveiller le marché des DM, l'ANSM s'appuie, entre autres, sur les systèmes nationaux de matériovigilance et de réactovigilance. Ces deux réseaux sont structurés autour d'un échelon national et d'un échelon local.

L'animation du réseau des correspondants locaux constitué à ce jour de plus de 5000 professionnels de santé s'avère particulièrement complexe pour l'ANSM. L'enquête de satisfaction effectuée par l'Agence fin 2013-début 2014 a montré que les correspondants locaux se sentent isolés dans leurs établissements et manquent de formation et d'information. Il en découle un manque de motivation à la déclaration des incidents, renforcé par le sentiment de ne pas obtenir suffisamment d'informations à la suite des déclarations effectuées.

Le nombre de déclarations, environ 15 000 chaque année, rapporté aux nombres de DM sur le marché français, montre qu'il existe une sous-déclaration conséquente des incidents pour ces deux vigilances. De plus, l'évaluation de ces signalements et les différents échanges en comité technique de matériovigilance et de réactovigilance ainsi qu'en comité d'interface avec les industriels mettent en évidence un problème de qualité des déclarations, notamment de la part des correspondants locaux.

L'ANSM a donc décidé de lancer une expérimentation afin de tester la faisabilité et l'utilité d'un réseau régional pour ces deux vigilances. Le choix s'est porté logiquement sur les correspondants locaux membres du CTMRV pour leur proximité avec le terrain et leur expérience dans le domaine.

De plus, cet échelon régional permet de répondre à différents points faibles soulevés précédemment pour améliorer le système de matériovigilance : renforcer le lien ANSM-réseau local notamment avec les professionnels de santé hors ES, les patients et les tiers, mettre à jour les coordonnées des CLMV par région pour permettre par exemple l'envoi de courrier de clôture et plus de transparence,

gérer certains type d'incidents pour dégager du temps aux évaluateurs de l'ANSM, sensibiliser les déclarants pour avoir des déclarations correctement renseignées...

Ce projet est comparable à ce qui est réalisé aux Etats-Unis avec le projet MedSun et en Australie avec le projet InSite pour renforcer les liens entre l'Autorité Compétente et les établissements de santé et augmenter le nombre de déclaration d'incident.

### 5.1.2. Objectifs de l'échelon régional

La phase pilote sur la mise en place d'un échelon régional de matériovigilance et réactovigilance a pour objectifs de renforcer ces deux vigilances et de consolider l'organisation des réseaux de vigilance, de favoriser la remontée et la qualité des signalements d'incidents, de permettre un niveau d'analyse et d'évaluation au plus près des professionnels de santé, de faciliter les échanges d'information ascendants et descendants, de valoriser le rôle des CLMV et CLRV, de répondre aux besoins de formation et d'information exprimés régulièrement par les CLMV et CLRV, d'améliorer le pilotage du réseau par l'ANSM en s'inspirant des modèles d'autres vigilances qui ont fait leurs preuves et aussi d'être cohérent avec la réforme des vigilances

De plus le CRMRV – Correspondant Régional de Matériovigilance et Réactovigilance - permettrait d'avoir une bonne communication intra-régionale, inter-régionale mais également entre les différentes vigilances.

### 5.1.3. Modalités de la mise en place

Pour pouvoir mettre en place cet échelon régional, l'ANSM avait en 2014, via un système de subvention versée aux établissements de santé, un financement de 50 000€ par région. Les deux régions pilotes, Aquitaine et Nord-Pas-De-Calais, ont été choisies selon des critères définis préalablement tels que la motivation des membres du CTMRV à participer à cette expérimentation, le nombre d'incidents mensuels dans la région, la situation géographique, la relation avec l'ARS et le CHU ainsi que la capacité à embaucher. Les membres du CTMRV de ces deux régions étaient volontaires pour participer à cette phase pilote, ces deux régions transmettent environ 40 incidents de matériovigilance à l'ANSM par mois émanant des établissements de santé (nombre raisonnable pour cette phase expérimentale), du point de vue géographique il n'est pas difficile de se rendre à Paris en partant de Bordeaux ou de Lille.

Afin de définir les différentes missions du CRMRV un groupe de travail en lien avec le CTMRV a été mis en place. Seuls les membres du Comité Technique souhaitant se porter volontaire pour ce projet

ont participé au groupe de travail. Ainsi sept missions ont été définies pour que le CRMRV puisse assurer l'animation du réseau local des CLMV et CLRV sur son territoire d'intervention. Ces missions sont les suivantes <sup>[3]</sup> :

- Information, formation des CLMV et CLRV, participation à des réunions de coordination (inter établissements et intra-CHU) : le CRMRV s'assure que l'identification et les coordonnées des CLMV et CLRV sont exhaustives, et procède à la mise à jour régulière du fichier des correspondants de sa région, qu'il transmet à l'ANSM une fois par mois en cas de changement ; le CRMRV transmet aux CLMV et CLRV de sa région les informations concernant la matériovigilance et réactovigilance susceptibles de les intéresser ; il participe à la formation des correspondants locaux de matériovigilance et réactovigilance au sein de sa région ; il stimule la déclaration à l'ANSM des incidents des établissements de santé de sa région.
- Validation de la pertinence et de la qualité des déclarations d'incidents de matériovigilance et de réactovigilance et cotation des incidents : le CRMRV met en œuvre tous les moyens auprès des différents professionnels de santé pour que les déclarations soient documentées convenablement. Il évalue la gravité et la détectabilité des déclarations de sa région reçues à l'ANSM et transmet ces informations à l'ANSM. Il alerte l'agence lorsque cette évaluation est à l'origine d'un signal potentiel.
- Expertise en matériovigilance et réactovigilance : le CRMRV dirige, en tant que rapporteur désigné par l'agence, des enquêtes, des suivis régionaux, des travaux et des expertises en matière de matériovigilance et réactovigilance sur des domaines précis et selon des calendriers définis. Il participe aux travaux du CTMRV. Il mène des travaux pour évaluer l'impact des mesures prises (par exemple dans le cadre de la mise en place des mesures de minimisation de risque) afin de proposer toute mesure d'amélioration. Il développe des domaines d'expertise dans des domaines spécialisés (perfusion, pansements, etc....).
- Retour d'information sur des questions relatives à la matériovigilance et la réactovigilance : le CRMRV répond aux questions posées par des professionnels de santé, des patients ou des tiers à l'aide d'un fichier de réponses types fourni par l'ANSM. Celui-ci sera régulièrement mis à jour.
- Participation, le cas échéant, à des réunions de coordination des vigilances organisées par l'ARS : le CRMRV participe, en tant que de besoin, aux éventuelles réunions de coordination des vigilances organisées par l'ARS.
- Archivage : le CRMRV s'assure de la traçabilité des incidents au sein des établissements de sa région. Il archive les informations qui lui sont adressées relatives à tous les incidents concernant la région. Les documents reçus et/ou élaborés dans le cadre des missions d'expertises, d'enquêtes et de suivis régionaux doivent également faire l'objet d'un archivage.

- Veille : le CRMRV exerce une veille de la littérature scientifique et une veille réglementaire en relation avec la matériovigilance et la réactovigilance.

Avant de pouvoir débiter l'expérimentation de l'échelon régional, une convention tripartite entre l'ANSM, l'ARS et le CHU de la région concernée a été signée par les différentes parties. Les deux CHU ont ensuite recruté, sur la base du budget alloué, deux correspondants régionaux délégués en charge de cette activité pour aider les membres du CTMRV dans la phase pilote.

Le démarrage officiel de cette première phase d'expérimentation a été acté le 1<sup>er</sup> Décembre 2014 pour une durée de un an.

#### 5.1.4. Organisation de la phase pilote

Les deux CRMRV délégués ont suivi une formation mi-décembre de deux jours et demie dans les locaux de l'ANSM. Ainsi ils ont pu découvrir l'organisation de la matériovigilance et de la réactovigilance au niveau national et se familiariser avec le système d'évaluation des incidents ou risque d'incidents déclarés à l'Agence.

Des réunions téléphoniques hebdomadaires ont été mises en place avec les deux délégués et l'ANSM pour pouvoir suivre leur avancée dans l'expérimentation et répondre à leurs questions. Des réunions mensuelles ont été programmées avec les deux CRMRV, leur délégué et l'ANSM pour faire des points avec tous les acteurs de l'échelon régional et des bilans trimestriels ont également été organisés à l'Agence, à la suite des CTMRV avec les deux CRMRV et leur délégué.

Au sein de l'Agence, un Comité de Suivi a été créé pour pouvoir discuter de l'organisation de la phase pilote. Il est composé d'une dizaine de membres internes à l'ANSM. Ce Comité a permis notamment la rédaction de la procédure pour l'évaluation des incidents par les CRMRV délégués et de définir des critères pour évaluer leur évaluation.

Pour que les deux délégués puissent assurer leur mission de validation de la pertinence et de la qualité des déclarations d'incidents et la cotation des incidents, une première phase d'entraînement à la cotation a été réalisée pendant le mois de janvier 2015. Ils avaient 100 incidents enregistrés dans la base de données de l'ANSM en 2014 à coter (75 en matériovigilance et 25 en réactovigilance) soit 25 incidents à traiter par semaine. Toutes les semaines pendant un mois, les incidents cotés par les délégués ont été comparés à la cotation faite par les évaluateurs de l'Agence. Lors des réunions hebdomadaires, les cotations discordantes entre l'évaluation des CRMRV et celles des évaluateurs ANSM étaient discutées avec les évaluateurs concernés. Cette première étape d'entraînement a permis aux deux CRMRV délégués de se familiariser avec la technique de cotation des incidents.

Une deuxième étape d'entraînement à l'évaluation complète des incidents a débuté fin mars 2015. Cette fois-ci, les délégataires doivent faire une évaluation complète des incidents c'est-à-dire qu'en plus de la cotation de la gravité, de la fréquence, de la probabilité de survenue et de la probabilité de gravité en cas de survenue fait lors de la première étape d'entraînement, ils doivent en plus coter la typologie de l'incident et rédiger une synthèse de leur évaluation et d'éventuelles questions aux déclarants. L'évaluation des CRMRV est faite en amont de l'évaluation des évaluateurs de l'ANSM sauf pour les incidents critiques. Les CRMRV ont deux jours ouvrés pour traiter les incidents prioritaires et trois jours ouvrés pour traiter les autres incidents. Chaque évaluateur ANSM corrige et/ou valide les incidents évalués par les CRMRV qui concernent leur champ de compétence et évalue la qualité de l'évaluation en fonction des critères définis par le Comité de Suivi. La qualité de l'évaluation par le CRMRV est considérée comme bonne si l'évaluateur ANSM valide en l'état le dossier, moyenne si la cotation ou l'évaluation est différente de l'évaluateur mais reste pertinente et ces différences ne sont pas pénalisantes pour l'instruction du dossier ou encore insuffisante si l'évaluation est pénalisante pour le dossier (synthèse insuffisante, questions inutiles non pertinentes ou cotation mauvaise). Un suivi des évaluations des incidents par les CRMRV est réalisé tous les mois afin de s'assurer que ces derniers ont acquis la méthode d'évaluation ou que certains points de la méthode sont à revoir.

#### 5.1.5. Bilan à trois mois de l'expérimentation

Un premier bilan de la phase pilote à trois mois a été réalisé lors du CTMRV du 09 mars 2015. En plus de leur formation à l'ANSM et de leur mois d'entraînement à la cotation d'incidents de matériovigilance et de réactovigilance, les CRMRV ont recensé tous les correspondants locaux de leur région et mis à jour leurs coordonnées, étape chronophage mais indispensable au bon déroulement de cette expérimentation. Les premiers échanges entre les CRMRV et les CLMV/CLRV de leurs régions ont permis d'identifier que la grande majorité de ces derniers sont très favorables à un échelon régional et qu'ils ont un réel besoin de formation au niveau local. Ils ont réalisés une enquête régionale pour identifier les attentes et les besoins des Correspondants Locaux de leur région (besoin de formation, de sensibilisation...) et ont ensuite organisé des réunions de formations/sensibilisation à la matériovigilance et à la réactovigilance dans leur région. Des journées régionales de matério- et réactovigilance à laquelle l'ARS et l'ANSM seront présentes, sont également programmées, en juin 2015 pour l'Aquitaine et septembre 2015 pour le Nord-Pas-De-Calais.

Pour approfondir l'expérimentation et disposer d'un échantillon plus représentatif, de nouvelles régions (quatre) vont être recrutées lors du deuxième semestre de 2015 avec si possible un membre du CTMRV réactovigilant pour pouvoir évaluer la faisabilité d'un échelon régional par un réactovigilant. Le bilan global de l'expérimentation en 2016 avec l'extension à six régions permettra d'analyser la pertinence d'une éventuelle généralisation de la mise en place d'un échelon régional à l'ensemble du territoire français en 2017.

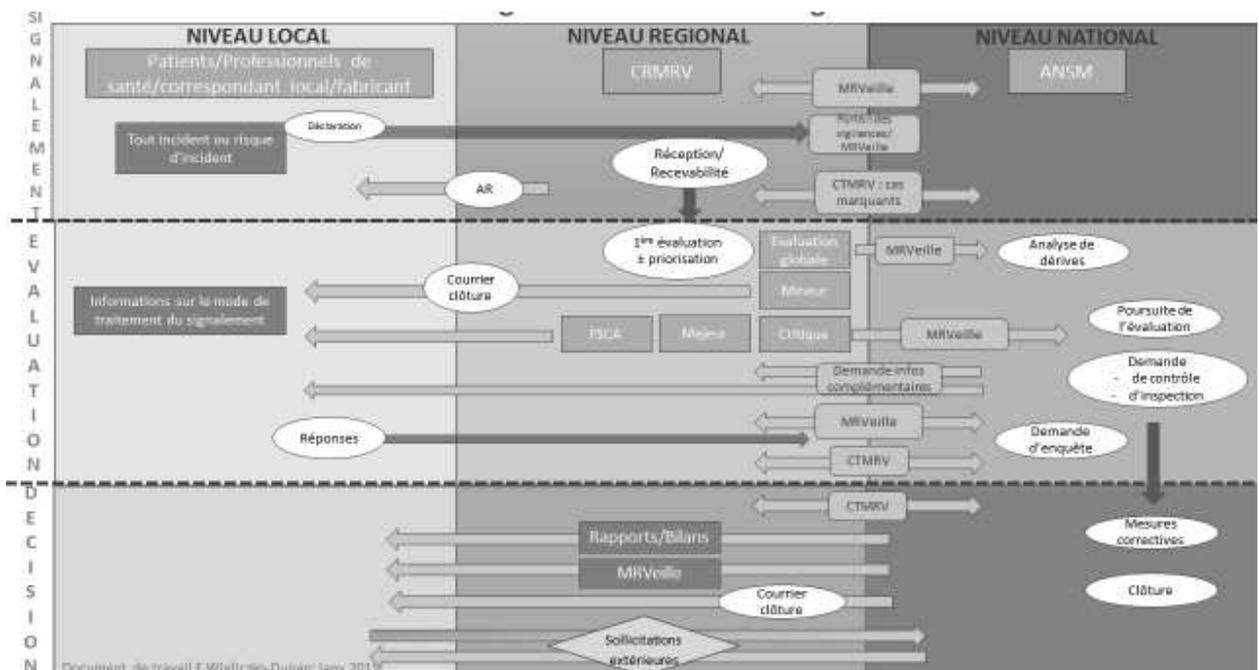


Figure 6: Le futur circuit d'un signalement de matériovigilance

## **5.2. Développement d'un nouveau type d'enquête**

### **5.2.1. Introduction**

En matériovigilance les informations dont dispose l'ANSM proviennent des déclarations d'incidents or, comme pour toutes les vigilances, l'information sur la probabilité de survenue d'un incident n'est pas directement accessible, c'est pourquoi le recours à l'expertise externe peut s'avérer essentiel pour certains dossiers. Cependant, le domaine très vaste des dispositifs médicaux fait qu'il est difficile d'avoir des experts externes pour tous les types de DM existants ayant également des connaissances dans le système de vigilance. Ainsi, dans le but d'améliorer le recueil de l'avis des CLMV ou de tout autre expert externe, l'ANSM développe un outil d'interrogation en ligne avec un site web dédié aux enquêtes de l'Agence.

Ce nouveau type d'enquête permet en plus de développer une nouvelle méthode d'évaluation statistique et donc d'aller dans le même sens que la FDA qui elle aussi cherche à développer de nouvelles méthodes pour renforcer le système de surveillance des DM.

### **5.2.2. Objectif de ce type d'enquête**

L'objectif de ce projet est de fournir à l'Agence un outil lui permettant d'interroger rapidement et en tant que de besoin l'expertise des CLMV et ainsi mettre à profit le réseau de matériovigilance, ou encore l'expertise de tout autre expert externe (médecin, chirurgien, pharmacien, IDE...) et que cette méthode puisse être utilisée pour l'ensemble des DM existants.

### **5.2.3. Principe de cette nouvelle méthode**

L'ANSM souhaite utiliser comme nouveau type de recueil d'information auprès des correspondants locaux et autres experts, une méthode scientifique validée appelée méthode d'élicitation. Cette méthode consiste à traduire l'avis d'un expert sur la survenue d'un événement (e.g. incident grave de MV) sous forme de distribution de probabilités. L'élicitation permet de quantifier l'incertitude des experts interrogés, ce ne sont pas des informations précises qui sont demandées aux experts mais un ressenti. Ainsi elle permet à l'expert interrogé de ne pas aller rechercher des informations dans des dossiers patients et donc d'obtenir un meilleur taux de réponse.

Le terme élicitation peut être défini comme le processus par lequel un expert exprime un jugement quantitatif basé sur ses propres croyances (indépendamment de la qualité de ces connaissances) pour une quantité incertaine <sup>[60]</sup>.

Ce système d'analyse est actuellement utilisé dans d'autres domaines que celui de la santé à savoir : la finance (investissement, assurance), l'ingénierie, le marketing mais aussi pour l'évaluation de l'impact environnementale <sup>[53]</sup>.

L'élicitation est nécessaire pour éclairer les décisions, en particulier dans les situations où les données sur le phénomène auquel on s'intéresse sont insuffisantes ou controversées. De plus avec cette méthode les avis de plusieurs experts peuvent être recueillis individuellement et agrégés de sorte de pouvoir connaître l'avis d'un groupe d'experts.

Il existe un grand nombre de méthode d'élicitation. Trois principales techniques sont décrites dans la littérature <sup>[38]</sup>: la technique à intervalle fixe, la technique à intervalle variable et la technique hybride. C'est cette dernière technique qui est utilisée pour les enquêtes de l'Agence car elle bénéficie d'une bonne compréhension de la part des experts interrogés

#### 5.2.4. Exemple simple

Prenons l'exemple sur la température qu'il fera demain explicité sur le site des enquêtes en ligne de l'ANSM <http://www.vigi-eli.fr>. Il est possible de répondre 20°C car c'est la valeur la plus vraisemblable (donnée sur le site de Météo France par exemple) mais nous ne pouvons pas être totalement certain de cette valeur, il est possible de répondre plutôt environ 20°C. L'élicitation permet de quantifier ce « environ », c'est-à-dire l'incertitude autour de la valeur la plus vraisemblable selon la personne interrogée en lui demandant la valeur la plus faible possible (e.g. 15°C) et la valeur la plus haute possible (e.g. 25°C). Il y a déjà là un intervalle de valeurs autour de 20°C mais peut-être que la personne interrogée pense que la probabilité qu'il fasse demain entre 20° et 22° est plus élevée que celle entre 23° et 25°. C'est ce qui lui est posé comme questions dans un second temps, en lui demandant la probabilité de plusieurs intervalles de valeurs. Par exemple entre 15°C et 18°C, elle pense qu'il y a 10% de chance que la température soit dans cet intervalle, entre 18°C et 20°C: 30% de chance, entre 20°C et 22°C : 50% de chance et entre 22°C et 25°C : 10% de chance. Au total, il y a bien 100% de chance qu'il fasse d'après le répondant entre 15° et 25°.

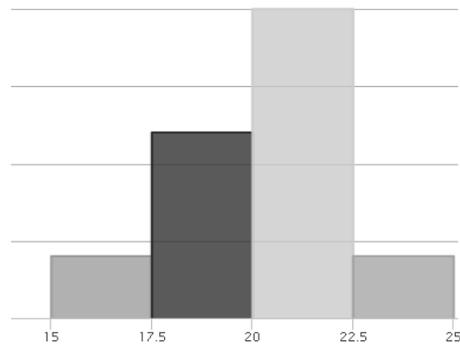


Figure 7 : Graphique représentant l'avis de l'expert élicité sur la température qu'il fera demain avec une incertitude entre 15°C et 25°C <http://www.vigi-eli.fr>

Le graphique ci-dessus représente la distribution de probabilité de la température qu'il fera demain. En abscisses, figurent les températures. La probabilité d'un intervalle de températures correspond à l'aire sous la courbe. Par exemple, d'après le graphique, il y a 80% de chances qu'il fasse au moins 19°C.

Cet exemple illustre bien que l'avantage d'une méthode d'élicitation par rapport à une question unique sur le paramètre permet de traduire une incertitude. Cette méthode permet d'interroger n'importe quelle personne quel que soit son degré d'incertitude (celle-ci pouvant être liée à son degré de connaissance sur le sujet ou à la variabilité même du paramètre).

Prenons l'exemple de quelqu'un qui n'a aucune idée de la température qu'il peut faire demain. Il pourra également répondre 20°C avec un intervalle très large de températures possibles, mettons entre 0° et 40°, et attribuer la même probabilité à tous les intervalles de températures possibles.

La figure 4 représente son histogramme de réponse qui traduit une incertitude complète entre 0° et 40°. A l'inverse, quelqu'un qui a très peu d'incertitude sur la question, donnera un intervalle très resserré des valeurs possibles (Figure 5).

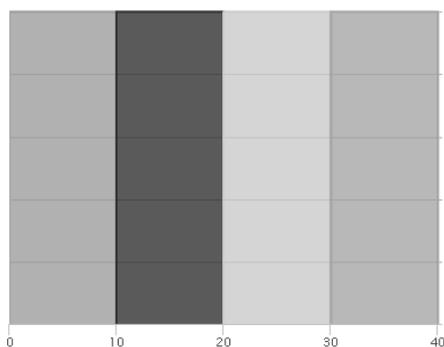


Figure 8 : Graphique représentant l'avis de l'expert élicité sur la température qu'il fera demain avec une incertitude entre 0°C et 40°C <http://www.vigi-eli.fr>

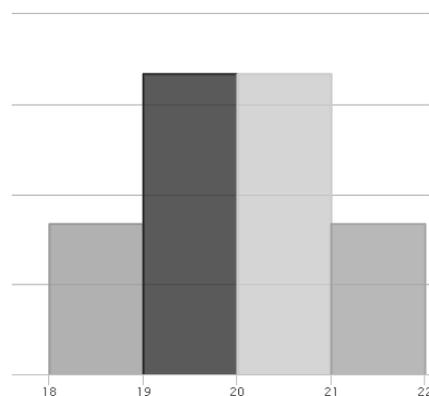


Figure 9 : Graphique représentant l'avis de l'expert élicité sur la température qu'il fera demain avec une incertitude entre 18°C et 22°C <http://www.vigi-eli.fr>

### 5.2.5. Enquête « Plaques et Vis verrouillées en titane »

Pour pouvoir tester cette nouvelle méthode d'enquête auprès de ses experts, l'ANSM a lancé courant mai 2015, une enquête sur du matériel d'ostéosynthèse. En effet, il a été porté à l'attention de l'Agence, dans le cadre de son partenariat avec ORTHORISQ (organisme de gestion des risques appliquée à la chirurgie orthopédique et traumatologique), les difficultés rencontrées par les chirurgiens lors du retrait des plaques d'ostéosynthèse et des vis verrouillées en titane. L'ANSM a réalisé une enquête liée à l'utilisation de ces dispositifs, afin d'évaluer la problématique et de compléter les données recueillies dans le cadre de la matériovigilance car ce sujet fait l'objet, à ce jour, de très peu de signalements déclarés à l'ANSM. En parallèle, un échange avec les autres autorités compétentes européennes ainsi qu'une revue de la bibliographie ont été réalisés. L'objectif de ce travail est de réévaluer le rapport bénéfices-risques de ces dispositifs. Cette méthode d'enquête est moins contraignante et moins chronophage que les enquêtes habituelles, dans la mesure où il n'est pas nécessaire de reprendre tous les dossiers patients. Elle permet des échanges directs, entre les chirurgiens orthopédistes et l'ANSM.

## **5.3. Développement de l'évaluation globale des incidents de matériovigilance**

### **5.3.1. Introduction**

L'Agence souhaite comme cela existe déjà avec le médicament, développer l'évaluation du rapport bénéfice/risque des dispositifs une fois mis sur le marché. Cela lui permettrait d'avoir une vision globale des problématiques de sécurité sanitaire pouvant émerger suite à l'utilisation des DM et être en capacité de détecter des signaux sanitaires.

Le développement d'une évaluation globale des incidents et non plus unitaire pour certains types de DM ne veut pas dire que les incidents évalués de cette manière ne sont pas graves, au contraire, l'analyse globale peut permettre de mieux évaluer les incidents. De plus, l'ANSM réalise d'ores et déjà des évaluations globales pour certaines typologies d'incident de certains DM avec les protocoles d'évaluation spécifique et les protocoles particuliers mais ces deux méthodes n'apparaissent pas suffisantes notamment pour les protocoles d'évaluation spécifique qui ne permettent pas à l'heure actuelle de pouvoir détecter des signaux dans un temps opportun. En effet, il existe un retard notable à l'analyse qui peut s'expliquer par le fait que ces protocoles nécessitent la rédaction d'un rapport étoffé comportant les volumes de vente de DM par fabricant, le calcul de PRR...et par la qualité des personnes qui en ont la charge mais ne sont pas expertes dans ces domaines de dispositifs. Une autre raison de développer des évaluations globales et des analyses de rapports bénéfice/risque, c'est que les procédures de traitement des incidents de matériovigilance sont différentes d'un fabricant à l'autre et une harmonisation des pratiques est nécessaire.

Devant ces constats l'Agence teste de nouvelles méthodes d'évaluation globale : les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité des dispositifs médicaux (PSUR-DM) et les rapports périodiques de sécurité (RPS).

### **5.3.2. Objectifs**

Ces deux nouvelles méthodes d'évaluation globale ont pour objectifs de ne plus traiter certains signalements de manière unitaire mais de détecter des signaux qui pourraient mettre en évidence des problématiques de sécurité émergentes et également d'harmoniser les données obtenues auprès des fabricants.

De plus, ce type d'évaluation globale permettrait de développer une approche bénéfices/risques pour les DM, de surveiller le DM tout le long de son cycle de vie en tenant compte des modifications apportées dans le cadre de son développement et des actions correctives mises en place mais aussi de mettre en perspective l'ensemble des données de sécurité disponibles pour approcher au mieux le profil de sécurité du DM et mettre en place une approche différenciée en fonction du niveau de risques identifié à savoir : le fabricant doit soit faire une déclaration immédiate de l'incident soit faire une déclaration sous forme de PSUR-DM ou RPS.

### 5.3.3. Les Periodic Safety Update Reports (PSUR-DM)

Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité des dispositifs médicaux (Periodic Safety Update Reports pour les dispositifs médicaux (PSUR-DM)) sont définis comme des documents de surveillance après mise sur le marché d'un DM, soumis par le fabricant ou son mandataire à l'autorité compétente qui en fait la demande, selon une périodicité définie. Ces rapports sont en cohérence avec le nouveau règlement européen sur les DM qui exigera l'évaluation clinique du rapport bénéfices/risques.

Les PSUR-DM fournissent les éléments permettant de réévaluer périodiquement ce rapport bénéfices/risques du DM. Ainsi, ces rapports doivent comprendre une évaluation continue actualisée de la sécurité d'utilisation du produit, en apportant des données complémentaires à celles déposées au moment de la mise sur le marché et incluant l'évaluation clinique tout le long du cycle de vie du dispositif médical. En particulier les nouveaux risques identifiés sur la période considérée, les modifications des risques antérieurement connus, une actualisation de l'évaluation de la balance bénéfices/risques du DM au regard de ces risques. Enfin, le fabricant proposera un plan d'actions préventives et correctives à mettre en place tenant compte des données de sécurité actualisées qu'il aura analysé.

Chaque PSUR-DM doit donc contenir l'ensemble des données participant à l'évaluation du rapport bénéfices/risques, mais aussi une analyse centrée sur la période considérée (un an actuellement). Une conclusion relative à la performance clinique et la sécurité du dispositif au regard de ce qui est prévu quant à son utilisation doit être apportée.

Les données attendues concernent la vigilance et la surveillance du marché. Il s'agit notamment des mesures prises pendant la période considérée et relatives à la sécurité, des données de vente et d'exposition, des signalements de matériovigilance, des données de la littérature scientifique, des résultats de suivi clinique après commercialisation avec les analyses

et les conclusions qui en découlent, des données sur les études ou essais cliniques après commercialisation et des données de détection automatisée des signaux, si elles existent.

Ce type de document n'est pour le moment testé qu'en France et uniquement avec les fabricants d'implants mammaires (huit fabricant différents). Ces derniers doivent soumettre un rapport par type de remplissage (Silicone, sérum physiologique ...), incluant tous les types d'enveloppes et toutes les formes une fois par an au mois d'avril. Les expandeurs sont exclus du champ du PSUR-DM.

Les premiers rapports ont été transmis entre avril et juin 2014. Les données fournies par les fabricants d'implants mammaires ont fait l'objet d'une double analyse : analyse des résultats et analyse de la pertinence des éléments fournis entre juillet et décembre 2014.

L'analyse de ces rapports a montré que tous les fabricants ont modifié leurs dispositifs au niveau de la conception des modalités de production depuis leur première mise sur le marché ainsi que les notices d'utilisations pour suivre ces évolutions. Les mentions de durée de vie dans les notices sont floues et les implants avec sérum physiologique et hydrogel sont de plus en plus rares.

De plus, la qualité des PSUR-DM dépend de la taille des structures et de l'interprétation que le fabricant fait des questions. Chaque fabricant a réalisé sa propre revue bibliographique et en a dégagé les taux attendus, ces taux diffèrent d'un fabricant à l'autre. Les études cliniques réalisées sont très disparates d'un fabricant à l'autre. La qualité et la quantité d'informations fournies est très hétérogène, ne permettant pas de comparaison.

Les typologies utilisées, et les regroupements de typologie sont différents d'un fabricant à l'autre. En ce qui concerne la matériovigilance, les fabricants ont présenté leurs données en brut. Le nombre d'incident d'une même typologie sur le volume de vente global. Les taux de ruptures et de contractures capsulaires sont des taux cumulés, cette méthode de calcul empêche de suivre les ruptures et les contractures capsulaires dans le temps. Les taux de ruptures et de complications sont tous inférieurs à ceux trouvés dans la littérature mais inexploitable. Toutes les complications peu courantes (LAGC et Cancer) ont fait l'objet d'un suivi spécifique.

En ce qui concerne les études cliniques, celles réalisées sont très disparates d'un fabricant à l'autre aussi bien sur la qualité que la quantité. Les informations fournies sont très hétérogènes et ne permettent pas de comparaison entre les fabricants. La distinction des patientes porteuses d'implant pour savoir si c'est une primo implantation ou non, à visée esthétique ou reconstructrice n'est pas toujours réalisée. La comparaison des résultats s'avère difficile pour cette première analyse des PSUR-DM.

Afin de permettre une meilleure analyse comparative lors de la réception des prochains rapports des améliorations ont été apportées pour le PSUR-DM 2015. Tout d'abord le nombre de pages

est limité à cinquante pages. Les questions notamment sur les modalités de calcul sont précisées pour avoir des réponses plus homogènes. Les typologies à étudier sont définies et les fabricants doivent utiliser des typologies entrant dans les définitions que l'ANSM a définies. Le taux de rupture et de contracture capsulaire est demandé année par année et non pas de façon cumulée (nombre d'incidents des implants de telle année sur le volume de vente de l'année correspondante).

Enfin chaque fabricant doit reporter dans un tableau final (prédéfini par l'ANSM) les taux de ruptures observées année par année. L'Agence va également réaliser une recherche bibliographique afin de créer des taux de « référence » pour chaque typologie d'incident, sur lesquels les fabricants devront se baser. Ceci permettra également de comparer ces références avec les taux issus de la revue bibliographique et proposées par les fabricants. Enfin, la trame déjà préexistante du PSUR a été améliorée afin d'obtenir la meilleure homogénéité possible des données fournies.

Cette méthode s'est inspirée des PSUR qui existent déjà pour le médicament au niveau européen.

#### 5.3.4. Les Rapports Périodiques de Sécurité (RPS)

Les rapports périodiques de sécurité (RPS) sont un mélange de PSUR-DM simplifié et de Periodic Summary Report (PSR). C'est également une méthode en test uniquement en France.

Une phase pilote pour la mise en place de RPS pour les défibrillateurs cardiaques externes et les systèmes de monitoring a été lancée en 2014. Ces RPS, soumis par le fabricant ou son représentant à l'autorité compétente à intervalle régulier, ont pour objectif d'évaluer le rapport bénéfices/risques d'un dispositif médical après sa mise sur le marché.

Le RPS, contrairement au PSUR-DM, modifie le processus de traitement des incidents ou risques d'incident. Il n'y a plus de traitement unitaire donc plus de rapport final demandé sauf pour les incidents avec décès du patient. Les rapports périodiques sont à retourner tous les six mois à l'ANSM sous la forme d'un tableau de recueil semestriel.

Tout problème de sécurité reproductible qui entraîne la mise en œuvre d'actions correctives (FSCA) devra être déclaré à l'ANSM sans attendre l'échéance des six mois.

Les premiers rapports sont arrivés en mars 2015 pour la période du 1<sup>er</sup> septembre 2014 au 31 décembre 2015.

Du point de vue des établissements de santé, ces RPS n'entraînent pas de changement dans le processus de traitement pour les signalements de décès. Pour les autres signalements (=hors décès) ils reçoivent un accusé de réception leur indiquant que le signalement ne fait pas l'objet

d'une évaluation unitaire de la part de l'ANSM mais est traité dans le cadre d'une analyse globale. Ces incidents continuent à être vus « au fil de l'eau » par l'évaluateur afin d'identifier d'éventuelles dérives et le rapport semestriel n'exclut pas que des questions complémentaires soient posées au fabricant sur un incident en particulier.

Le tableau de recueil des incidents répertorie l'ensemble des signalements rapportés sur une gamme de produits. Pour chaque signalement sont renseignés les informations sur le produit et la description de l'incident, les conséquences pour le patient, la typologie de l'incident rapportée par le déclarant, si l'incident est reportable au titre du MEDDEV, les résultats d'analyse (selon une liste d'items prédéfinis tels que panne de batterie, défaut de maintenance, défaut du logiciel...), si le DM est conforme aux spécifications du fabricant suite à analyse et enfin si l'incident est lié à une FSCA.

Un autre avantage de ces RPS est de pouvoir recueillir annuellement des informations sur le parc installé pour les équipements.

Une question se pose : porter ce sujet au niveau européen.

## 5.4. Développement des études épidémiologiques

L'épidémiologie c'est l'étude de l'état de santé des populations. Elle est ainsi complémentaire aux systèmes de vigilance en apportant une vision globale du profil de sécurité des produits de santé en vie réelle et en permettant d'évaluer leur sécurité d'emploi <sup>[1]</sup>.

Les études épidémiologiques permettent de poursuivre les essais réalisés avant obtention du marquage CE (DM de classe III) dans la « vraie vie » et de tenir compte de l'hétérogénéité des malades.

Pour améliorer cette vision globale en vie réelle, l'ANSM a donc développé, en complément des systèmes traditionnels de vigilance et de recherche active de signaux, une approche épidémiologique <sup>[5]</sup>. Dans cette optique, depuis fin 2013, l'ANSM dispose elle-même d'un accès aux données individuelles du **Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie** (SNIIRAM) <sup>[14]</sup> et elle met en œuvre un partenariat avec la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) pour la réalisation conjointe d'études sur la sécurité des produits de santé.

Comme discuté plus haut, l'hémovigilance effectue déjà des études épidémiologiques avec sa base de données e-fit et la pharmacovigilance commence également à développer cette activité. Pour ce qui est du domaine du DM, l'épidémiologie n'est pas actuellement très développée. Il n'existe pas ou peu d'études épidémiologiques sur les DM.

La création de deux plateformes indépendantes de l'industrie, ayant les capacités scientifiques, techniques et cliniques de conduire des études épidémiologiques sur les bases de données françaises en santé et les très grandes cohortes nationales pour documenter l'usage des produits de santé en vie réelle et évaluer leur sécurité d'emploi a été actée en 2014.

Ces deux plateformes sont coordonnées respectivement par le CHU de Rennes et l'Université de Bordeaux pour renforcer la réalisation d'études sur la sécurité des produits de santé en France.

Les travaux des plateformes seront coordonnés par l'ANSM et les programmes d'études définis annuellement avec l'ANSM pour répondre à ses priorités en matière de sécurité d'emploi et d'évaluation des usages des produits de santé.

Avec la création en 2012, d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé rattaché à la direction de la stratégie et des affaires internationales, l'ANSM dispose ainsi des compétences nécessaires pour réaliser de façon autonome des études épidémiologiques depuis l'élaboration des protocoles d'études jusqu'à l'analyse critique et la communication des résultats. Ces études sont conduites

à partir des différentes bases de données disponibles. Elles contribuent à renforcer la surveillance des produits de santé en vie réelle.

Avec ces nouveaux outils, les études épidémiologiques dans le domaine des dispositifs médicaux devraient se développer de plus en plus dans les années à venir.

## **5.5. Création d'un portail des vigilances**

### **5.5.1. Introduction**

Par lettre du 26 janvier 2013 de la Ministre des affaires sociales et de la santé, Jean-Yves Grall alors Directeur de la Santé s'est vu confier comme mission la réorganisation des vigilances sanitaires. Son rapport de mission <sup>[37]</sup> a mis en exergue que les systèmes de vigilances et donc la matériovigilance, étaient inadaptés à la déclaration d'incident par les citoyens et les professionnels de santé (hors établissement de santé). De plus la promotion de la déclaration est, dans le système actuel, essentiellement tournée vers les établissements de santé et plutôt absente vers le grand public. Or une meilleure déclaration des incidents en impliquant tous les acteurs concernés permettrait une meilleure anticipation des crises sanitaires. Ce rapport renforce le constat bien identifié d'une sous-déclaration des incidents dans toutes les vigilances.

### **5.5.2. Objectifs**

La création d'un portail commun des vigilances a pour but de réduire la sous-déclaration en simplifiant et banalisant la déclaration par la population et les professionnels de santé. Le citoyen devient ainsi une partie prenante du système de vigilance. La simplification de la déclaration permettra également aux professionnels de santé d'intégrer la remontée d'incidents dans leurs pratiques professionnelles.

Un autre but du portail mis en place par la Ministre, est d'unifier et d'harmoniser le recueil des signaux sanitaires puisqu'il s'agit d'un portail commun pour toutes les vigilances.

### 5.5.3. Principe

Le projet de création d'un portail commun des Vigilances a débuté en octobre 2014. Il est piloté par l'ASIP Santé (**Agence des Systèmes d'Informations Partagés de Santé**) qui est un **Groupement d'Intérêt Public** (GIP) placé sous la tutelle du Ministère des affaires sociales et de la santé ayant pour objectif de favoriser le développement des systèmes d'information dans le domaine de la santé et du secteur médico-social. Le portail, selon le calendrier prévisionnel, sera mis en service fin décembre 2015.

Ce portail commun de déclaration sera ouvert à toute personne morale: professionnels de santé, population, industriels (en toxicovigilance uniquement pour le moment dans cette première version) et aux structures notamment de vigilances sur un périmètre large de signaux sanitaires (ensemble des événements indésirables dans le champ sanitaire qu'ils soient graves ou pas).

Afin de simplifier la déclaration, le portail commun devient la porte d'entrée principale pour remonter au niveau national, des signalements d'incidents ou risque d'incidents. Il assure le recueil et la conformité des signaux puis les oriente sans délai (de façon automatisée en grande partie) vers les acteurs en charge d'évaluer le signal et le risque potentiel. Ensuite le traitement des signalements reste identique à celui existant.

Ce nouveau système de déclaration centralisé va guider, à partir de questions simples, le déclarant néophyte comme le déclarant familiarisé (différenciation patient et professionnel de santé) aux processus de déclaration vers la déclaration adaptée à la typologie de l'événement auquel il se trouve confronté.

Le portail ne stock pas les déclarations qui lui sont transmises mais les professionnels de santé peuvent créer un compte et enregistrer des brouillons avant de valider leur déclaration définitive. Il assure également un retour d'information aux déclarants aussi bien à un niveau individuel (avec un accusé de réception systématique) qu'à un niveau plus global (bulletins d'information, bilans, résultats d'enquêtes, ...).

Cet outil est à considérer comme un complément au service des différents systèmes de vigilance actuellement en place et peut servir de relais d'information et de promotion sur la déclaration et les vigilances en général <sup>[67]</sup>.

Ce portail des vigilances permettra également de réduire des freins à la déclaration avec la protection du déclarant (déclaration non conservée), un retour interactif des informations ou encore la valorisation de la déclaration.

## 6. Conclusion

Le système de matériovigilance français est un des systèmes le plus développé en Europe. La France est présente et très impliquée dans de nombreux groupes de travail existants au niveau européen dans le but d'améliorer de façon continue le système de vigilance. Cependant la description de son organisation au niveau national laisse encore apparaître certains points à améliorer.

La comparaison avec les autres vigilances françaises et les systèmes de matériovigilance étrangers a permis d'identifier des pistes permettant de corriger certains points faibles mis en exergue. Aussi certaines pistes comme la mise en place d'un échelon régional pour renforcer le lien entre le niveau local et le niveau national, le développement de l'épidémiologie pour renforcer un signal sanitaire ou encore le développement de l'évaluation globale sont déjà mises en place mais pour la plupart de façon encore expérimentale.

D'autres pistes, elles, méritent discussion au sein de l'ANSM. Par exemple le développement d'un extranet pour faciliter la déclaration des incidents, que cela devienne moins contraignant et moins chronophage ou encore un accès public à la base de données des incidents de matériovigilance déclarés à l'ANSM pour améliorer la transparence de cette dernière.

Une autre piste pour renforcer et moderniser la surveillance des DM et en particulier la matériovigilance, est la diversification des sources d'information et l'intégration de l'ensemble des données pour en faire émerger les signaux opportuns. Croiser les informations obtenues des déclarations d'incidents avec les études épidémiologiques, la littérature et les analyses des rapports bénéfice/risque permettrait de renforcer les différents signaux sanitaires et ainsi la vigilance deviendrait un véritable enjeu pour l'avenir. Cette diversification de source d'information permettrait de réagir avant l'apparition d'une nouvelle crise sanitaire, c'est-à-dire d'être proactif et non plus attentiste.

Il faut cependant garder en tête, que le domaine des dispositifs médicaux est un domaine qui évolue très rapidement avec l'apparition de dispositifs certes plus performants, moins invasifs pour le patient mais souvent plus complexes à utiliser. Certains DM nécessitent une courbe d'apprentissage relativement importante avant d'être utilisés en toute sécurité. Ce facteur peut être à l'origine de l'augmentation du nombre d'incidents ou risque d'incidents. Ainsi il faudrait se

pencher sur un moyen de s'assurer que les utilisateurs soient tous correctement formés à l'utilisation du dispositif avant qu'il soit régulièrement utilisé.

Un autre moyen d'améliorer les vigilances serait de stimuler le milieu de la recherche dans le domaine de la surveillance. En effet aux Etats-Unis par exemple, la FDA en association avec des chercheurs a développé un logiciel permettant de détecter automatiquement des signaux à l'aide de modèles statistiques à partir de données présentes dans des registres par exemple. Ce système est, à mon sens, une grande avancée pour améliorer la réactivité du système de vigilance.

De nombreuses pistes peuvent encore être mises en exergue pour optimiser, sécuriser et renforcer le système de matériovigilance français mais aussi international.

## Bibliographie

- [1] Académie nationale de médecine. La pharmacoépidémiologie: un dispositif nécessaire pour renforcer l'efficacité, la sécurité et le bon usage des médicaments. <http://www.academie-medecine.fr/la-pharmacoepidemiologie-un-dispositif-necessaire-pour-renforcer-lefficacite-la-securite-et-le-bon-usage-des-medicaments/>, consulté le 18 juillet 2015
- [2] Académie Nationale de Pharmacie. Rapport « Réactovigilance ». 2013. [http://acadpharm.org/dos\\_public/REactovigilance\\_rapport\\_\\_VF.pdf](http://acadpharm.org/dos_public/REactovigilance_rapport__VF.pdf), consulté le 05 mai 2015
- [3] ANSM. Annexe 1 de la convention tripartite relative à la mise en place d'une phase pilote visant à créer un échelon régional en matériovigilance et réactovigilance, juin 2014
- [4] ANSM. Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain. Septembre 2014; <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/%28offset%29/3>, consulté le 22 août 2015
- [5] ANSM. Bulletin des vigilances n°63. Novembre 2014. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6346eba970cc58cd89da2c4d36a46f6c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6346eba970cc58cd89da2c4d36a46f6c.pdf), consulté le 24 avril 2015
- [6] ANSM. Bulletin des vigilances n°65. Avril 2015. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bbc0f853a6f108fa2f008681ba4ffae6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bbc0f853a6f108fa2f008681ba4ffae6.pdf), consulté le 24 avril 2015
- [7] ANSM. Communiqué de presse: le CHU de Rennes lance officiellement le consortium de Pharmaco-Epidémiologie des Produits de Santé. [http://ansm.sante.fr/content/download/77731/985561/version/1/file/CP\\_CHU-Rennes\\_05-06-2015.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/77731/985561/version/1/file/CP_CHU-Rennes_05-06-2015.pdf), consulté le 18 juillet 2015
- [8] ANSM. Evaluation des incidents en réactovigilance. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Reactovigilance/Evaluation-des-incidents/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Reactovigilance/Evaluation-des-incidents/(offset)/1), consulté le 05 mai 2015
- [9] ANSM. Guide de Biovigilance. Octobre 2011 [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bcef203df79a\\_e53c65ff2277f9bc52f5.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bcef203df79a_e53c65ff2277f9bc52f5.pdf), consulté le 21 avril 2015
- [10] ANSM. Matériovigilance. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Materiovigilance/\(offset\)/0#dm](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Materiovigilance/(offset)/0#dm), consulté le 03 février 2015
- [11] ANSM. Programme de travail 2015 de l'ANSM. Synthèse, janvier 2015
- [12] ANSM. Questionnaires-types déclarants. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Questionnaire-types-declarants/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/Questionnaire-types-declarants/(offset)/1), consulté le 24 avril 2015
- [13] ANSM. Rapport d'activité 2012. <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles>, consulté le 26 avril 2015
- [14] ANSM. Rapport d'activité 2013. <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles>, consulté le 26 avril 2015
- [15] ANSM. Répertoire des signalements de matériovigilance. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/vigimater/index.php>, consulté le 24 avril 2015

- [16] ANSM. Systèmes de Vigilances à l'Agence <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/> (offset)/0, consulté le 24 avril 2015
- [17] ARS Auvergne. Guide des vigilances sanitaires et l'obligation de déclaration, septembre 2009. <http://www.ars.auvergne.sante.fr/Guide-des-vigilances-sanitaire.116526.0.html>, consulté le 19 août 2015
- [18] Assemblée Nationale. Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur le projet de loi relatif à la santé. 20 mars 2015. <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rapports/r2673.pdf>, consulté le 22 mai 2015.
- [19] Aullen J-P. La sécurité pretransfusionnelle : expérience région PACA. DRASS PACA 4 octobre 2006. [http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/evaluation\\_et\\_formation/evaluation\\_securite\\_pretransf/pretransf\\_aullen.pdf](http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/evaluation_et_formation/evaluation_securite_pretransf/pretransf_aullen.pdf), consulté le 20 avril 2015
- [20] Bagheri H et al. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 50: 479-484
- [21] Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. (2002) Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*; 288: 1588
- [22] Bignon A. Le projet de règlement européen sur les Dispositifs Médicaux: analyse des principales évolutions. BiomAdvice, note d'analyse réglementaire, août 2013 <http://biom-advice.com/resources/2013-08+Nouveau+r%C3%A9glement+europ%C3%A9en+sur+les+ DM.pdf>, consulté le 7 avril 2015
- [23] Buton F. De l'expertise scientifique à l'intelligence épidémiologique: l'activité de veille sanitaire. *Genèses* 4/2006 (no 65), p. 71-91
- [24] Causse-Allorent S. Le circuit triangulaire des signalements de matériovigilance : apport de ce système dans la sécurité des dispositifs médicaux. Th D Pharm, Nantes, 2004
- [25] CCLIN Paris Nord. La gestion des risques dans les établissements de soins, A. Perrin, mars 2010 [http://www.cclinparisnord.org/REGION/NPC/USAGER010310/GDR\\_Perrin.pdf](http://www.cclinparisnord.org/REGION/NPC/USAGER010310/GDR_Perrin.pdf), consulté le 19 août 2015
- [26] Commission Européenne. Proposition de règlement du parlement européen et du conseil relatif aux dispositifs médicaux et modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009
- [27] Eurasanté. Comment se préparer à l'évolution de la réglementation européenne ? Conférence évolution de la réglementation européenne des dispositifs médicaux / Santé. 7 avril 2014, Lille Grand Palais
- [28] Europa. Une nouvelle approche de l'harmonisation technique. [http://europa.eu/legislationsummarys/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/technical\\_harmonisation/l21001a\\_fr.htm](http://europa.eu/legislationsummarys/internal_market/single_market_for_goods/technical_harmonisation/l21001a_fr.htm), consulté le 23 février 2015
- [29] Europharmat. Gestion des risques et dispositifs médicaux stériles, la sécurisation au niveau du produit DM : évolution réglementaire et surveillance du marché. Journées Europharmat montpellier le 09 octobre 2013

- [30] FDA Strengthening our national system for medical device postmarket surveillance. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/ucm301912.htm>, consulté le 20 août 2015
- [31] FDA. Coding Concepts. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/ReportingAdverseEvents/EventProblemCodes/ucm134747.htm>, consulté le 26 mai 2015
- [32] FDA. Federal Food, Drug and Cosmetic Act. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>, consulté le 20 mai 2015
- [33] FDA. Medical Device Epidemiology Network Initiative (MDEpiNet). <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ScienceandResearch/EpidemiologyMedicalDevices/MedicalDeviceEpidemiologyNetworkMDEpiNet/default.htm>, consulté le 20 août 2015
- [34] FDA. Recommendations for a National Medical Device Evaluation System. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/entersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHReports/UCM459368.pdf>, consulté le 20 août 2015
- [35] Gendron M. Motivation et réticences des médecins généralistes à participer à un travail de pharmacovigilance. Th D Médecine Générale, Paris 6, 2013
- [36] Gorodetzky D. Définition et organisation de l'hémovigilance. Formation des Correspondants d'Hémovigilance à l'Institut National de la Transfusion Sanguine. Octobre 2014
- [37] Grall J.Y. DGS. Réorganisation des vigilances sanitaires. Rapport de mission, juillet 2013
- [38] Grigore B., Peters J., Hyde C., Stein K. (2013) Method to elicit probability distributions from experts: a systematic review of reported practice in health technology assessment. *PharmacoEconomics* 31:991-1003
- [39] Hazell L, Shakir SA. (2006) Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29: 385-96
- [40] IGAS. Evolution et maitrise de la dépense des dispositifs médicaux. Rapport n°RM2010-154P, novembre 2010
- [41] IMDRF. About IMDRF. <http://www.imdrf.org/about/about.asp>, consulté le 20 mai 2015
- [42] Institut de Veille Sanitaire. La veille et l'alerte sanitaire en France. [http://www.invs.sante.fr/publications/2011/veille\\_alerte\\_sanitaire\\_france/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2011/veille_alerte_sanitaire_france/index.html), consulté le 25 avril 2015
- [43] Jacquirot J-C. L'analyse de risques pour les débutants. Juillet 2010 <http://www.case-france.com/L%27analyse%20de%20risque%20pour%20les%20d%C3%A9butants.pdf>, consulté le 24 avril 2015
- [44] Kramer D B., Xu S., Kesseleim A S. (2012) How does regulation of medical device perform in the United States and the European Union? A Systematic review. *PLoS Med* 9(7): e1001276

- [45] Lassale B., Ragni J., Besse-Moreau M. Intérêt d'une collaboration entre la coordination des vigilances et la gestion des risques liés aux soins dans un établissement de santé. (2013) *Transfusion Clinique et Biologique* 20, 193-197
- [46] LNE/G-MED. Le marquage CE des dispositifs médicaux. <http://www.gmed.fr/pages/guides/recevoir-guide-marquage-ce.asp?IdDoc=5>, consulté le 23 février 2015
- [47] LNE/G-MED. Révisions des directives européennes sur les dispositifs médicaux <http://www.gmed.fr/pages/dossiers/revision-directives-dm.asp>, consulté le 14 avril 2015
- [48] Martinière K., Lucas S., Zorzi P. (2008) Les incidents et effets indésirables de biovigilance : analyse descriptive de données nationales après quatre années de pratique. *Transfusion Clinique et Biologique* 15, 179-189
- [49] Matheny M E. et al. (2011) Evaluation of an automated safety surveillance system using risk adjusted sequential probability ratio testing. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 11:75
- [50] MHRA. Medical devices : guidance for manufacturers on vigilance <http://www.gov.uk/government/collections/medical-devices-guidance-for-manufacturers-on-vigilance>, consulté le 05 mars 2015
- [51] Montastruc JL, Bagheri H, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase Michel C. (2005) Nouvelles méthodes d'étude du risque médicamenteux : l'expérience du centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance. *Bull Acad Natl Med* 189 : 493-505
- [52] NPS Medecinewise learning. Reporting adverse events with medical devices. <http://learn.nps.org.au/course/view.php?id=260>, consulté le 28 avril 2015
- [53] Pietrocatelli S. Analyse bayésienne et élicitation d'opinions d'experts en analyse de risques et particulièrement dans le cas de l'amiante chrysotile. Th D Med, Montréal, 2009
- [54] Polisen J., Gagliardi A., Clifford T. (2015) How can we improve the recognition, reporting and resolution of medical device-related incidents in hospitals? A qualitative study of physicians and registered nurses. *BMC Health Services Research* Jun 6;15:220
- [55] Polisen J., Gagliardi A., Urbach D., Clifford T., Fiander M. (2015) Factors that influence the recognition, reporting and resolution of incidents related to medical device and other healthcare technologies: a systematic review. *Systematic review* 4:37
- [56] Pritapom K., Teerawattananon Y. (2014) The Economic Evaluation of Medical Devices: Challenges. *J Med Assoc Thai*; 97 (Suppl. 5): S102-S107
- [57] Quaranta J-F., Canivet N., Darmon M-J., Jambou P., Rocher F., Staccini P. et al. (2008) La coordination des vigilances sanitaires : pour une gestion plus globale des risques hospitaliers. *Transfusion Clinique et Biologique* 15, 284-288
- [58] Resnic F S. et al. (2010) Automated Surveillance to Detect Postprocedure Safety Signals of Approved Cardiovascular Devices. *JAMA* 304(18):2019-2027
- [59] SNITEM. Le secteur des dispositifs médicaux. [http://www.snitem.fr/sites/default/files/ckeditor/livret\\_dm.pdf](http://www.snitem.fr/sites/default/files/ckeditor/livret_dm.pdf), consulté le 31 mars 2015
- [60] Soares M.O., Bojke L., Dumville Jo., Iglesias C., Cullum N., Claxton K. (2011) Methods to elicit experts' beliefs over uncertain quantities : application to a cost effectiveness transition model of negative pressure wound therapy for severe pressure ulceration. *Statist. Med.*, 30 2363-2380

- [61] Sorenson C., Drummond M. (2014) Improving medical device regulation: the United States and Europe perspective. *The Milbank Quarterly* 92 (1): 114-150
- [62] Soulaymani Bencheikh R. Généralités sur la notification spontanée. Cours francophone Inter Pays de Pharmacovigilance
- [63] TGA. Medical devices safety up date, volume 3 numéro 1, janvier 2015 <http://www.tga.gov.au/publication-issue/medical-devices-safety-update-volume-3-number-1-january-2015#iris>, consulté le 20 mai 2015
- [64] Thérapeutic Goods Act 1989 <https://www.comlaw.gov.au/Details/C2015C00086>, consulté le 20 mai 2015
- [65] Université de Lille 2 – Europharmat – SNITEM. Le Marquage CE des dispositifs médicaux. Version 1.3 du 22 août 2014. [http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/4\\_1\\_EE.html](http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/4_1_EE.html), consulté le 04 juin 2015
- [66] Van Brabandt H., Neyt M., Hulstaert F. (2012) Transcatheter aortic value implantation (TAVI): risky and costly. *BMJ* 345:e4710
- [67] Weber F. Réforme du dispositif des vigilances sanitaires. Deuxième journée régionale des vigilances en Ile-de-France, 27 novembre 2014, Paris 6ième, Campus des Cordeliers

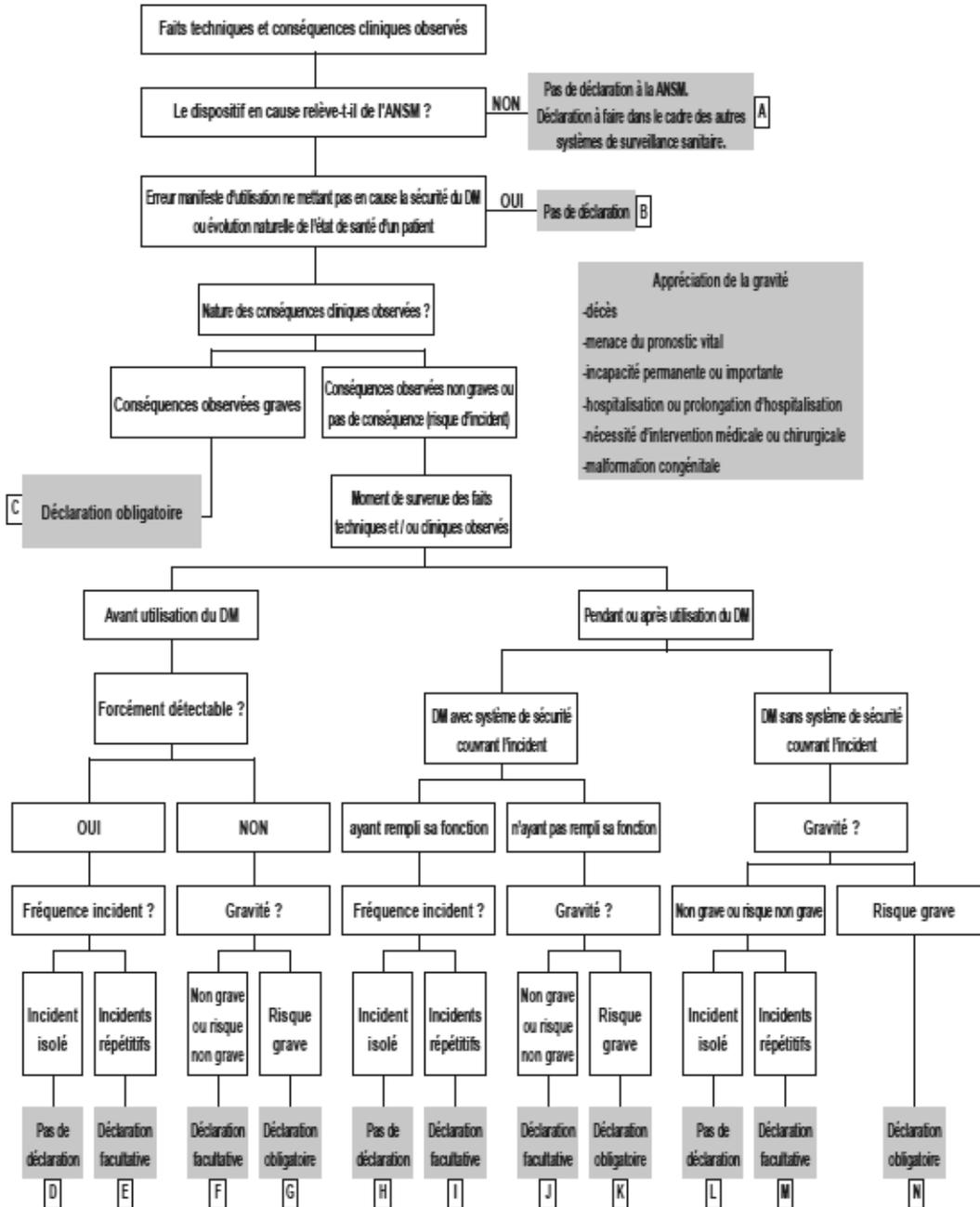
Annexe 1

 <p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</p> <p>143/147, bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Fax : 01 55 87 37 02</p> <p>ENVOI PAR FAX : Si un accusé de réception ne vous est pas parvenu dans les 10 j, prière de confirmer le signalement par ENVOI POSTAL AVEC A.R.</p>		 <p>Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE</p>		<p>N° 10246*05 </p> <p>Cadre réservé à l'ANSM</p> <p>Numéro Attributaire Sous-commission Date d'attribution</p> <p>Date d'envoi du signalement</p>	
<p><b>SIGNALEMENT D'UN INCIDENT ou RISQUE D'INCIDENT</b></p>		<p>Code de la Santé publique : articles L. 5212-2, R. 5212-14 à 16</p>			
<p><b>L'émetteur du signalement</b></p> <p>Nom, prénom</p> <p>Qualité</p> <p>Adresse professionnelle</p> <p>code postal / commune</p> <p>E-mail</p> <p>Téléphone / Fax</p> <p><input type="checkbox"/> Etablissement de santé : N° FINESS <input type="checkbox"/> Association distribuant DM à domicile ? <input type="checkbox"/> Fabricant / Fournisseur <input type="checkbox"/> Autre</p> <p>L'émetteur du signalement est-il le correspondant matériovigilance ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>			<p><b>Le dispositif médical impliqué (DM)</b></p> <p>Dénomination commune du DM</p> <p>Dénomination commerciale: modèle/ type/ référence</p> <p>N° de série ou de lot / Version logicielle</p> <p>Nom et adresse du fournisseur</p> <p>code postal / commune</p> <p>Nom et adresse du fabricant</p> <p>code postal / commune</p>		
<p><b>L'incident ou le risque d'incident</b></p> <p>Date de survenue / Lieu de survenue</p> <p>Si nécessaire : nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur à contacter</p> <p>Circonstances de survenue / Description des faits</p> <p>Le cas échéant joindre une description plus complète sur papier libre. Préciser alors le nombre de pages jointes, <input type="text"/> et rappeler le nom de l'émetteur sur chaque page.</p>			<p>Conséquences cliniques constatées</p> <p>Mesures conservatoires et actions entreprises</p>		
<p>Situation de signalement (de A à N) <input type="text"/> voir nomenclature page 2/2</p>			<p>Le fabricant ou fournisseur est-il informé de l'incident ou risque d'incident ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>		

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès de l'organisme destinataire du formulaire (ANSM).

# Aide au signalement des incidents

N° 10246\*05 



**Appréciation de la gravité**

- décès
- menace du pronostic vital
- incapacité permanente ou importante
- hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- nécessité d'intervention médicale ou chirurgicale
- malformation congénitale

## Report Form Manufacturer's Incident Report Medical Devices Vigilance System (MEDDEV 2.12/1 rev 7)

new case, keep base data

Version 2.26en  
2012-12-04

### 1 Administrative information

<b>Recipient (Name of NCA)</b>	Stamp box
<b>Address of National Competent Authority</b>	

**Date of this report**

**Reference number assigned by the manufacturer**

**Reference number assigned by NCA**

**Type of report**

Initial report  
 Follow-up report  
 Combined initial and final report  
 Final report

**Does the incident represent a serious public health threat?**

yes  
 no

**Classification of incident**

Death  
 Unanticipated Serious Deterioration in State of Health  
 All other reportable incidents

**Identify to what other NCA's this report was also sent**

### 2 Information on submitter of the report

**Status of submitter**

Manufacturer  
 Authorised Representative within EEA and Switzerland and Turkey  
 Others: (Identify the role)

**3 Manufacturer information**

new

<b>Name</b>	
<input type="text"/>	
<b>Contact Name</b>	
<input type="text"/>	
<b>Address</b>	
<input type="text"/>	
<b>Postcode</b>	<b>City</b>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Phone</b>	<b>Fax</b>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>E-mail</b>	<b>Country</b>
<input type="text"/>	AT - Austria <input type="text"/>

**4 Authorised Representative Information**

new

<b>Name</b>	
<input type="text"/>	
<b>Contact Name</b>	
<input type="text"/>	
<b>Address</b>	
<input type="text"/>	
<b>Postcode</b>	<b>City</b>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Phone</b>	<b>Fax</b>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>E-mail</b>	<b>Country</b>
<input type="text"/>	AT - Austria <input type="text"/>

**5 Submitter's Information**

new

<b>Name</b>	
<input type="text"/>	
<b>Contact Name</b>	
<input type="text"/>	
<b>Address</b>	
<input type="text"/>	
<b>Postcode</b>	<b>City</b>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Phone</b>	<b>Fax</b>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>E-mail</b>	<b>Country</b>
<input type="text"/>	AT - Austria <input type="text"/>

**6 Medical device information**

new

**Class**

- AIMD Active implants  
 MDD Class III  
 MDD Class IIb  
 MDD Class IIa  
 MDD Class I
- IVD Annex II List A  
 IVD Annex II List B  
 IVD Devices for self-testing  
 IVD General

**Nomenclature system (preferable GMDN)**

GMDN

**Nomenclature code****Nomenclature text****Commercial name/ brand name / make****Model number****Catalogue number****Serial number(s) (if applicable)****Lot/batch number(s) (if applicable)****Software version number (if applicable)****Device Mfr Date****Expiry date****Implant date (For implants only)****Explant date (For implants only)****Duration of Implantation (For implants only. To be filled if the exact implant and explant dates are unknown)****Accessories / associated devices (if applicable)****Notified Body (NB) ID-number****7 Incident Information****Date the incident occurred****Incident description narrative****User facility report reference number, if applicable****Manufacturer's awareness date****Number of patients involved (if known)**

0

**Number of medical devices involved (if known)**

1

**Medical device current location/disposition (if known)**

**Operator of the medical device at the time of incident (select one)**

- Healthcare Professional
- Patient
- Other

**Usage of the medical device (select from list below)**

- initial use
- reuse of a single use medical device
- reuse of a reusable medical device
- re-serviced/refurbished
- other
- problem noted prior use

**8 Patient information**

**Patient outcome**

**Remedial action taken by the healthcare facility relevant to the care of the patient**

**Gender, if applicable**

- Female
- Male

**Age of the patient at the time of incident, if applicable**

units

- Years
- months
- days

**Weight in kilograms, if applicable**

**9 Healthcare facility information**

new

**Name of the healthcare facility**

**Contact person within the facility**

**Address**

**Postcode**

**City**

**Phone**

**Fax**

**E-mail**

**Country**

AT - Austria

**10 Manufacturer's preliminary comments (Initial/Follow-up report)**

**Manufacturer's preliminary analysis**

**Initial corrective actions/preventive actions implemented by the manufacturer**

**Expected date of next report**

**11 Results of manufacturers final investigation (Final report)**

**The manufacturer's device analysis results**

**Remedial action/corrective action/preventive action / Field Safety Corrective Action**

**Time schedule for the implementation of the identified actions**

**Final comments from the manufacturer**

**Further investigations**

**Is the manufacturer aware of similar incidents with this type of medical device with a similar root cause?**

Yes  No

**Number of similar incidents**

0

**If yes, state in which countries and the report reference numbers of the incidents.**

**For final reports only. The medical device has been distributed to the following countries:**

within the EEA and Switzerland and Turkey

- |                             |                             |                             |                             |                             |                             |                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> AT | <input type="checkbox"/> BE | <input type="checkbox"/> BG | <input type="checkbox"/> CH | <input type="checkbox"/> CY | <input type="checkbox"/> CZ | <input type="checkbox"/> DE | <input type="checkbox"/> DK |
| <input type="checkbox"/> EE | <input type="checkbox"/> ES | <input type="checkbox"/> FI | <input type="checkbox"/> FR | <input type="checkbox"/> GB | <input type="checkbox"/> GR | <input type="checkbox"/> HU | <input type="checkbox"/> IE |
| <input type="checkbox"/> IS | <input type="checkbox"/> IT | <input type="checkbox"/> LI | <input type="checkbox"/> LT | <input type="checkbox"/> LU | <input type="checkbox"/> LV | <input type="checkbox"/> MT | <input type="checkbox"/> NL |
| <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> PL | <input type="checkbox"/> PT | <input type="checkbox"/> RO | <input type="checkbox"/> SE | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> SK | <input type="checkbox"/> TR |

Candidate Countries

HR

All EEA, candidate countries and Switzerland and Turkey

Others:

**12 Comments**

*Submission of this report does not, in itself, represent a conclusion by the manufacturer and/or authorised representative or the National Competent Authority that the content of this report is complete or accurate, that the medical device(s) listed failed in any manner and/or that the medical device(s) caused or contributed to the alleged death or deterioration in the state of the health of any person.*

Signature

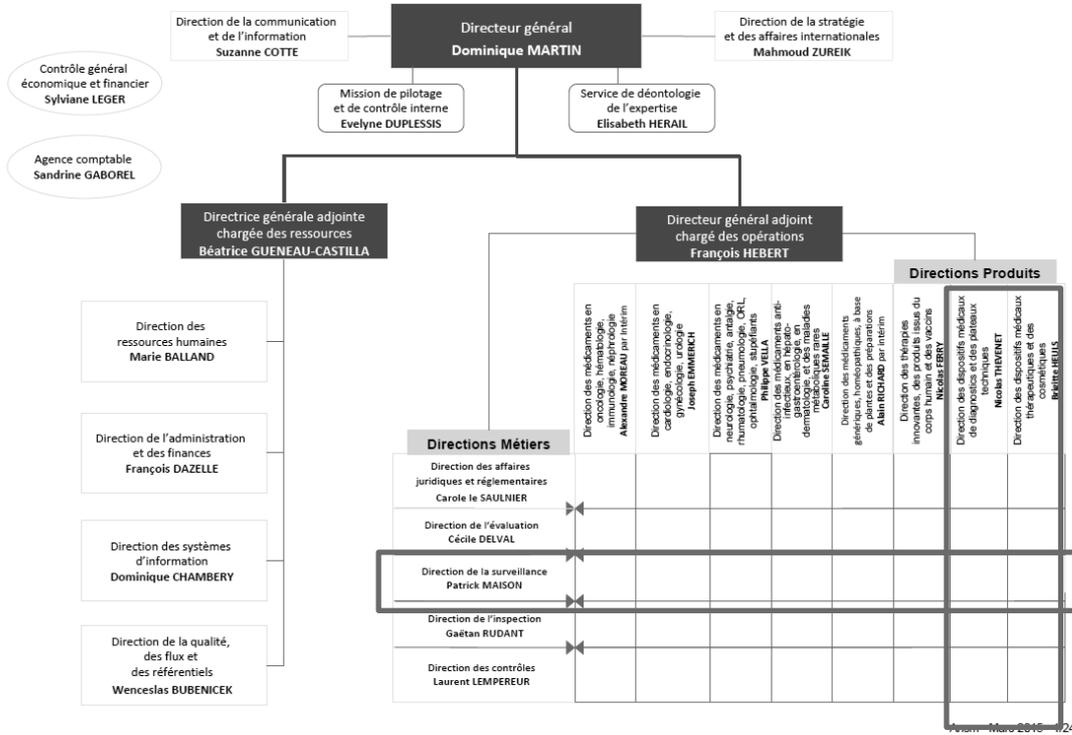
print

check

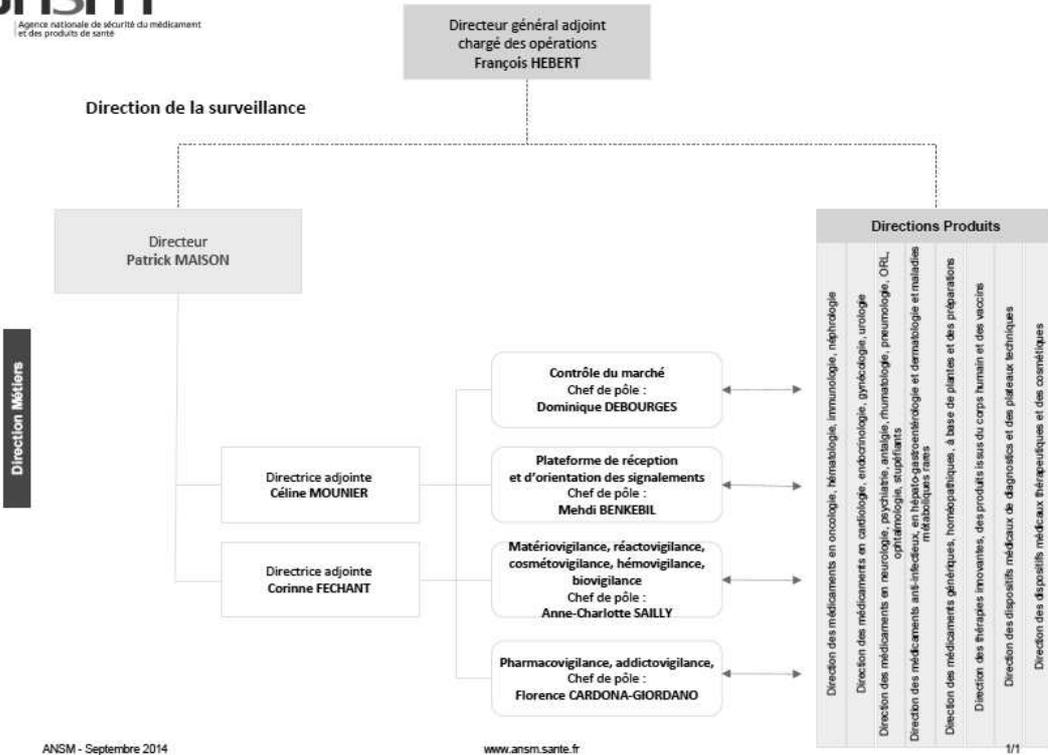
send XML-data by E-Mail

I affirm that the information given above is correct to the best of my knowledge

Annexe 3 : Organigramme de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)



# Annexe 4 : Organigramme de la Direction de la Surveillance



ANSM - Septembre 2014

www.ansm.sante.fr

1/1

Annexe 5 : Courrier accusé de réception envoyé au déclarant de matériovigilance

 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	REPUBLIQUE FRANÇAISE
<b>DIRECTION DE LA SURVEILLANCE</b>	<b><u>TELECOPIE</u></b>
<b>PLATEFORME DE RECEPTION ET D'ORIENTATION DES SIGNAUX</b>	%%Nom_declarant%% %%CALCnomDecl_D11%% <b>Fax : %%Fax_contact_D11%%</b>
D1_AR	Saint Denis, le %%DateDuJour%%
<b><u>OBJET</u> : Accusé Réception d'un signalement d'incident de matériovigilance</b>	
<b>Dispositif médical concerné :</b>	
Nom commercial :	%%Denomination_commerciale%%
Référence :	%%Ref_DCO%%
N° de série :	%%Num_serie%%
N° de lot :	%%Num_lot%%
Fabricant ou fournisseur :	%%Nom_ets_fabricant%%
<b>Votre référence :</b>	%%Ref_declarant%%
<b>Votre code Etablissement :</b>	%%Id_ets_declarant%%
<b>Date de l'incident :</b>	%%Dt_incident%%
<b>Votre signalement de matériovigilance a été enregistré sous le n° %%Id_incident%% et est en cours d'évaluation par l'ANSM. Un courrier vous précisant la procédure de traitement de cet incident vous sera envoyé prochainement.</b>	
<b>Contact :</b>	<b>Christelle LEFEVRE ou Carmen ALVES</b>
Téléphone :	+ 33 01 55 87 37 79 ou + 33 01 55 87 37 10
Fax :	+ 33 01 55 87 37 02
E-mail :	materiovigilance@ansm.sante.fr
<b><u>Confidentialité</u></b> Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.	<b><u>Confidentiality</u></b> This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.
143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr	

# SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisée de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **WIELICZKO-DUPARC Elise**

### **Renforcement, optimisation et sécurisation du système de Matéριοvigilance en France.**

Etat actuel et évolution du système Français : analyse du processus et comparaison à d'autres systèmes de vigilance

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 128 p.

---

#### **RESUME**

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est chargée de la surveillance du marché national des dispositifs médicaux (DM). Pour cela, elle s'appuie entre autre sur le système national de matériovigilance, constitué de deux échelons : un échelon national composé de l'ANSM, du comité technique de matériovigilance et de réactovigilance, de plusieurs commissions et d'experts externes et un échelon local comprenant plus de 5000 correspondants locaux de matériovigilance des établissements de santé, les fabricants et quiconque ayant connaissance d'un incident ou risque d'incident : les utilisateurs et les tiers.

Ce travail souhaite répondre à deux questions : Comment est organisé le système de matériovigilance et quels sont ses points faibles ? Et comment sont organisés les autres vigilances françaises et certains systèmes de matériovigilance étrangers pour essayer d'aboutir à des propositions susceptibles de renforcer, sécuriser et optimiser le système de matériovigilance Français?

La comparaison avec les autres vigilances françaises et les systèmes de matériovigilance étrangers a permis d'identifier des pistes permettant de corriger certains points faibles de l'organisation de la matériovigilance en France mis en exergue. Aussi certaines pistes comme la mise en place d'un échelon régional pour renforcer le lien entre le niveau local et le niveau national, le développement des études épidémiologiques pour renforcer un signal sanitaire détecté ou encore le développement de l'évaluation globale sont déjà mises en place mais pour la plupart de façon encore expérimentale. D'autres pistes méritent une discussion au sein de l'ANSM. Par exemple le développement d'un extranet pour faciliter la déclaration des incidents ou un accès public à la base de données des incidents de matériovigilance déclarés à l'ANSM pour améliorer la transparence de cette dernière.

D'autres pistes peuvent encore être étudiées pour optimiser, sécuriser et renforcer le système de matériovigilance français mais aussi international avec par exemple l'apparition de la détection automatisé de signaux sanitaires.

---

**MOTS CLES** : Dispositifs médicaux – Incidents - Matéριοvigilance – Surveillance - Vigilances Sanitaires

---

#### **JURY**

Président : Pr Rémi Varin, PUPH

Membres : Pr Bertrand Décaudin, PUPH

Dr Patrick Maison, Directeur de la Surveillance, ANSM

Dr Suzanne Haghigat, pharmacien PH

Dr Marie Lefèbvre-Caussin, pharmacien PH

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 09 Septembre 2015