



HAL
open science

Évolution de la surveillance après commercialisation des dispositifs médicaux depuis l'affaire des implants mammaires PIP (2010)

Nicolas Corbier

► **To cite this version:**

Nicolas Corbier. Évolution de la surveillance après commercialisation des dispositifs médicaux depuis l'affaire des implants mammaires PIP (2010). Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02164827

HAL Id: dumas-02164827

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02164827>

Submitted on 25 Jun 2019

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 24 JUIN 2019

PAR

M. Nicolas CORBIER

Né le 30 septembre 1993 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**EVOLUTION DE LA SURVEILLANCE APRES
COMMERCIALISATION DES DISPOSITIFS
MEDICAUX DEPUIS L'AFFAIRE DES IMPLANTS
MAMMAIRES PIP (2010)**

JURY :

Président : M. Alain NICOLAY

Membres : Mme Véronique ANDRIEU
Mme Valérie MINETTI
Mme Corinne DELORME



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Monsieur le Professeur Alain Nicolay,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Merci pour votre disponibilité et également pour vos enseignements délivrés tout au long du cursus pharmaceutique.

A Madame le Docteur Véronique Andrieu,

Je souhaite tout d'abord vous remercier pour votre présence dans ce jury et également pour votre implication et vos enseignements au sein de la filière industrie qui m'ont permis de trouver l'orientation professionnelle que j'ai aujourd'hui choisie de suivre.

A Madame le Docteur Valérie Minetti,

Je souhaite te remercier pour toute la confiance que tu m'as accordée depuis mon stage hospitalier. Je veux aussi te remercier de m'avoir fait partager ton expérience et tes enseignements dans les dispositifs médicaux, et de m'avoir accompagné dans la fin de mon cursus pharmaceutique. Tu as contribué à mon orientation vers cette filière.

A Madame Corinne Delorme,

Je te remercie pour ta présence au sein du jury de ma thèse. C'est un honneur et un plaisir pour moi de travailler dans ton équipe depuis bientôt 2 ans, merci pour ton partage de connaissances et d'expérience. J'ai énormément appris sur le secteur des dispositifs médicaux et sur la vie en entreprise grâce à toi depuis mon arrivé au GMED. Merci pour la confiance que tu m'accordes.

A ma famille et mes amis,

Je vous remercie tous pour votre soutien et votre présence durant toutes ces années. Merci pour vos attentions et vos encouragements, vous m'avez accompagné tout au long de mon parcours universitaire jusqu'à la rédaction de cette thèse.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ANNEXES	13
LISTE DES ILLUSTRATIONS	14
LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
I. Introduction.....	17
II. Cadre réglementaire des dispositifs médicaux.....	19
A. Définition et classification	19
1. Définition du règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux	19
2. Classification.....	20
B. Accès au marché européen.....	21
1. Processus de certification	21
2. La législation en vigueur	23
a. Les directives	23
b. Les règlements européens (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746.....	24
3. Les exigences essentielles / les exigences générales en matière de sécurité et performance	26
4. Marquage CE : les procédures d'évaluation de la conformité	26
5. La surveillance après commercialisation	35
a. Généralités	35
b. La vigilance	36
c. La surveillance du marché.....	38
C. Principaux acteurs.....	39
1. Les instances réglementaires.....	39
a. L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)	39
b. La Commission européenne	39
2. Les organismes notifiés.....	40
a. Team-NB	41
b. NBOG (Notified Body Operations Group)	41
III. L'affaire des implants mammaires PIP et le plan d'action mis en place au niveau européen.....	42
A. L'affaire des implants mammaires PIP.....	42
1. Le contexte	42
2. La fraude constatée.....	44
3. Le dispositif médical	44

4.	Le statut réglementaire du dispositif	44
5.	L'organisme notifié	46
B.	Le « PIP Action Plan ».....	47
1.	Description	47
2.	Mise en place.....	48
a.	Le fonctionnement des organismes notifiés	48
b.	La surveillance du marché	50
c.	La coordination entre les États membres.....	50
d.	La communication et la transparence	51
3.	Bilan	52
IV.	Le renforcement de la surveillance après commercialisation (PMS)	53
A.	Évolution règlementaire.....	53
1.	Sous les directives européennes	53
2.	Sous les règlements européens.....	57
3.	Évolutions en cours	66
B.	Surveillance des implants mammaires par l'ANSM.....	68
C.	La base de données européenne sur les dispositifs médicaux EUDAMED (European Database on Medical Devices).....	69
1.	Sous les directives européennes	69
2.	Décision de la Commission du 19 avril 2010 relative à la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed).....	70
3.	Sous les règlements européens.....	70
a.	Un module dédié à la surveillance après commercialisation et à la vigilance.....	73
b.	Un module dédié à la surveillance du marché	73
V.	Conclusion	75
	BIBLIOGRAPHIE.....	77
	ANNEXES.....	87

LISTES DES ANNEXES

Annexe I : Liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue visés à l'article I, paragraphe 2 (Règlement (UE) 2017/745 - Annexe XVI)

Annexe II : Règle de classification (Règlement (UE) 2017/745 – Annexe VIII)

Annexe III : Documentation technique (Règlement (UE) 2017/745 - Annexe II)

Annexe IV : Documentation technique relative à la surveillance après commercialisation (Règlement (UE) 2017/745 - Annexe III)

Annexe V : Formulaire de signalement d'un incident ou risque d'incident (ANSM)

Annexe VI : Arbre décisionnel associé au formulaire de signalement (ANSM)

Annexe VII : Report form for manufacturer's to the national competent authority – MEDDEV 2.12-1 rev 8 (page 1/6)

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 – Quelques exemples de dispositifs médicaux en fonction de leur classe de risque

Figure 2 – Marquage de conformité CE

Figure 3 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe I, selon le règlement (UE) 2017/745

Figure 4 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe I stérile, avec fonction de mesurage ou chirurgical réutilisable, selon le règlement (UE) 2017/745

Figure 5 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe IIa, selon le règlement (UE) 2017/745

Figure 6 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe IIb non-implantables, selon le règlement (UE) 2017/745

Figure 7 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe IIb implantables et de classe III, selon le règlement (UE) 2017/745

Figure 8 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux selon la classe de risque, selon la directive 93/42/CEE

Figure 9 : Nombre de femmes porteuses de prothèses mammaires PIP en gel de silicone ayant subi une explantation déclarée auprès de l'ANSM

Figure 10 – Exigences réglementaires en matière de vigilance selon le règlement (UE) 2017/745 (1/2)

Figure 11 – Exigences réglementaires en matière de vigilance selon le règlement (UE) 2017/745 (2/2)

LISTE DES ABREVIATIONS

DM : Dispositifs médicaux

PME : Petite ou moyenne entreprise

PIP : Poly Implant Prothèse

EUDAMED : European Database on Medical Devices

ON : Organisme notifié

DMIA : Dispositifs Médicaux Implantables Actifs

DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic *in vitro*

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne

PSUR : Rapport périodique actualisé de sécurité

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

CLMV : Contact local de matériovigilance

Team-NB : The European Association Medical devices of Notified Bodies

NBOG : Notified Body Operations Group

GCDM : Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

NCAR : National Competent Authority Report

AFNOR : Association française de normalisation

AFFSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

UDI : Identification unique des dispositifs médicaux

PMS : Surveillance après commercialisation (Post-Market Surveillance)

FSCA : Action corrective de sécurité (Field Safety Corrective Action)

FSN : Avis de sécurité (Field Safety Notice)

PSR : Rapport de synthèse périodique (Periodic Summary Report)

TR : Rapport de tendance (Trend Report)

SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation

MIR : Rapport sur les incidents graves (Manufacturer Incident Report)

IMDRF : International Medical Device Regulators Forum

LAGC-AIM : Lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire

INCa : Institut National du Cancer

FDA : Food and Drug Administration

I. Introduction

Le marché des dispositifs médicaux (DM) est en plein essor : les technologies innovantes sont de plus en plus nombreuses et variées - autant dans les domaines électronique, informatique, mécanique ou encore textile - et sont mises au service de la santé. Le récent développement de la « e-santé », c'est-à-dire « l'ensemble des technologies et services pour les soins médicaux basés sur les technologies de l'information et de la communication » (1) et particulièrement de la « m-santé » (pratiques médicales et de santé publique supportées par des appareils mobiles, tels que les téléphones mobiles, les dispositifs de surveillance des patients et autres appareils sans fil (2)) en est le parfait exemple.

En France, en 2011, 1079 entreprises sont répertoriées dans le secteur des dispositifs médicaux. En 2017, 1343 entreprises ont été recensées avec notamment la création de 214 entreprises et le positionnement dans ce secteur de 411 entreprises déjà existantes. Ces entreprises sont à 92% des PME (petite ou moyenne entreprise) et représentent un chiffre d'affaire de 28 milliards d'euros.

Néanmoins, ce secteur grandissant est également marqué par des exigences de plus en plus importantes, notamment du point de vue de la réglementation ou de l'accès au marché. Ce qui peut expliquer pourquoi 361 entreprises ont fait l'objet de liquidation, rachat ou fusion durant cette période de 2011 à 2017 (3).

Un des éléments à l'origine de ce renforcement est la survenue de différents problèmes sanitaires qui ont touchés le marché des dispositifs médicaux. En particulier en 2010, avec l'affaire des prothèses mammaires implantables PIP (Poly Implant Prothèse), lorsque la société française à l'origine de ces dispositifs a été condamnée pour avoir mis sur le marché des implants à base de silicone non médical. Depuis 10 ans, le nombre d'incidents relatifs aux dispositifs médicaux a doublé : on décompte aujourd'hui près de 158 000 incidents déclarés (4). Et d'autres cas ayant un fort impact sur le marché ont été révélés, comme récemment avec les dispositifs médicaux implantables indiqués dans le traitement des prolapsus pelviens et de l'incontinence urinaire appelés « mesh », entraînant un arrêt de commercialisation et de vente de ces produits sur le marché américain (5).

Dans un premier temps, nous allons définir et détailler le cadre réglementaire de ces produits de santé, en mettant en avant les textes en vigueur et les principaux acteurs. Nous rappellerons dans un second temps l'historique de l'affaire PIP, en présentant le dispositif

médical incriminé, sa mise sur le marché ainsi que la fraude réalisée par l'entreprise, sur la base de données rendues publiques. Nous détaillerons ensuite le plan d'action mis en place au niveau européen en conséquence de cette affaire. Enfin, nous verrons comment la surveillance après commercialisation et la vigilance ont évolué jusqu'à aujourd'hui, avec notamment la mise en place de la base de données EUDAMED (European Database on Medical Devices).

La réglementation des dispositifs médicaux est en pleine transition, avec d'un côté des directives européennes en vigueur depuis les années 1990 et de l'autre, la récente publication de deux nouveaux règlements en avril 2017 qui entreront en application en 2020 (DM) et 2022 (DMDIV). C'est pourquoi, dans la première partie consacrée au cadre réglementaire, l'accent sera mis sur la nouvelle réglementation en vigueur, tout en faisant certains parallèles avec les directives qui demeurent aujourd'hui encore applicables. La réglementation relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) ne sera pas abordée ici.

II. Cadre réglementaire des dispositifs médicaux

A. Définition et classification

1. Définition du règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux regroupent une très vaste variété de produits de santé. Cependant, ils répondent tous à une même définition. On entend par dispositif médical, « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- Communication d'informations au moyen d'un examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux :

- Les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,
- Les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point ; » (6)

Il est important de noter que la principale différence entre médicament et dispositif médical est liée au mode d'action principal : pharmacologique, immunologique, métabolique ou non. En effet, on définit un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez

l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (7).

2. Classification

La classification d'un dispositif médical est basée sur 2 aspects majeurs : la destination et le risque associé. Autour de ces deux critères s'organisent 4 grandes classes :

- Classe I, I stérile (Is), I avec fonction de mesurage (Im), I instrument chirurgical réutilisable (Ir)
- Classe IIa
- Classe IIb
- Classe III

La classe III étant la classe la plus élevée en termes de risques.

Exemples de dispositifs	Classe de risque
Compresse, scalpel	Classe I
Pansement hémostatique	Classe IIa
Implant dentaire, suture	Classe IIb
Valve cardiaque, prothèse de hanche	Classe III

Figure 1 – Quelques exemples de dispositifs médicaux en fonction de leur classe de risque

Pour déterminer la classe, il faut s'appuyer sur un ensemble de définitions spécifiques et de règles précises énoncées dans l'annexe VIII du règlement (UE) 2017/745 (cf. Annexe I). Les 22 règles présentes vont s'appliquer en fonction de la durée d'utilisation du dispositif :

- « Temporaire » : utilisation continue du dispositif pendant moins de 60 minutes
- « A court terme » : utilisation continue du dispositif entre 60 minutes et 30 jours
- « A long terme » : utilisation continue du dispositif pendant plus de 30 jours

Et si le dispositif répond aux définitions de « dispositif invasif » (une sonde urinaire par exemple) et de « dispositif actif » (un défibrillateur externe par exemple).

Ces règles de classification vont enfin s'appliquer en fonction de la destination du dispositif et du contact anatomique (avec le système circulatoire central ou le système nerveux central). Il faut noter que parmi ces 22 règles, on retrouve 9 « règles particulières » qui viennent préciser les cas de dispositifs médicaux au statut particulier dont la classification peut être difficile. C'est le cas des dispositifs incorporant une substance qui, si utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament, mais aussi les dispositifs utilisés dans la contraception, ceux qui incorporent un nanomatériau ou encore ceux fabriqués à partir de cellules d'origine animale ou humaine.

Cette classification du dispositif médical est établie par le fabricant, qui sera contrôlée puis confirmée, le cas échéant, par un organisme notifié lors d'une demande d'évaluation de la conformité préalable à sa mise sur le marché.

B. Accès au marché européen

1. Processus de certification

L'accès au marché européen est autorisé pour les fabricants ayant apposé un marquage de conformité appelé « marquage CE » sur leurs dispositifs médicaux, opération conditionnée par l'obtention d'une certification relative à la législation en vigueur en Europe. Cette certification est délivrée par des organismes notifiés (ON) dans la majorité des cas (les dispositifs médicaux de classe I n'imposent pas une certification par un organisme notifié). Elle consiste en l'évaluation de la conformité des dispositifs aux exigences réglementaires, selon une stratégie ou procédure d'évaluation de la conformité (*cf. B.4. Marquage CE : les procédures d'évaluation de la conformité*).

Cette conformité se base sur :

- La réalisation d'une documentation technique, spécifique au dispositif médical
- La mise en place, l'application et la mise à jour d'un système de management de la qualité qui inclut la surveillance après commercialisation

Le processus de certification débute par un premier contact du fabricant auprès d'un organisme notifié désigné en Europe pour la législation en vigueur. Cet organisme notifié réalise une vérification préliminaire des informations du fabricant, préalables à sa demande (si

le produit répond à la définition de dispositif médical et quelle est sa classification, par exemple) puis émet une offre de certification. Si le fabricant est d'accord avec la proposition émise, l'organisme notifié va réaliser une évaluation complète de la demande et soumettre un contrat à l'entreprise, afin de formaliser un accord entre ces deux parties. L'ON va ensuite débiter son activité d'évaluation de la conformité.

Il s'agit d'un audit sur site du système de management de la qualité (du fabricant et de certains sous-traitants) et d'une évaluation de la documentation technique relative au dispositif médical. A la suite de ces prestations, l'organisme notifié fait le bilan de la conformité observée chez le fabricant puis, le cas échéant, fait un point sur des non-conformités qui auraient pu être détectées et les communique au fabricant. Ce dernier doit alors concevoir et mettre en place un plan d'action afin de pallier les écarts mis en évidence.

Les rapports finaux concernant ces 2 prestations sont alors rédigés et le dossier global du fabricant fait l'objet d'une revue finale par des personnes indépendantes n'ayant pas participé aux activités d'évaluation ou d'audit du fabricant concerné.

Une décision est alors prise sur la certification, avec l'émission ou non d'un certificat CE pouvant être délivré pour une durée maximale de 5 ans. Le fabricant peut alors apposer sur son dispositif médical le marquage CE.

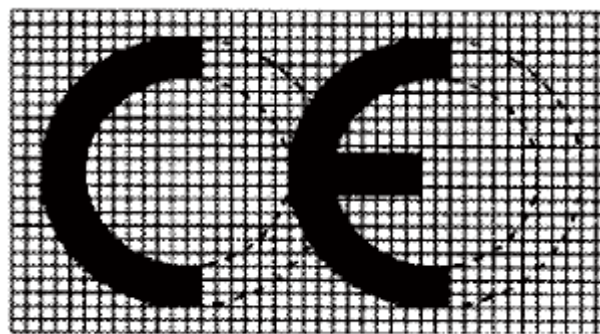


Figure 2 – Marquage de conformité CE (8)

Cette certification est néanmoins conditionnée par des activités de surveillance réalisées par l'organisme notifié, indiquées dans les termes du contrat signé par le fabricant. Celles-ci consistent en la réalisation d'audits annuels sur site pendant toute la durée de la certification, afin de vérifier que les exigences réglementaires continuent d'être suivies et que les dispositions prises par les fabricants sont bien réalisées, notamment en termes de surveillance après commercialisation et de vigilance.

L'organisme notifié se réserve également le droit de réaliser des audits documentaires, des essais sur les dispositifs prélevés sur le marché ou encore des audits inopinés s'il estime nécessaire de suivre avec attention l'évolution d'un fabricant, suite à la mise en place de modifications sur le produit par exemple.

Lorsque le certificat arrive à la fin de sa durée de validité (qui ne peut excéder cinq ans), le fabricant a la possibilité de renouveler son certificat, sous réserve de contrôles de la conformité de la documentation technique du dispositif et du système de management de la qualité de l'entreprise.

2. La législation en vigueur

a. Les directives

Au niveau européen, il existe aujourd'hui trois grandes directives qui viennent fixer les exigences essentielles auxquelles les dispositifs médicaux (DM) doivent se conformer, en termes de santé et de sécurité :

- La directive 93/42/CEE est la directive commune à tous les DM ;
- La directive 90/385/CEE relative aux DMIA (Dispositifs Médicaux Implantables Actifs) ;
- La directive 98/79/CE relative aux DMDIV (Dispositif Médical de Diagnostic *in vitro*).

Il existe également de nombreuses autres directives, plus sectorielles et spécifiques, venant encadrer le secteur du DM :

- La directive 2000/70/CE relative aux DM incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains ;
- La directive 2003/12/CE relative aux implants mammaires ;
- Le règlement 722/2012 relatif aux DMIA et DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale ;
- La directive 2005/50/CE relative aux implants orthopédiques ;
- La directive 2007/47/CE qui renforce les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE.

En France, la réglementation repose aujourd'hui sur la transposition de ces directives européennes en droit français au sein du Code de la Santé Publique. De plus, il y a eu une

refonte du Code de la Santé Publique suite à la publication du règlement 920/2013 relatif à la désignation et au contrôle des organismes notifiés au titre des directives 90/385/CEE et 93/42/CEE.

Certains guides, appelés MEDDEVs, représentent une version détaillée et expliquée de certains points essentiels des directives afin de permettre une application uniforme de la part des différents acteurs, qu'ils soient fabricants, organismes notifiés ou autorités compétentes. Ces textes sont rédigés par la Commission européenne, après consultation des différents acteurs concernés. Cependant, il est important de noter que ces textes ne sont pas opposables, ils n'ont pas de valeur légale comme peuvent l'avoir les directives européennes.

Il faut également savoir que le 3 février 2003, la directive européenne 2003/12/CE a été publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) dans le but notamment d'augmenter la classe de risque des implants mammaires de IIb à III. Elle impose une nouvelle évaluation de la conformité aux exigences essentielles de la directive européenne 93/42/CEE (comme dispositif de classe III) pour tout implant mammaire mis sur le marché avant le 1^{er} septembre 2003. Ainsi, toute réévaluation de la conformité d'un implant mammaire conformément à cette directive a dû être réalisée avant le 1^{er} mars 2004.

b. Les règlements européens (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746

La réglementation encadrant les dispositifs médicaux est en constante évolution : deux nouveaux règlements sont entrés en vigueur le 26 mai 2017. Ils sont destinés à abroger respectivement les directives 93/42/CEE et 90/385/CEE et la directive 98/79/CE : le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux et le règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

Ceux-ci maintiennent globalement les exigences des directives et viennent rajouter de nouvelles exigences supplémentaires, afin d'axer cette réglementation autour de la sécurité et des données cliniques. Ces règlements ne sont pas à transposer dans le Code de la Santé Publique : ils sont directement applicables, ce qui permettra d'éviter les différentes interprétations possibles entre les pays membres de l'Union Européenne (9).

Ces textes élargissent le champ d'application de la réglementation des dispositifs médicaux (par rapport aux directives européennes en vigueur) et permettent aussi la reclassification de certains d'entre eux.

En effet, on peut noter que la définition du dispositif médical a été révisée et que ces règlements s'appliquent également pour les accessoires de dispositifs médicaux. Il s'agit de « tout article qui, sans être un dispositif médical, est destiné par son fabricant à être utilisé avec un ou plusieurs dispositifs médicaux donnés pour permettre une utilisation de ce ou ces derniers conforme à sa ou leur destination ou pour contribuer spécialement et directement au fonctionnement médical du ou des dispositifs médicaux selon sa ou leur destination » (10).

Certains produits n'ayant pas de destination médicale, et dont le statut a pu faire l'objet d'imbroglis, sont désormais couverts par ce règlement (UE) 2017/745. Il s'agit principalement de produits à visée esthétique comme les lentilles de contact, les substances utilisées dans le comblement de la peau et les équipements destinés à la liposuction, lipolyse et lipoplastie. La liste exhaustive est présente dans l'annexe XVI de ce règlement (*cf. annexe II*).

Cette nouvelle réglementation impose des exigences générales en matière de sécurité et de mise sur le marché plus strictes, notamment concernant les dispositifs médicaux les plus à risque. En effet, une procédure de consultation auprès de groupes d'experts désignés par la Commission Européenne est obligatoire, au cours du processus d'évaluation de la conformité, pour les dispositifs médicaux implantables de classe III et pour les dispositifs actifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament. Enfin, ils renforcent aussi les exigences relatives aux organismes notifiés, en augmentant leur responsabilité au regard des dispositifs sur le marché, mais aussi vis-à-vis des différents opérateurs économiques puisque les obligations des fabricants, mandataires, importateurs et distributeurs y sont également détaillées.

Ces nouveaux règlements, publiés le 5 mai 2017 au JOUE, seront d'application en mai 2020 (pour celui relatif aux dispositifs médicaux) et mai 2022 (pour celui relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*). D'ici là, une période de transition prend place où les industriels doivent continuer à respecter les directives européennes mais également commencer à mettre en place les exigences des nouveaux règlements.

Concernant la certification des dispositifs, les certificats émis selon les directives 90/385/CEE et 93/42/CEE avant le 25 mai 2017 sont valides jusqu'à la fin de la période indiquée sur ces certificats. Après le 25 mai 2017, les certificats émis restent valides jusqu'à la fin de la période indiquée sur les certificats, mais celle-ci ne doit pas excéder cinq ans après

la délivrance du certificat. Ces certificats émis au titre des directives européennes seront cependant invalidés au plus tard le 27 mai 2024.

Il est également possible de mettre sur le marché des dispositifs conformément au règlement européen avant le 26 mai 2020, par dérogation aux directives 90/385/CEE et 93/42/CEE.

3. Les exigences essentielles / les exigences générales en matière de sécurité et performance

Afin de pouvoir être mis sur le marché européen, les dispositifs médicaux doivent respecter un certain nombre d'exigences, définies dans les directives européennes comme « exigences essentielles » et dans les nouveaux règlements européens comme « exigences générales en matière de sécurité et performance ».

Ces exigences sont des spécifications à la fois techniques et cliniques dans le but d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du dispositif médical mais surtout de ne pas compromettre la sécurité et la santé des patients. Ces exigences sont décrites au sein de l'Annexe I, que ce soit pour les directives et pour les règlements. On retrouve, comme pour le médicament, la notion de « bénéfique/risque » : il s'agit de « réduire les risques autant que possible sans altérer le rapport bénéfique/risque » (11). Cette notion est beaucoup plus présente dans les nouveaux règlements, notamment dans la partie concernant la surveillance après commercialisation, avec une obligation pour les fabricants de contrôler ce rapport bénéfique/risque de manière proactive. Ce qui impose ainsi la mise en place et le maintien d'un système de gestion des risques.

Ces exigences se divisent en exigences « générales », applicables à tout dispositif médical, et en exigences « relatives à la conception et à la fabrication », qui vont s'appliquer spécifiquement selon les caractéristiques des dispositifs. Dans les règlements, on peut trouver également une 3^{ème} partie consacrée aux exigences relatives aux informations fournies avec le dispositif, exigences déjà présentes au sein des directives européennes en vigueur.

4. Marquage CE : les procédures d'évaluation de la conformité

Comme évoqué précédemment, la mise sur le marché européen des dispositifs médicaux nécessite de respecter les exigences essentielles ou les exigences générales en

matière de sécurité et performance (selon la réglementation appliquée). Pour s'assurer du respect de ces exigences, il existe des procédures dites « d'évaluation de la conformité », que chaque fabricant doit suivre et grâce auxquelles il doit démontrer sa conformité aux exigences en vigueur afin de pouvoir mettre ses produits sur le marché. Ces procédures nécessitent l'intervention d'un organisme notifié, dans un second temps, afin d'évaluer la conformité du fabricant et de juger la démonstration mise en œuvre (hors cas des DM de classe I).

Nous présenterons ici uniquement les procédures décrites dans la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux. Les procédures sont les suivantes et prennent le nom des annexes du règlement (UE) 2017/745 :

- Évaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique (Annexe IX)
- Évaluation de la conformité sur la base de l'examen de type (Annexe X)
- Évaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit (Annexe XI)
- Procédure pour les dispositifs sur mesure (Annexe XIII)

Le choix de la procédure par le fabricant va dans un premier temps se faire selon la classe du dispositif médical. Puis il pourra être guidé en fonction de l'organisation interne de l'entreprise (son système de management de la qualité en particulier) et des modalités de conception et de fabrication du produit (12).

Il est important de noter que pour tout dispositif médical et quelle que soit la procédure d'évaluation de la conformité, le fabricant aura toujours pour obligation d'établir une documentation technique spécifique à son produit. Plus précisément, le fabricant doit réaliser une documentation technique selon l'annexe II du règlement (UE) 2017/745 et une documentation technique relative à la surveillance après commercialisation selon l'annexe III, point nouveau de cette réglementation. Cette documentation technique doit contenir :

- La description détaillée du dispositif, avec ses spécifications (notamment les variantes et les accessoires),
- Les informations à fournir par le fabricant,
- Les informations sur la conception et la fabrication,
- Les exigences générales en matière de sécurité et de performances,

- L'analyse bénéfice/risque et la gestion des risques,
- Les données de validation et de vérification du produit (*cf. Annexe III*)

La documentation technique relative à la surveillance après commercialisation doit contenir un plan de surveillance après commercialisation ainsi qu'un rapport détaillant les résultats et principales constatations de la surveillance après commercialisation effectuée par le fabricant (*cf. Annexe IV*). Il s'agit du :

- Rapport sur la surveillance après commercialisation, dans le cas des dispositifs de classe I
- PSUR, le rapport périodique actualisé de sécurité, dans le cas des dispositifs de classe IIa, IIb et III

Le contenu ainsi que la périodicité de mise à jour de ces rapports sont différents selon la classe de risque du dispositif (*voir partie IV. Le renforcement de la surveillance après commercialisation (PMS)*)

- **Dans le cadre des dispositifs de classe I (hors DM stériles, DM chirurgicaux réutilisables ou DM avec fonction de mesurage)**

Les organismes notifiés n'interviennent pas dans l'évaluation de la conformité. Le fabricant démontre la conformité de ses produits en réalisant des documentations techniques spécifiques à ses produits (relatives aux Annexes II et III de la réglementation (UE) 2017/745) et engage directement sa responsabilité en établissant une déclaration de conformité UE qui vient attester de la conformité de ses produits.

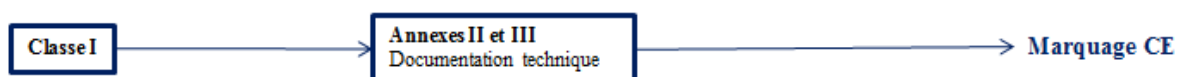


Figure 3 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe I, selon le règlement (UE) 2017/745

Quelle que soit la classe du dispositif concerné, le fabricant a pour obligation d'établir cette déclaration de conformité UE afin d'attester du respect des exigences réglementaires en

vigueur. La différence réside dans le fait que pour les dispositifs médicaux de plus faible classe (classe I), l'organisme notifié n'intervient pas directement pour évaluer la démonstration de conformité établie par le fabricant et donc ne conditionne pas l'établissement de cette déclaration. On peut ainsi dire que l'intervention de l'organisme notifié est proportionnelle au risque du dispositif médical.

- **Dans le cadre des autres dispositifs de classe I (stérile, avec fonction de mesurage ou instrument chirurgical réutilisable)**

D'autres procédures sont nécessaires. En plus d'établir une documentation technique relative aux Annexes II et III du règlement (UE) 2017/754, l'entreprise a la possibilité de démontrer la conformité d'un système de gestion de la qualité, une des obligations du fabricant décrite à l'article 10 du règlement (UE) 2017/745 qui le définit comme un système qui « englobe toutes les parties et éléments de l'organisation d'un fabricant en rapport avec la qualité des processus, des procédures et des dispositifs. Il régit les ressources requises en matière de structure, de responsabilités, de procédures, de processus et de gestion pour appliquer les principes et les mesures nécessaires pour garantir la conformité avec les dispositions du présent règlement ». Les fabricants doivent le concevoir, l'appliquer, le documenter et le mettre à jour régulièrement.

L'entreprise peut aussi choisir de démontrer sa conformité via la procédure de vérification de la conformité du produit. Elle se divise en 2 parties. Ici, la partie A correspond à la première partie de l'annexe XI du règlement (UE) 2017/745. Elle définit l'assurance de la qualité de la production, c'est-à-dire la mise en œuvre du système de gestion de la qualité spécifiquement pour la fabrication des dispositifs correspondants.

Il est important de noter que l'intervention de l'organisme notifié est obligatoire pour ces procédures, mais qu'elle est tout de même limitée dans son champ d'application à :

- L'obtention, la préservation et au maintien de l'état stérile du dispositif médical, lorsqu'il s'agit d'un DM mis sur le marché à l'état stérile ;
- La conformité du DM aux exigences métrologiques, lorsqu'il s'agit d'un DM ayant une fonction de mesurage ;
- La réutilisation du DM (nettoyage, désinfection, maintenance, essai de fonctionnement et notice d'utilisation) lorsqu'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables (13).

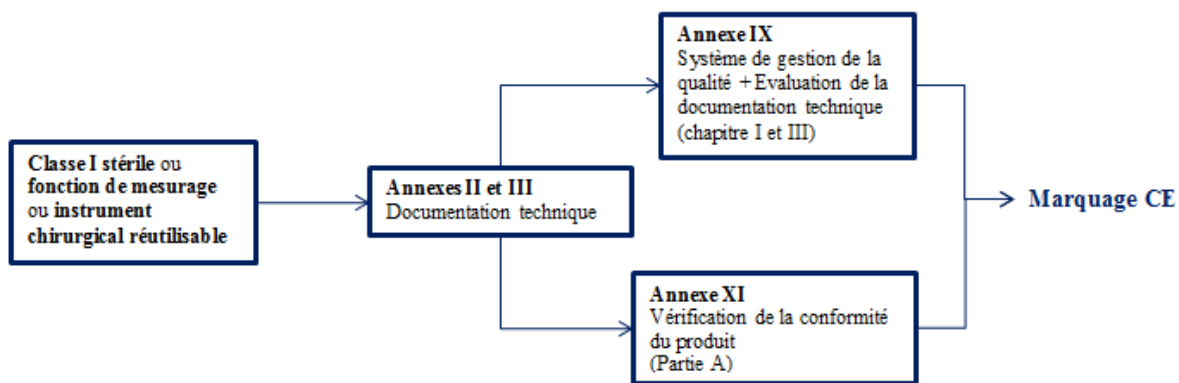


Figure 4 – Modalités d’évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe I stérile, avec fonction de mesurage ou chirurgical réutilisable, selon le règlement (UE) 2017/745

- **Dans le cadre des dispositifs médicaux de classe IIa**

Il est donné la possibilité au fabricant de démontrer la conformité de son produit de classe IIa via la procédure de vérification du produit (partie B de l’annexe XI du règlement (UE) 2017/745) qui consiste en un contrôle de chaque dispositif fabriqué, de la conformité du dispositif aux exigences applicables ainsi que des processus associés. L’organisme notifié aura pour mission de réaliser des examens et essais dans le but de vérifier et de contrôler la conformité du dispositif aux exigences du règlement et en particulier aux exigences de la documentation technique établie.

Comme pour toutes les autres classes, l’établissement de la documentation technique est obligatoire. La particularité des dispositifs de classe IIa est que les documentations techniques des DM seront échantillonnées par l’organisme notifié, afin d’évaluer la conformité d’au moins un dispositif représentatif pour chaque catégorie de dispositifs de classe IIa soumis par le fabricant.

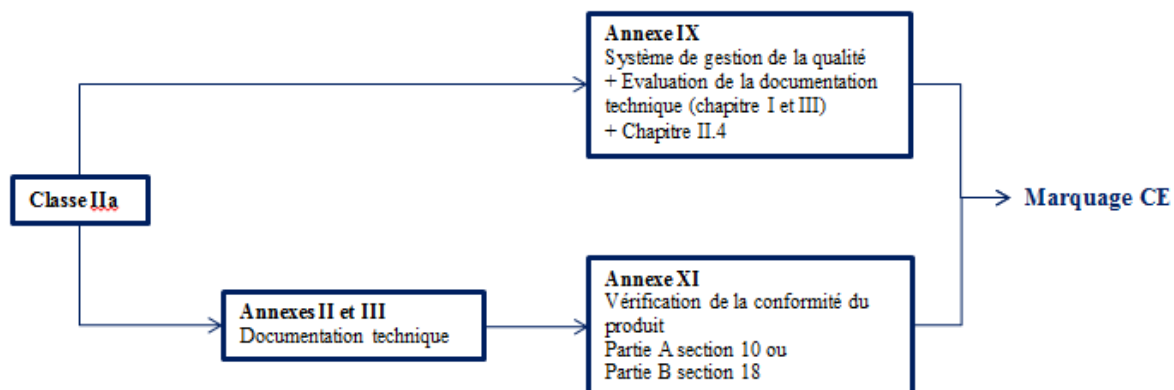
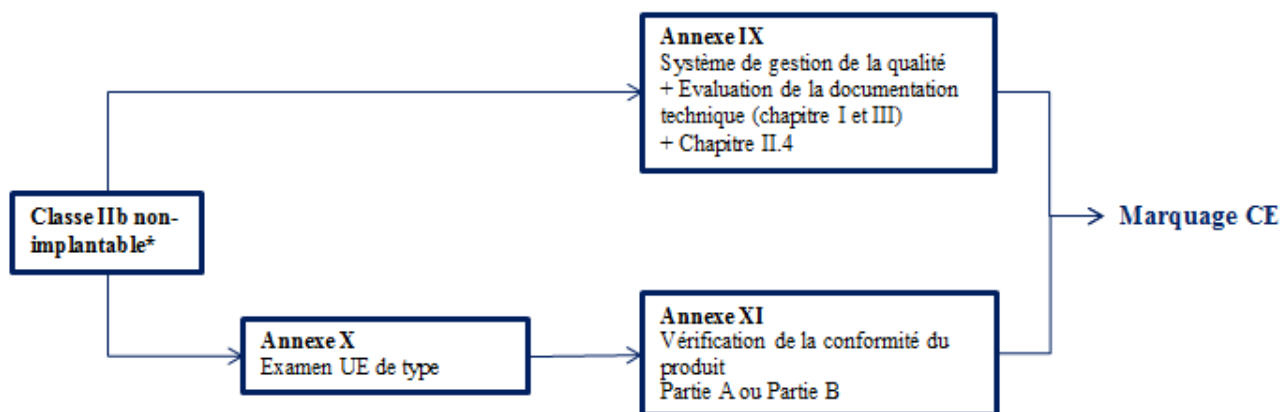


Figure 5 – Modalités d’évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe IIa, selon le règlement (UE) 2017/745

- **Dans le cadre des dispositifs médicaux de classe IIb non-implantables***

Les dispositifs médicaux de classes IIb non-implantables* sont également soumis à une procédure d’évaluation de la conformité conformément à l’annexe IX chapitre I et III, et l’échantillonnage des documentations techniques s’applique également ici.

Toutefois, le fabricant peut aussi décider de démontrer la conformité de son produit via l’examen UE de type, qui correspond à un examen du dispositif, de sa documentation technique et des processus pertinents associés, notamment grâce à un échantillon représentatif de la production du dispositif correspondant. Tous ces éléments doivent être en conformité avec les exigences du règlement. Cet examen est similaire à l’examen CE de type réalisé dans le cadre de l’annexe III de la directive 93/42/CEE. L’organisme notifié en vérifie la conformité en réalisant notamment des essais et tests (en laboratoire par exemple) sur cet échantillon prélevé.



*inclusion : sutures, agrafes, produits d'obturation dentaire, appareils orthodontiques, couronnes dentaires, vis, cales, plaques, guides, broches, clips, dispositifs de connexion

Figure 6 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe IIb non-implantables, selon le règlement (UE) 2017/745

Il faut noter que les dispositifs médicaux suivants font l'objet d'un statut particulier : sutures, agrafes, produits d'obturation dentaire, appareils orthodontiques, couronnes dentaires, vis, cales, plaques, guides, broches, clips et dispositifs de connexion. En effet, ces produits sont implantables mais certaines exigences en lien avec leur statut de « dispositif implantable » ne sont pas obligatoires, telles que:

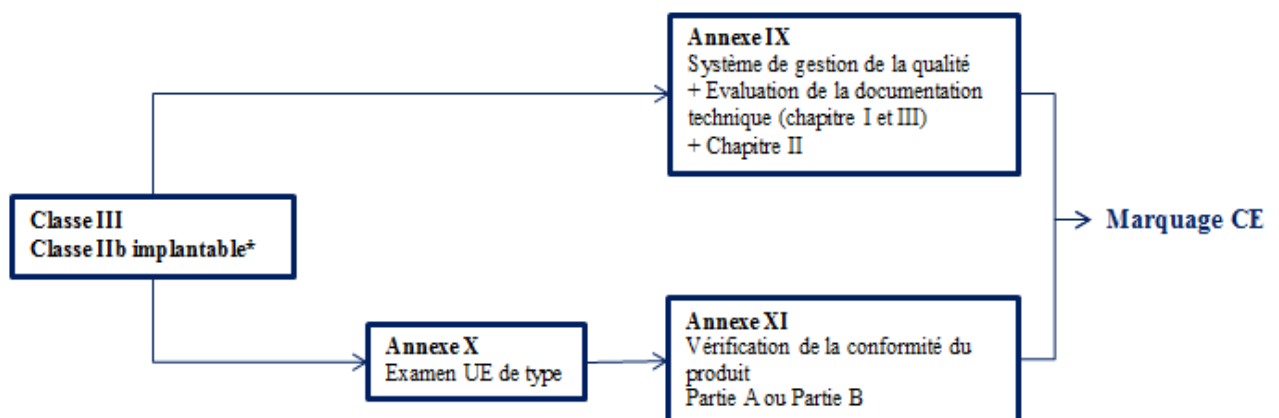
- La carte d'implant et certaines informations à fournir au patient avec les dispositifs (14)
- Les investigations cliniques, dans le cadre de l'évaluation clinique (15)
- L'évaluation de la documentation technique pour chaque dispositif, conformément à l'annexe IX, section 4 (16)

- **Dans le cadre des dispositifs médicaux de classe IIb implantables* et de classe III**

Les dispositifs médicaux de classe IIb implantables et III représentent les classes de risques les plus élevées. Si la procédure d'évaluation de la conformité conformément à l'Annexe IX du règlement (UE) 2017/745 - présentée précédemment - s'applique également à ces classes élevées, il est important de noter qu'il n'y a pas de notion d'échantillonnage dans ce cas.

Chaque documentation technique associée à un dispositif fait l'objet d'une évaluation spécifique par l'organisme notifié. Des procédures spéciales complémentaires peuvent s'appliquer pour certains dispositifs, comme par exemple la procédure de consultation auprès d'un groupe d'experts désignés par la Commission européenne dans le cadre des dispositifs implantables de classe III et DM actifs de classe IIb destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme un médicament. Il existe également des procédures spéciales pour tout dispositif incorporant une substance médicamenteuse, pour ceux fabriqués à partir de tissus ou cellules d'origine humaine ou animale.

La procédure d'examen UE de type engageant notamment des tests et essais sur un échantillon représentatif de la production s'applique également pour ces classes de dispositif.



*exclusion : sutures, agrafes, produits d'obturation dentaire, appareils orthodontiques, couronnes dentaires, vis, cales, plaques, guides, broches, clips, dispositifs de connexion

Figure 7 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe IIb implantables et de classe III, selon le règlement (UE) 2017/745

A titre informatif, les procédures d'évaluation de la conformité selon les directives européennes sont résumées dans la figure ci-dessous :

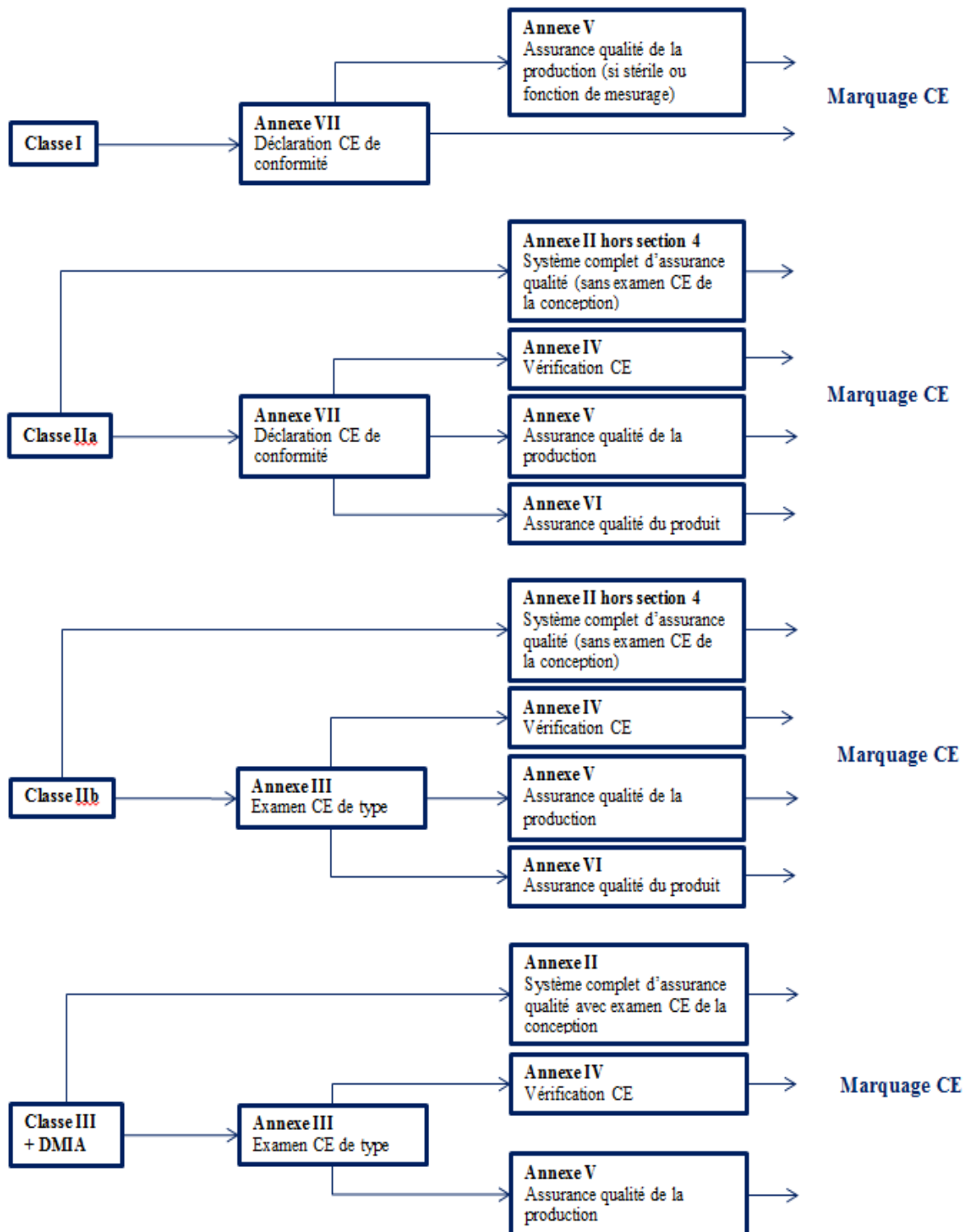


Figure 8 – Modalités d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux selon la classe de risque, selon la directive 93/42/CEE

5. La surveillance après commercialisation

a. Généralités

On définit la surveillance après commercialisation comme « l'ensemble des activités réalisées par les fabricants, en collaboration avec d'autres opérateurs économiques, pour établir et tenir à jour une procédure systématique de collecte proactive de données sur leurs dispositifs mis sur le marché, mis à disposition sur le marché ou mis en service de manière à dresser le bilan de leur utilisation, dans le but de repérer toute nécessité d'appliquer immédiatement une mesure préventive ou corrective » (17). On parle également de surveillance après certification pour les organismes notifiés, comme l'ensemble des activités réalisées pour surveiller et contrôler les dispositifs sur le marché pour lesquels ils ont émis un certificat.

Pour le fabricant, cela revient tout d'abord à définir des objectifs de performance, de sécurité, d'utilisation à respecter pour son dispositif. Ce travail débute pendant la phase de conception du dispositif dans laquelle ces objectifs sont définis en données d'entrée de la conception et où les phases de vérification et validation permettent de démontrer que les objectifs sont atteints. Car les objectifs doivent être remplis lorsque le dispositif médical est mis sur le marché : il doit être conforme aux exigences de la réglementation en vigueur. C'est pourquoi il faut par ailleurs concevoir et mettre en place un système de surveillance après commercialisation, c'est-à-dire mettre en place des méthodes de collecte et d'analyse de données, des seuils, des indicateurs et les ressources nécessaires. Puis collecter, réceptionner, traiter, analyser les données remontées sur le dispositif pendant toute sa durée de vie (réclamations, données cliniques, enquêtes ...) et ensuite en rédiger des rapports. En fonction des résultats d'analyses, il faut alors communiquer à la fois en interne mais aussi en externe, avec les autorités compétentes et les organismes notifiés. Le but est d'actualiser régulièrement les données du dispositif, en particulier dans la détermination du rapport bénéfice/risque. Enfin, il faut surveiller tout ce processus de surveillance après commercialisation afin de le maintenir, le mettre à jour et de l'améliorer (18).

b. La vigilance

La vigilance est une notion relative au signalement d'incidents ou de risques d'incidents relatifs à un produit de santé. Dans le cadre des dispositifs médicaux, en France dans le Code de la Santé Publique, on parle de « matériovigilance ».

On définit un incident comme « tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif mis à disposition sur le marché, y compris une erreur d'utilisation due à des caractéristiques ergonomiques, ainsi que tout défaut dans les informations fournies par le fabricant et tout effet secondaire indésirable » (19).

Actuellement, la vigilance des dispositifs médicaux est encadrée au niveau national par l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé), qui collecte, recense et traite les incidents qui sont rapportés, soit par les fabricants, soit par les contacts locaux de matériovigilance (CLMV) présents dans les établissements de santé, soit directement par les patients ou les utilisateurs. En France, un incident grave ou risque d'incident grave doit être déclaré sans délai (20). On considère comme « grave » tout incident ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la détérioration grave de l'état de santé du patient, de l'utilisateur ou d'un tiers. L'ANSM met à disposition un formulaire de signalement d'incident ou de risque d'incident (*cf. Annexe V*) ainsi qu'un arbre décisionnel afin d'aider à la prise de décision dans la déclaration de ces incidents (*cf. Annexe VI*). Les autres incidents, considérés comme « non grave » peuvent eux être déclarés de manière facultative et trimestrielle auprès de l'ANSM (21).

Le CLMV est le contact préférenciel dans les établissements de santé pour faire remonter une information de vigilance à l'autorité compétente et/ou au fabricant. La désignation de cette personne est obligatoire dans les établissements de santé publics et privés et également dans les associations distribuant les dispositifs médicaux à domicile (22). Ce CLMV est chargé de collecter les informations liées aux incidents de vigilance, parfois même de récupérer les dispositifs incriminés puis de contacter le fabricant afin d'organiser le retour des produits et de communiquer l'ensemble des informations disponibles, afin que des expertises puissent être faites sur le dispositif. Ce CLMV est également le relais des informations de vigilance dites « descendantes » (provenant des fabricants ou des autorités, *voir plus loin*), diffusées au sein de ces établissements de santé. Il peut également recommander localement la prise de mesures conservatoires si nécessaire.

Le but de ces déclarations est d'alerter sur un danger potentiel et d'éviter que ne puisse se reproduire ce genre d'incidents, notamment en prenant des mesures correctives de sécurité, c'est-à-dire « toute mesure corrective prise par un fabricant pour des raisons techniques ou médicales afin de prévenir ou d'atténuer le risque d'incident grave en rapport avec un dispositif mis à disposition sur le marché » (23).

On parle de matériovigilance « descendante » lorsque l'information de vigilance provient d'un fabricant directement via la mise en place d'une action concernant un de ses dispositifs médicaux (ex : rappel de produits), mais aussi les informations fournies par l'ANSM relatives à un incident sur le marché avec des indications sur la conduite à tenir, les recommandations mais aussi les décisions d'interdiction ou de suspension de la mise sur le marché. Ces informations sont largement diffusées dans les établissements de santé, les pharmacies d'officine concernées voire même directement auprès des utilisateurs. On parle de matériovigilance « ascendante » lorsque l'information de vigilance est déclarée par un patient, un professionnel de santé ou tout utilisateur étant témoin d'un incident ou risque d'incident relatif à un dispositif médical.

Les entreprises de dispositifs médicaux (fabricant ou mandataire) ont obligation de désigner un « correspondant de matériovigilance » et doivent le déclarer auprès de l'ANSM (24). Ce correspondant a pour mission de déclarer les incidents ou risques d'incidents graves, les autres incidents « non graves » ou attendus, mais également les rappels d'un dispositif médical en raison d'un problème technique ou médical. Il sera l'interlocuteur auprès de l'autorité lors de la gestion des dossiers de vigilance : il devra fournir les analyses faites sur le dispositif ainsi que toute mesure prise afin de répondre à l'incident ou au risque d'incident survenu. Un rapport final est attendu sous 60 jours, reprenant les détails de l'incident avec l'enquête du fabricant, l'expertise et les analyses réalisées, les mesures correctives ou préventives mises en place. Le formulaire issu du MEDDEV 2.12-1 rev 8 relatif à la vigilance est essentiellement utilisé par les entreprises (*voir formulaire en annexe VII*).

De son côté, l'ANSM réceptionne, enregistre et évalue tous les signalements d'incidents de matériovigilance qu'elle reçoit (obligatoires et facultatifs). Son évaluation se fait sous 4 niveaux de procédures :

- 3 niveaux dépendants de la criticité de l'incident : mineur, majeur ou critique
 - Mineur : en cas d'incident peu grave ne nécessitant pas la demande d'information complémentaire auprès du fabricant
 - Majeur : en cas d'incident grave nécessitant une investigation par le fabricant et dont les résultats sont attendus sous 60 jours sous la forme d'un rapport final (*voir Annexe VII*)
 - Critique : lorsqu'un incident nécessite une évaluation immédiate et parfois la prise d'une mesure conservatoire, avec une investigation attendue par le fabricant ainsi qu'un rapport sous 60 jours.

- 1 niveau dit « spécifique », indépendant de la criticité : concerne les incidents connus dont la fréquence de survenue est élevée. Ces incidents sont traités de manière spécifique en analysant des autres données complémentaires comme le volume des ventes. Ces incidents peuvent faire l'objet d'actions correctives ou préventives à mettre en place.

Le rôle de l'ANSM est également d'informer les instances réglementaires françaises et européennes si elles peuvent être concernées (25).

c. La surveillance du marché

La surveillance du marché est un terme spécifiquement lié aux autorités compétentes qui englobe l'ensemble des activités de surveillance et de contrôle effectuées dans le but de s'assurer que les dispositifs mis sur le marché soient en conformité avec les exigences réglementaires imposées par la législation en vigueur. C'est par exemple le cas des examens de la documentation relative aux dispositifs ou encore des essais physiques sur échantillons réalisés en laboratoire (26).

C. Principaux acteurs

1. Les instances réglementaires

a. L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

En France, l'autorité compétente chargée du respect de la réglementation des dispositifs médicaux est l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Elle participe à l'ensemble du cycle de vie des médicaments mais aussi des autres produits de santé, comme les dispositifs médicaux. En effet, elle participe à la surveillance du marché et à la vigilance, et intervient également dans la publicité associée aux dispositifs médicaux, en fournissant notamment des visas de publicités pour certains dispositifs à risque.

Enfin, elle intervient auprès de l'organisme notifié français, le GMED, dans le processus de maintien de la désignation pour les directives européennes, sous la forme d'audits annuels (*voir plus loin, Règlement 920/2013*), mais aussi dans l'obtention de l'habilitation pour les nouveaux règlements, en association avec la Commission européenne et d'autres États membres.

Elle réalise également des inspections sur site et des contrôles directement chez les industriels.

Dans le cadre de la mise en œuvre du règlement (UE) 2017/745, le GCDM (Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux) a été mis en place en novembre 2017. Il est constitué de représentants des États membres et l'ANSM en fait partie. Ce groupe est présidé par un membre de la Commission européenne et a pour mission notamment de « contribuer à l'évaluation des organismes notifiés, de contribuer à l'élaboration d'orientations pour une application efficace et harmonisée du règlement mais aussi de contribuer à l'élaboration de normes, de spécifications communes d'orientations » (27).

b. La Commission européenne

La Commission européenne est l'instance réglementaire à l'origine de la législation au niveau européen. C'est elle qui élabore et présente les textes législatifs pour adoption par le

Parlement et le Conseil (28). Elle est donc à l'origine des deux nouveaux règlements relatifs aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* entrés en vigueur le 25 mai 2017.

Elle est également responsable de leur application au sein de l'Espace Économique Européen, notamment par :

- La désignation des organismes notifiés pour cette nouvelle réglementation, en collaboration avec l'autorité compétente nationale ;
- La mise en place et l'application du GCDM ;
- La collaboration avec les autorités compétentes nationales, dans le but de faire respecter les exigences imposées aux différents acteurs ;
- L'élaboration et la mise en place de la base de données européenne sur les dispositifs médicaux EUDAMED.

Elle réalise également des publications, des consultations publiques, dans le but d'aider le secteur industriel à se développer et à maintenir leurs activités. L'objectif étant de « renforcer la compétitivité » sur le territoire européen (29).

2. Les organismes notifiés

Un organisme notifié entre dans la catégorie des organismes de certification. Comme indiqué précédemment, il réalise l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux, dans le cadre de la certification CE. Cette certification est représentée par le marquage de conformité CE (*voir figure 1*) accompagnée du numéro de l'organisme notifié, lorsque celui-ci intervient dans l'évaluation de la conformité (pour les dispositifs médicaux de classe I, puisque l'organisme notifié n'intervient pas dans l'évaluation de la conformité, le fabricant appose le marquage CE - sans numéro d'organisme notifié associé – sur son dispositif une fois qu'il a démontré sa conformité au regard des exigences réglementaires en vigueur).

Afin de réaliser cette activité, l'organisme notifié doit être désigné par les instances réglementaires et pour une législation en vigueur (directives européennes ou règlements européens). La désignation est notifiée par un État membre de l'Union Européenne auprès de la Commission européenne. Cette désignation repose sur un respect des exigences réglementaires auxquelles doivent satisfaire les organismes notifiés.

En France, il n'existe qu'un seul organisme notifié désigné pour les directives européennes relatives aux dispositifs médicaux actuellement en vigueur, le GMED (numéro 0459).

Il existe aujourd'hui 58 organismes notifiés désignés pour la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, 22 organismes notifiés désignés pour la directive 98/79/CE relative aux DMDIV et 13 organismes notifiés désignés pour la directive 90/385/CEE, directive relative aux DMIA. Un même organisme notifié peut être désigné pour plusieurs de ces directives. Concernant le règlement (UE) 2017/745, deux organismes notifiés ont déjà été désignés (30).

a. Team-NB

Il existe une association européenne d'organismes notifiés appelée Team-NB, « The European Association Medical devices of Notified Bodies » (dont le GMED fait partie). Créée en 2001, cette association compte 24 membres dans 12 pays européens différents (31). C'est une association dont le travail est reconnu par les parties prenantes et les instances réglementaires. Elle permet notamment à ses membres de participer aux conférences et aux travaux de groupe organisés par la Commission européenne.

Faire partie de cette association permet d'obtenir une vision globale des évolutions réglementaires et d'en anticiper les conséquences. Toutefois, une adhésion à ce groupe nécessite de respecter un « Code of Conduct », une liste d'exigences imposées dans un objectif d'harmonisation des pratiques au niveau européen entre chaque membre de l'association. Team-NB permet ainsi d'avoir un soutien et une responsabilité collectifs auprès des autorités compétentes européennes.

b. NBOG (Notified Body Operations Group)

Au niveau européen, il existe le Notified Body Operations Group (NBOG), un groupe créé en 2000 par la Commission européenne, composé de représentants des États membres. Son ambition est d'améliorer les performances globales des organismes notifiés en publiant régulièrement des guides, des lignes directrices, des bonnes pratiques à suivre (32). C'est donc ce Groupe qui fixe les règles qui permettent un contrôle harmonisé des performances des organismes notifiés.

III. L'affaire des implants mammaires PIP et le plan d'action mis en place au niveau européen

A. L'affaire des implants mammaires PIP

Les éléments mentionnés dans cette partie proviennent de sources publiques.

1. Le contexte

Poly Implant Prothèse (PIP) est une société fondée en 1991 par Jean-Claude Mas dans le Sud de la France, à la Seyne-sur-Mer. Cette entreprise était spécialisée dans la fabrication d'implants mammaires. Au début des années 2000, la société se lance dans la commercialisation d'implants constitués de gels en silicone. Ces implants vont faire l'objet de l'affaire PIP de 2010.

Le 29 mars 2010, l'ANSM émet une décision de police sanitaire à l'encontre de la société PIP : « (le) retrait et (la) suspension de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation et de l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société POLY IMPLANT PROTHESE » (33). En cause, une augmentation anormale de déclarations de vigilance à l'encontre de ces prothèses. Deux types de matériovigilances sont déclarés : la rupture des implants et la perspiration (c'est-à-dire le suintement du silicone à travers la paroi de la prothèse). Cette hausse de déclarations, ajoutée à une alerte spécifique de vigilance d'un chirurgien ainsi qu'une délation d'un collaborateur de la société, ont incité l'ANSM à réaliser une inspection de l'entreprise en mars 2010. Il sera alors mis en évidence l'utilisation volontaire d'un gel différent de celui déclaré au sein des dossiers de conception et de fabrication de ces prothèses dans le cadre du marquage CE. A cette date de mars 2010, plus de 30 000 femmes sont porteuses de ces implants mammaires PIP en France (34). Au total, on a dénombré près de 400 000 femmes implantées dans le monde (35).

Suite à la décision de police sanitaire, le nombre de signalements de vigilance n'a cessé de croître. Ces signalements étaient souvent rétrospectifs sur les années 2008 et 2009, ce qui sous-entend une sous-notification des incidents et donc un système de déclaration de la vigilance non optimal.

En France, en décembre 2011, le Ministère de la Santé prend la décision de proposer l'explantation aux femmes porteuses de ces implants, même dans les cas où aucune complication n'a été mise en évidence en lien avec l'implant.

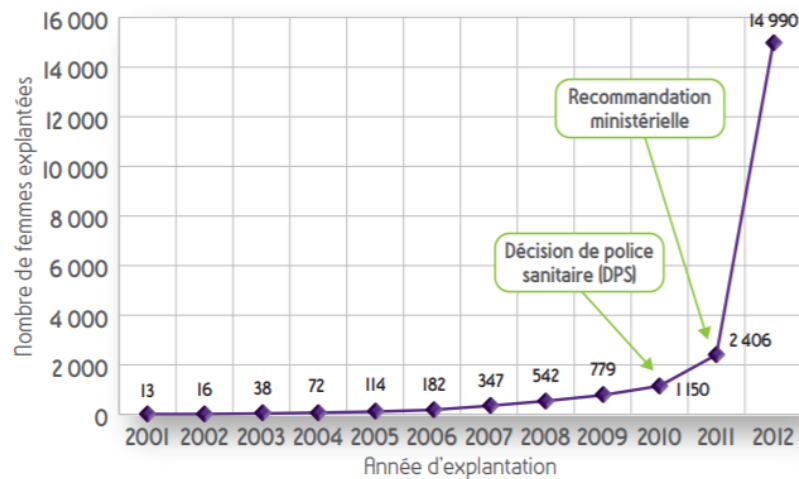


Figure 9 : Nombre de femmes porteuses de prothèses mammaires PIP en gel de silicone ayant subi une explantation déclarée auprès de l'ANSM (34)

D'après les informations collectées par l'ANSM, près de 15 000 femmes porteuses d'implants PIP en gel de silicone ont été explantées entre 2001 et 2012, dont plus de 12 000 à la suite de la recommandation ministérielle publiée en fin d'année 2011.

Au niveau européen, le Royaume-Uni (40 000 patientes implantées) et l'Espagne (18 500) étaient, avec la France, les pays les plus touchés par cette affaire. Après la décision de police sanitaire prise le 29 mars 2010, l'ANSM a officiellement informé la Commission européenne le 9 avril 2010. Le 26 avril, la Commission décida d'informer tous les États membres de cette situation de prendre des mesures en conséquence, notamment concernant la mise sur le marché, la distribution et l'utilisation de ces implants (36).

La société PIP va être placée en liquidation judiciaire et ne sera plus solvable. L'organisme notifié impliqué dans la certification de ces prothèses sera alors au centre des procédures judiciaires. Les principaux plaignants sont les distributeurs de ces produits et les femmes porteuses d'implants PIP.

2. La fraude constatée

Dans cette affaire, la fraude réalisée par la société PIP repose sur le fait que les matières premières utilisées dans la composition des prothèses mammaires implantables étaient différentes de celles présentées dans le dossier de marquage CE. En effet, le gel de silicone utilisé initialement provenait de la société NuSil Technology, tandis que le gel utilisé par la suite n'était pas un gel destiné à un usage médical, commercialisé par les sociétés Bluestar et Momentive.

Ce qui explique l'hétérogénéité des lots de prothèses mammaires de la société PIP, associée à une absence de traçabilité du procédé de fabrication. Ce gel utilisé en substitution était ainsi non-conforme par rapport à celui déclaré, et de qualité inférieure attendue en termes de réticulation, de résistance mécanique et des principales caractéristiques physico-chimiques (37).

3. Le dispositif médical

La prothèse mammaire implantable est utilisée dans les chirurgies interventionnelles dans le but d'augmenter le volume des seins. L'implantation de prothèse mammaire est indiquée dans :

- Les augmentations mammaires
- Les reconstructions mammaires suite à un cancer du sein par exemple
- Les changements d'implants (38)

Le dispositif le plus répandu est l'implant formé d'une enveloppe en silicone et composé de gel de silicone, comme celui commercialisé par la société PIP. Cette composition lui permet de s'apparenter le plus aux seins naturels, en termes de densité et de forme (39).

4. Le statut réglementaire du dispositif

Depuis près de 30 ans, le statut réglementaire des prothèses mammaires implantables n'a pas cessé d'évoluer et les dispositions relatives à leur mise sur le marché se sont considérablement renforcées.

En avril 1992, la FDA (Food & Drug Administration) a mis en place une mesure d'interdiction des implants mammaires remplis de gel de silicone sur le marché mais a

toutefois autorisé l'utilisation de ces prothèses dans le cadre d'essais cliniques. En parallèle, en France en 1992, le Ministère de la Santé décida d'un moratoire concernant la mise en place de ces implants, qui sera reconduit jusqu'au mois de septembre 1994. La levée de ce moratoire fera suite à la publication, en 1994 par l'AFNOR (Association française de normalisation), de la norme française S94-350 relatives aux prothèses mammaires implantables et conditionnera la mise en place d'une procédure nationale d'homologation, règlementant ainsi la mise sur le marché de ces dispositifs.

Par conséquent, à partir du 1^{er} janvier 1995, tout implant mammaire ne pouvait être mis sur le marché que s'il faisait l'objet d'une homologation nationale ou qu'il respectait une procédure de marquage CE décrite dans la directive européenne 93/42/CEE. Car cette directive européenne n'est devenue obligatoire qu'à partir du 14 juin 1998. De mai 1995 jusqu'à mai 1998, de nombreux arrêtés ont porté suspension de ces implants sur le marché, notamment s'ils ne faisaient pas l'objet d'une homologation ou d'un marquage CE témoignant d'une évaluation de la conformité du produit, ou encore s'ils n'étaient pas utilisés uniquement dans le cadre d'essais cliniques. En juillet 1998, la Commission européenne publia le MEDDEV 2.5/7 rev1 intitulé « Guidelines for conformity assessment of breast implants according to directive 93/42/EEC relating to medical devices » afin de fournir une approche commune et harmonisée de l'évaluation de la conformité à mener dans le cadre des implants mammaires, pour les fabricants, les organismes notifiés et les autorités compétentes.

En 1999, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFFSAPS, devenue ANSM en 2012) décida de suspendre la mise sur le marché et l'utilisation des implants mammaires. Cette décision sera par la suite annulée en novembre 2000 et le retour sur le marché des prothèses mammaires remplies de silicone se fera de manière progressive pour les dispositifs démontrant leur conformité avec les exigences essentielles des directives européennes.

A noter que les décisions de suspension et mesures prises sur le marché pendant cette période ont impacté directement les prothèses mammaires composées de silicone ou d'hydrogel mais n'ont pas concerné les prothèses composées de sérum physiologique qui eux n'ont pas été soumises à ces restrictions sur le marché (37).

Lors de sa parution, selon la directive 93/42/CEE et la classification énoncée en Annexe IX, la prothèse mammaire implantable entre dans la catégorie des dispositifs de classe de risque IIb. Néanmoins, comme nous l'avons vu en première partie, la directive 2003/12/CE a permis la reclassification des implants mammaires en classe III en février 2003. Cette

reclassification permet d'assurer un niveau de sécurité plus élevé dans l'évaluation faite par les organismes notifiés, qui réalisent désormais de manière systématique un examen du dossier de conception du produit (selon la directive 93/42/CEE, Annexe II point 4 et Annexe III), lors de l'évaluation du mode de preuve du fabricant. Désormais, la conformité des prothèses mammaires aux exigences essentielles est démontrée notamment par des essais et contrôles sur un échantillon représentatif de la production. Cette directive a imposé également aux fabricants d'implants mammaires ayant mis sur le marché leurs prothèses avant le 1^{er} septembre 2003 au titre de la directive 93/42/CEE, de faire réévaluer la conformité de leurs dispositifs médicaux - par un organisme notifié - en tant que dispositifs de classe III avant le 1^{er} mars 2004 (40).

Ces dispositions seront maintenues dans le cadre du règlement (UE) 2017/745 et même renforcées avec la mise en place d'une procédure de consultation dans le cadre de l'évaluation clinique pour ces dispositifs implantables de classe III. Les données cliniques du fabricant ainsi que le rapport d'évaluation de ces données cliniques réalisé par l'organisme notifié seront soumis à un groupe d'experts désignés par la Commission européenne afin de rendre un avis scientifique sur le dispositif concerné.

5.L'organisme notifié

L'organisme notifié en charge de l'évaluation de la conformité des prothèses PIP aux exigences essentielles de la directive 93/42/CEE était un organisme allemand. Cet organisme a donc attesté de la conformité du dispositif médical à ces exigences via une évaluation du système complet d'assurance de la qualité et un examen du dossier de conception des prothèses. Il a également, tous les ans depuis la certification, effectué des audits sur site de la société PIP (37). Comme les audits étaient planifiés à l'avance, l'entreprise aurait pu préparer en amont les documents qui seraient revus de telle sorte que l'organisme notifié ne puisse identifier ceux attestant de la non-conformité du produit. On peut alors supposer qu'un audit inopiné aurait peut-être pu mettre en évidence ce changement. Néanmoins, il est important de noter que le document attestant du changement de matière première composant les prothèses était un document comptable et que les directives ne prévoyaient pas de dispositions relatives à la vérification de ce type de documentation. Par conséquent, les auditeurs n'avaient pas pour objectif d'examiner ces éléments (41).

Il se pose ainsi la question de l'obligation des organismes notifiés à contrôler les dispositifs médicaux des fabricants, notamment leurs documents comptables (achats des matières premières par exemple) et de réaliser des audits inopinés. Selon les directives européennes sur les dispositifs médicaux, l'organisme notifié n'est pas dans l'obligation de réaliser ces missions. En revanche, il a des obligations en matière de vigilance. Et lorsqu'il y a des suspicions quant à la conformité d'un dispositif aux exigences essentielles de cette réglementation en vigueur, l'organisme notifié est tenu de prendre des mesures en conséquence, notamment la réalisation d'audits inopinés et le contrôle des dispositifs médicaux (41).

B. Le « PIP Action Plan »

1. Description

Au niveau européen, cette affaire a permis de mettre en évidence certaines faiblesses au niveau de la surveillance post-certification, réalisée par les organismes notifiés, et de la surveillance du marché, réalisée par les autorités compétentes, notamment en termes de traçabilité des dispositifs médicaux sur le marché.

Dans un communiqué de presse de la Commission européenne datant du 9 février 2012, le commissaire européen à la santé et à la politique des consommateurs John Dalli annonçait ainsi qu'« il sera tenu compte des enseignements tirés de l'affaire PIP à l'occasion de la prochaine révision de la législation relative aux dispositifs médicaux ... en particulier, la législation sera renforcée en ce qui concerne la surveillance du marché, la vigilance et le fonctionnement des organismes notifiés ».

L'analyse approfondie des causes de la situation constatée a conduit la Commission à prendre des mesures concrètes et immédiates, en accord avec les États membres. Le but était de prendre des actions rapidement afin de renforcer un système de contrôle apparu défaillant, en attendant l'entrée en vigueur d'une nouvelle législation qui s'annoncera plus exigeante.

Dans un premier temps, des tests ont été réalisés par un comité scientifique européen afin d'évaluer le risque de ces implants. Dans un second temps, cette affaire a permis de tirer les conclusions de l'expérience acquise pour le projet de nouvelle législation européenne sur

les dispositifs médicaux, afin d'évaluer si les futures exigences envisagées étaient assez robustes pour répondre aux faiblesses entrevues lors de cette affaire PIP (42).

En conséquence, un plan d'action PIP a été construit afin de renforcer le contrôle immédiat des dispositifs médicaux sur le marché, avec de nouvelles exigences à mettre en place par la Commission, les États membres et les organismes notifiés (la réalisation d'audits inopinés par exemple). Une partie de ces exigences était basée sur le cadre réglementaire en vigueur. Les principales mesures de ce plan concernaient :

- Le fonctionnement des organismes notifiés
- La surveillance du marché
- La coordination entre les États membres
- La communication et la transparence (43)

2. Mise en place

a. Le fonctionnement des organismes notifiés

Un des objectifs principaux était donc de renforcer la désignation et le fonctionnement des organismes notifiés. Cela passe par un contrôle de l'expertise et des compétences pour lesquelles ces organismes sont habilités à réaliser leurs activités d'évaluation de la conformité.

Tout d'abord, il y a eu un contrôle, par les États membres, du champ de désignation des organismes notifiés existants, réalisant l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux de classe de risque élevée. En effet, chaque État membre a réévalué les organismes notifiés impactés sur son territoire afin de confirmer la désignation, réduire le champ d'activités ou même retirer la désignation.

Une phase d'audits conjoints par les autorités compétentes de chaque État membre et la Commission a également été mise en place. Le but était de vérifier que les organismes notifiés respectaient bien les exigences légales requises. Au bilan de ces inspections menées auprès des organismes notifiés à partir de février 2013, les principaux problèmes mis en évidence étaient :

- La justification de la qualification du personnel ;

- La rigueur dans l'examen des évaluations cliniques des fabricants ;
- L'échantillonnage des documentations techniques relatives aux dispositifs de classe IIa et IIb.

De plus, le 24 septembre 2013, le règlement 920/2013 relatif à la désignation et au contrôle des organismes notifiés, au titre de la directive 90/385/CEE du Conseil concernant les dispositifs médicaux implantables actifs et de la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux, a été établi par la Commission européenne. Ce règlement vient préciser les critères utilisés pour la désignation des organismes notifiés, notamment les exigences en termes de connaissances et d'expérience du personnel. Il impose également aux États membres d'effectuer un contrôle régulier sur les organismes notifiés afin de s'assurer que les exigences sont continuellement appliquées. Des inspections conjointes ont donc été réalisées sous ce nouveau règlement.

A cette même date, la Commission a adopté la recommandation 2013/473/UE relative aux audits et évaluations réalisés par les organismes notifiés dans le domaine des dispositifs médicaux. Elle décrit des exigences précises relatives à l'évaluation des produits et des systèmes de management de la qualité. Elle vient également fixer des valeurs de référence en termes de réalisation d'audits inopinés (tous les 3 ans minimum). Malgré ce statut de « recommandation » - qui n'a pas de caractère obligatoire -, ce texte publié a tout de même permis aux organismes notifiés de prendre des mesures adaptées, notamment pour la réalisation d'audits inopinés.

Avant l'affaire PIP, les audits inopinés étaient réalisés, le plus souvent en cas de cause déjà avérée et non de façon systématique par les organismes notifiés. Ce règlement 920/2013 et la recommandation 2013/473/UE ont permis de faire évoluer les pratiques. En avril 2014, l'ensemble des 42 organismes notifiés (excepté un) ont affirmé avoir pris les dispositions nécessaires pour prendre en considération, avec leur autorité compétente respective, les nouvelles exigences en termes d'audits inopinés (43). Lors d'une publication officielle, le Ministère de la Santé Allemand et l'autorité compétente responsable des dispositifs médicaux ont statué sur un accord afin de mettre en place des audits inopinés tous les 3 ans minimum pour les dispositifs médicaux implantables actifs, les dispositifs médicaux de classe III et IIb implantables et tous les 5 ans minimum pour les classes IIb non-implantables, IIa et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (44). A la demande du MHRA, l'autorité compétente anglaise (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), un des

organismes notifiés anglais a également communiqué sur le sujet, indiquant que la fréquence des audits inopinés serait aussi de 3 et 5 ans respectivement pour les mêmes classes de dispositifs (45).

Une des actions à mettre en place dans le cadre de ce « PIP Action Plan » était également la communication des rapports de vigilance des fabricants directement aux organismes notifiés via la base de données EUDAMED. Néanmoins, en raison d'exigences liées à la protection des données, l'accès aux dossiers de vigilance dans la base n'a pas pu être donné aux organismes notifiés. Cependant, cette volonté a été conservée dans le cadre de la mise en place de la future révision de la législation encadrant les dispositifs médicaux (les nouveaux règlements (UE) 2017/745 et (UE) 2017/746), avec notamment une refonte de la base EUDAMED (43).

Au sein de Team-NB, les organismes notifiés décident d'adopter le "Code of Conduct", un code obligatoire pour les membres, s'appuyant notamment sur le retour d'expérience de l'affaire PIP.

b. La surveillance du marché

Un bilan de la surveillance du marché a été fait au niveau européen afin d'étudier les différentes pratiques, les types de contrôles, les fréquences, l'intensité ou encore les différentes mesures prises. De grandes différences ont été observées entre les États membres, notamment dans le volume d'activité ou le type de produits contrôlés. Ceci s'explique principalement par un manque de ressources dédiées à cette activité. La surveillance du marché observée en Europe est jugée réactive et non proactive (43).

c. La coordination entre les États membres

Un des points défailants identifiés lors de l'affaire PIP était la coordination entre les États membres. Des mesures ont donc été prises afin d'améliorer les communications, les inspections du marché, la gestion des cas urgents ou la mise en place de projets européens. Par exemple, à partir de juillet 2012, des réunions mensuelles entre autorités compétentes ont été planifiées afin de traiter les cas de vigilances prioritaires. De nombreux dossiers ont été traités grâce à ces réunions (72 cas spécifiques jusqu'au mois d'avril 2014) et une grande

partie des États membres était impliquée (23 pays ont participé, avec plus de 50% de participation à plus de 75% de ces conférences). Seulement 5 pays n'ont jamais participé à ces conférences (43).

Un programme d'échange d'informations entre autorités compétentes a également été mis en place afin de faciliter le transfert d'informations sur les dossiers pertinents de surveillance du marché : le NCAR Exchange Program (National Competent Authority Report). Le but de ce programme était de pouvoir prendre rapidement les décisions qui s'imposent sur le marché des dispositifs médicaux, avec la mise en place d'actions correctives ou le retrait du marché de certains produits.

d. La communication et la transparence

Le 5 avril 2013, la Commission européenne a adopté une recommandation pour les États membres sur la mise en place d'un système d'identification unique des dispositifs médicaux (UDI). Le but était de permettre aux différents États membres de mettre en place les dispositions nécessaires pour mettre en place l'UDI selon un guide commun qui pourrait faciliter la compatibilité entre les différents systèmes nationaux et surtout avec le futur système européen. Cette recommandation présente notamment les diverses données que pourraient inclure les bases de données nationales. L'intérêt est également de s'accorder avec les mesures prises à l'international au niveau de l'identification et de la traçabilité des dispositifs.

Concernant la notification des incidents par les professionnels de santé et les patients, un bilan a été réalisé sur l'ensemble des États membres. La majorité d'entre eux ont des dispositions nationales imposant aux professionnels de santé de déclarer à leur autorité compétente tout incident relatif à un dispositif médical. Pour les patients, la déclaration d'incidents directement n'est pas toujours encouragée. Ce qui peut expliquer en partie la sous-déclaration d'incidents observée. La Commission a donc proposé de nombreuses actions à mettre en place, des mesures au niveau national et des outils adaptés afin de faciliter et d'encourager à l'avenir la déclaration des incidents. Ceci s'est traduit par la mise en place d'obligations au niveau national et la création de plateforme en ligne de déclaration d'incidents.

3.Bilan

Ce plan d'action PIP a permis de dresser le bilan des défaillances observées dans le cadre de l'affaire PIP et de proposer des solutions à l'ensemble des États membres afin de corriger et d'améliorer ces points mis en évidence. De nombreuses décisions ont été mises en place, des recommandations ont été publiées et certaines pratiques ont globalement évoluées afin de suivre cet intérêt commun de renforcer la surveillance après commercialisation et le fonctionnement des organismes notifiés. Certaines dispositions n'ont pas pu être implémentées en raison du cadre législatif en place, mais devraient pouvoir rentrer dans le champ d'application des nouveaux règlements européens qui entreront en application le 26 mai 2020 (pour le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux) et le 26 mai 2022 (pour le règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*). Il s'agit en particulier de la mise en place d'une base de données européenne permettant la centralisation au niveau européen de la surveillance après commercialisation des dispositifs, avec la notification des incidents de vigilance, et dont l'accès serait donné aux organismes notifiés afin d'intervenir avec les autorités compétentes sur les incidents déclarés. Mais il s'agit également des obligations en termes d'évaluation clinique pour les fabricants et aussi la réalisation d'audits inopinés pour les organismes notifiés.

IV. Le renforcement de la surveillance après commercialisation (PMS)

A. Évolution réglementaire

1. Sous les directives européennes

Au sein des directives, les exigences liées à la surveillance après commercialisation ne font pas l'objet d'un chapitre ou d'une annexe à part entière. Celles-ci sont décrites et réparties à plusieurs endroits au sein des textes.

- **Les fabricants**

Ils doivent introduire une demande auprès d'un organisme notifié (ON) afin de faire évaluer leur système de management de la qualité, et cette demande doit notamment comprendre un engagement à mettre en place et mettre à jour un système de surveillance après commercialisation. Cet engagement comprend également l'obligation de notification aux autorités compétentes de tout incident ayant provoqué ou susceptible d'avoir provoqué la mort ou la dégradation de l'état de santé d'un patient et de ceux ayant entraîné un retrait du produit du marché par le fabricant (46).

De plus, les données collectées dans le cadre de cette surveillance après commercialisation doivent être utilisées par les fabricants afin de mettre à jour régulièrement l'évaluation clinique du dispositif ainsi que sa documentation : on parle de suivi clinique dans le cadre du plan de surveillance après commercialisation. S'il n'est pas réalisé, le fabricant a pour obligation de fournir une justification adaptée (47).

- **Les États membres**

De leur côté, les États membres sont chargés d'enregistrer et d'évaluer ces types incidents déclarés dans un système centralisé. Il est également énoncé la possibilité de demander aux professionnels de santé et plus largement aux établissements de santé de faire remonter ces informations de vigilance auprès des fabricants ou le cas échéant le mandataire. Ces exigences de déclaration d'incidents sont souvent détaillées dans les dispositions nationales propres à chaque pays, comme en France dans le Code de la Santé Publique. A la

suite des évaluations menées sur ces incidents, les États membres sont chargés d'informer la Commission européenne et les autres États membres des conclusions de ces évaluations accompagnées des mesures prises ou à prendre, afin de limiter la possibilité de survenue de ce type d'incident.

On retrouve ces informations dans les 3 directives européennes sur les dispositifs médicaux :

- Article 8 de la directive 90/385/CEE
- Article 10 de la directive 93/42/CEE – Informations sur des incidents intervenus après la mise des dispositifs sur le marché
- Article 11 de la directive 98/79/CE - Procédure de vigilance

La dernière directive européenne de 1998 fait donc état d'une « procédure de vigilance » à destination des États membres. Concernant les fabricants, il s'agit de dispositions à prendre au sein du système de management de la qualité, qui fera l'objet d'une évaluation par un organisme notifié. Les organismes notifiés ne font pas directement partie des acteurs participant aux actions de vigilance sur les dispositifs médicaux commercialisés.

Néanmoins, il existe un guide, le MEDDEV 2.12-1 rev8 appelé « Guidelines on a medical devices vigilance system », détaillant les principales actions de chaque acteur du marché des dispositifs médicaux, du fabricant à l'utilisateur. Comme indiqué au chapitre *II. Cadre réglementaire des dispositifs médicaux*, ces guides MEDDEV ne sont pas légalement obligatoires, ils ne sont pas opposables mais ils représentent encore aujourd'hui un vrai support utilisé et suivi par les fabricants de dispositifs médicaux en Europe. C'est pourquoi, lors d'audits réalisés par un organisme notifié ou d'inspections réalisées par une autorité compétente, certains points peuvent faire l'objet de divergences. Ce guide sur la vigilance vient préciser le rôle de chaque acteur :

- Les fabricants

Comme indiqué dans les directives, les fabricants doivent notifier aux autorités compétentes tout événement répondant à la définition « d'incident ». Ces incidents doivent faire l'objet d'un rapport initial puis d'un rapport final (parfois ils peuvent être combinés en un seul rapport) dans lequel les fabricants font état des investigations réalisées et des expertises menées sur le dispositif incriminé, sous le contrôle des autorités compétentes. Ces

investigations peuvent mener à la mise en place de FSCA (Field Safety Corrective Action), des actions correctives à implémenter sur le marché afin de résoudre le problème identifié. Cela peut être par exemple un retrait de lots.

Afin de permettre la gestion de cet incident et la mise en place des actions dans chaque pays concerné, les fabricants sont amenés à notifier leur mandataire européen ou, le cas échéant, toute autre personne en lien avec la mise sur le marché de leurs dispositifs. Et pour assurer la mise en place directement sur le marché des actions souhaitées, les fabricants émettent un avis de sécurité appelé FSN (Field Safety Notice), qu'ils diffusent à l'ensemble des établissements dans lesquels le dispositif a été distribué afin de les informer de ces actions à mener.

Ce guide indique également des critères de « reportabilité » des incidents aux autorités compétentes, en fonction de la gravité de la situation provoquée par l'incident mais aussi, si le dispositif est bien à l'origine de l'incident causé (même s'il est recommandé de toujours notifier les incidents survenus en cas de doute sur la « reportabilité » ou non de l'événement). En accord avec leur autorité compétente, les fabricants ont également la possibilité de réaliser des :

- Rapports de synthèse périodiques (PSR, Periodic Summary Reports) : dans les cas où les incidents sont similaires sur le même dispositif ou le même type de dispositif, lorsque la cause de l'incident a bien été identifiée ou que des FSCA ont déjà été mises en place (en alternative de la notification individuelle de chaque nouvel incident) ;
- Rapports de tendance (TR, Trend Reports) : lorsque le fabricant met en évidence, grâce à un système d'identification et d'évaluation des incidents mis en place, une augmentation significative d'incidents considérés comme « non-reportables ».

Des dates limites sont précisées pour la notification aux autorités compétentes des incidents « reportables », en fonction de la gravité de la situation :

- 2 jours maximum en cas de menace grave pour la santé publique ;
- 10 jours maximum en cas de mort ou dégradation inattendue de l'état de santé d'un patient ;
- 30 jours calendaires maximum pour tout autre incident « reportable ».

Il faut savoir que des dispositions nationales propres à chaque État membre peuvent imposer des dates limites différentes concernant la notification des incidents aux autorités compétentes.

- Les autorités compétentes

Leur rôle est tout d'abord de réceptionner, enregistrer et évaluer les incidents déclarés. Puis dans un second temps de suivre et de contrôler les investigations réalisées par les fabricants. Elles s'assurent que les actions décidées par les fabricants sont bien mises en place et que les établissements de santé et utilisateurs sont bien informés des incidents survenus et des actions à mener localement. Si nécessaire, afin que les actions soient bien menées dans les pays concernés, une coordination entre les différentes autorités compétentes peut s'avérer nécessaire : une autorité compétente coordinatrice est alors désignée.

- Les organismes notifiés

Concernant cette activité post-commercialisation, les organismes notifiés ne sont pas réellement acteurs : ils ne jouent pas un rôle opérationnel clé dans le système de vigilance encadrant les dispositifs médicaux (48). Cependant, ils ont pour mission d'évaluer les procédures de vigilance des fabricants, d'auditer la mise en place de celles-ci et leurs liens avec les autres sous-processus tels que la gestion des risques, ou encore d'évaluer l'impact de certains incidents pertinents sur la certification délivrée. Ces cas peuvent parfois nécessiter une coordination avec l'autorité compétente responsable afin de décider et mettre en place des actions à vis à vis du fabricant (investigation, audit inopiné ...).

D'autres documents ou guides font également état des missions et activités à réaliser, notamment pour les organismes notifiés avec le guide NBOG BPN 2009-2 « Role of Notified Bodies in the Medical Device Vigilance System ». Comme pour les MEDDEVs, ce guide ne revêt pas d'un caractère légalement obligatoire, ce qui n'impose pas aux différents acteurs de prendre en compte et d'appliquer ces dispositions. On peut noter que l'intérêt et la valeur ajoutée du « Code of Conduct » imposé par Team-NB à ses membres, résident dans le fait qu'il impose de respecter certaines dispositions décidées au niveau européen comme celles présentes dans les guides NBOG.

En revanche, avec l'entrée en application des nouveaux règlements sur les dispositifs médicaux, les exigences spécifiques pour chaque acteur seront désormais d'application obligatoire puisque ces dispositions sont incluses directement dans le texte réglementaire lui-même : le cadre juridique est ainsi renforcé et les pratiques devraient pouvoir être harmonisées au niveau européen.

2. Sous les règlements européens

Comme évoqué, deux nouveaux règlements européens ont été publiés en mai 2017, venant abroger les directives européennes en vigueur et qui seront d'application en mai 2020 (règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux) et mai 2022 (règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*). Cette évolution réglementaire affecte particulièrement la surveillance après commercialisation et la vigilance. Il y a désormais un chapitre dédié à cette partie, le chapitre VII : « Surveillance après commercialisation, vigilance et surveillance du marché ».

- **Les fabricants et autres opérateurs économiques**

Les fabricants ont obligation de mettre en place au sein de leur système de gestion de la qualité un système de surveillance après commercialisation pour chacun de leur dispositif. En effet, il s'agit d'un système permettant la collecte, l'enregistrement puis l'analyse des données récupérées sur le marché concernant un dispositif, adapté selon son type et sa classe de risque, et ce tout au long de sa durée de vie sur le marché. Ce système est mis à jour régulièrement en fonction des données collectées et doit permettre d'actualiser la détermination du rapport bénéfice/risque, les données de conception, les données cliniques et donc globalement la documentation technique du dispositif. Ces informations remontées du marché doivent également permettre de mettre en place des actions préventives ou correctives afin d'améliorer continuellement le dispositif (49).

Pour mettre en place ce système, il est imposé au fabricant de définir et de suivre un plan de surveillance après commercialisation pour chaque DM, qui va permettre d'établir de quelle manière l'ensemble des informations vont être collectées puis utilisées, mais aussi l'ensemble des méthodes à suivre pour évaluer les données, pour communiquer avec les

différents acteurs du marché en cas de vigilance, pour analyser les réclamations, pour analyser les tendances statistiques ou encore la mise en place d' « indicateurs et de seuils adaptés à utiliser pour procéder à la réévaluation continue de l'analyse bénéfice/risque » (voir *Annexe IV*).

En effet, les fabricants ont obligation de mettre en place les dispositions nécessaires afin de pouvoir notifier les différents cas de vigilance (incidents graves, mesures correctives de sécurité ...) aux autorités compétentes et à l'organisme notifié concerné (50).

Cette obligation d'information est également imposée au niveau des différents opérateurs économiques. Désormais, avec l'application du règlement, tout distributeur c'est-à-dire « toute personne physique ou morale faisant partie de la chaîne d'approvisionnement, autre que le fabricant ou l'importateur, qui met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au stade de sa mise en service » (51), devra signaler au fabricant et/ou au mandataire et importateur, toute réclamation reçue ou tout signalement d'incident de la part de professionnels de santé, patients ou utilisateurs en lien avec le dispositif mis à disposition sur le marché. Les distributeurs devront enregistrer ces données de surveillance post-marché dans un registre et en assurer un suivi afin de pouvoir communiquer avec le fabricant et/ou les autres opérateurs économiques si nécessaire. Ils sont également en charge de communiquer avec les autorités compétentes et de mettre en place les actions correctives nécessaires lorsqu'un risque inacceptable pour la santé et la sécurité des patients et utilisateurs a été identifié (52).

Ces obligations en termes de surveillance après commercialisation incombent également les autres opérateurs économiques (mandataire et importateur) mais la vraie nouveauté du règlement est cette responsabilité confiée à toutes ces entités mettant en service un dispositif sur le marché (au sens de la définition de « distributeur »).

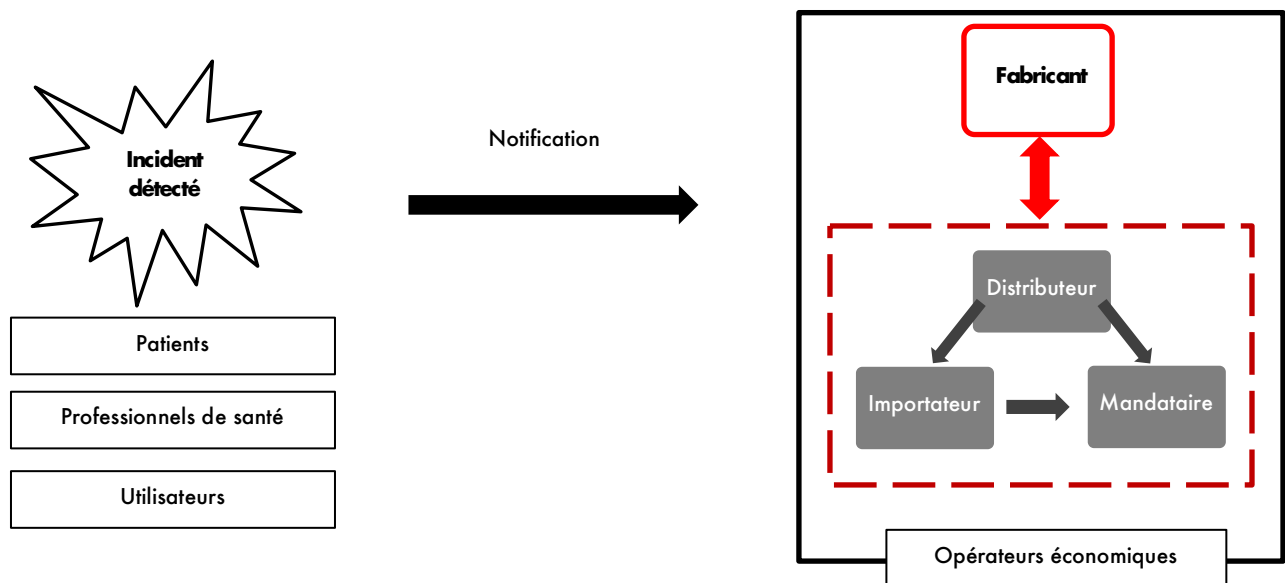


Figure 10 – Exigences réglementaires en matière de vigilance selon le règlement (UE) 2017/745 (1/2)

Pour formaliser l'analyse de l'ensemble de ces données post-marché, les fabricants devront réaliser des rapports sur la surveillance après commercialisation (pour les classe I) et des rapports périodiques actualisés de sécurité PSUR (pour les classes IIa, IIb, III). Le contenu de ces rapports varie en fonction de la classe de risque du dispositif. Néanmoins, ils sont fondés sur une base commune : ils doivent faire la synthèse des données récoltées sur l'activité après commercialisation des dispositifs, accompagnée de la description et la justification de toute mesure préventive ou corrective mise en place en conséquence des événements détectés.

Le PSUR, réservé aux classes de risques plus hautes, contient lui en plus de ces données :

- Les conclusions utiles pour actualiser le rapport bénéfice/risque ;
- Les principales constatations du Suivi Clinique Après Commercialisation mis en place (SCAC) ;
- Les données chiffrées relatives au volume de vente du dispositif mais aussi les caractéristiques de la population cible et la fréquence d'utilisation.

Ces rapports seront mis à jour au moins annuellement pour les dispositifs de classes III et IIb implantables ; au moins tous les deux ans pour les dispositifs de IIa ; selon les besoins pour les dispositifs de classe I (53).

Concernant les incidents détectés sur le marché, les fabricants ont obligation de les notifier aux autorités compétentes via la base de données EUDAMED. Par ailleurs, les délais de notification des incidents graves ont été modifiés :

- Tout incident grave doit être notifié dans les 15 jours maximum après avoir eu connaissance de l'incident ;
- En cas de décès ou détérioration grave inattendue de l'état de santé d'un patient, les fabricants ont obligation de notification sous 10 jours maximum ;
- En cas de menace grave pour la santé publique, le délai de notification de l'incident est 2 jours maximum.

Les fabricants, en accord avec les autorités compétentes responsables, peuvent s'accorder sur le fait de transmettre un rapport de synthèse périodique (ou PSR) dans les cas où il s'agit d'incidents graves similaires pour un même dispositif ou un même type, que la cause a été déterminée, qu'une action corrective de sécurité a été appliquée ou encore que les incidents soient communs et documentés (54).

Par ailleurs, le fabricant a également obligation de transmettre ses rapports de tendance (ou TR), rapport établi dans les cas où les incidents sont détectés comme non-graves mais qu'ils font l'objet d'une augmentation statistiquement significative de leur fréquence d'apparition sur le marché ou de leur sévérité. C'est également le cas des effets secondaires indésirables attendus pouvant avoir une incidence particulière sur le rapport bénéfice/risque du dispositif (55).

Il faut également noter que toute mesure corrective de sécurité mise en place doit être notifiée aux autorités compétentes.

Enfin, concernant les données cliniques recueillies dans le cadre de la surveillance après commercialisation, le fabricant est chargé de mettre en place un Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC), quelle que soit la classe de risque du dispositif médical. Cette notion déjà présente au sein de la directive européenne 93/42/CEE est désormais détaillée au sein de la nouvelle réglementation. Ce SCAC se définit comme un processus continu de mise à jour de l'évaluation clinique d'un dispositif médical, à travers une démarche proactive de collecte et d'analyse de données cliniques. Il a pour but de confirmer l'efficacité et la sécurité du DM, détecter les nouveaux risques et évaluer en continu le rapport bénéfices/risques pendant toute la durée de vie du produit.

C'est donc un élément qui appartient au plan de surveillance après commercialisation mis en place par le fabricant. Ce SCAC est planifié en amont de la mise sur le marché du produit, il sera évalué lors de l'évaluation de la conformité réalisée par l'organisme notifié puis sera régulièrement actualisé par le fabricant dans la phase post-commercialisation : il s'agit d'un processus continu pendant toute la durée de vie du dispositif médical.

Le règlement détaille désormais la méthodologie à suivre pour le mettre en place (collecte, analyse, sources ...), le contenu attendu ou encore les objectifs : cette méthode doit être définie en amont dans un plan de SCAC afin de définir notamment ces méthodes, ces objectifs et le calendrier de mise en place (56).

- **La personne chargée de veiller au respect de la réglementation**

C'est une des nouveautés de ce règlement. A l'instar des entreprises pharmaceutiques avec le rôle de « pharmacien responsable », on retrouve désormais des responsabilités et obligations attribuées à une personne physique pour le domaine des dispositifs médicaux : la personne chargée de veiller au respect de la réglementation. A la différence que ce dernier n'endosse pas le rôle de représentant légal de l'entreprise : il n'est pas mandataire social comme le définit le Code de la Santé Publique pour la fonction de pharmacien responsable (57).

En revanche, cette personne doit s'assurer entre autres de la conformité de ses dispositifs et de la partie surveillance après commercialisation. Elle est responsable du système de surveillance après commercialisation mis en place au sein de l'entreprise et du respect des obligations de notification en matière de vigilance auprès des autorités compétentes et des organismes notifiés. Pour assurer cette fonction, cette personne doit pouvoir justifier d'une expérience professionnelle conséquente et d'une formation scientifique sanctionnée par des diplômes (58).

Ainsi, même si la responsabilité légale de l'entreprise ne lui est pas attribuée, une grande partie des responsabilités et obligations est désormais concentrée autour d'une personne physique au sein des entreprises de dispositifs médicaux : la personne chargée de veiller au respect de la réglementation.

- **Les organismes notifiés**

L'impact est également conséquent concernant les organismes notifiés et l'ensemble du processus de certification. En effet, dès la demande établie par le fabricant, l'organisme notifié doit examiner la documentation relative au système de surveillance après commercialisation, celle relative au plan de SCAC (Suivi Clinique Après Commercialisation) le cas échéant, les procédures pour garantir le respect des obligations sur la vigilance et les procédures pour tenir à jour ces dispositions (conformément à l'annexe IX chapitre 1 ou Annexe XI partie A du règlement (UE) 2017/745).

Il est également chargé d'examiner la documentation technique du fabricant, prévue à l'Annexe II et la documentation technique dédiée à la surveillance après commercialisation prévue à l'Annexe III (conformément à l'annexe XI partie A du règlement (UE) 2017/745). L'organisme notifié évalue alors la faisabilité de la demande du client, notamment en regard de ces dispositions prises en termes de surveillance après commercialisation des dispositifs.

Au cœur du processus de certification, l'ensemble de ces éléments seront revus dans le cadre de l'audit du système de management de la qualité, avec notamment la gestion de la communication du fabricant avec les autorités compétentes, les organismes notifiés et les autres acteurs. Il sera également examiné la façon dont les notifications des incidents graves et mesures correctives de sécurité sont réalisées au sein de l'entreprise, avec l'application de ces mesures ou encore la vérification de leur efficacité (50). La surveillance après commercialisation sera également examinée dans le cadre de l'évaluation de la documentation technique, en particulier l'Annexe III relative à la surveillance après commercialisation (*voir Annexe IV*), afin d'étudier l'application de ces procédures directement au niveau de chaque produit.

Enfin, cette partie PMS sera également l'objet d'un suivi post-certification. En effet, en plus du suivi habituel de la mise en place et de l'application des procédures de surveillance après commercialisation et de vigilance dans le cadre des audits de surveillance, l'organisme notifié recevra, tout comme les autorités compétentes, l'ensemble de ces données de surveillance après commercialisation et de vigilance communiquées par les fabricants (clients de l'organisme notifié). Et c'est là une des principales nouveautés de cette réglementation.

Ces données sont :

- Les rapports sur les incidents graves (MIR) ;
- Les mesures correctives de sécurité (FSCA) ;
- Les rapports de synthèse périodiques (PSR) ;
- Les rapports de tendance (TR) ;
- Les PSUR (Rapport périodique actualisé de sécurité) ;
- Les avis de sécurité (FSN).

Ces données seront transmises via le module dédié à la surveillance après commercialisation et la vigilance d'EUDAMED, la base de données européenne sur les dispositifs médicaux, directement à l'organisme notifié. Et ce dernier devra les examiner afin d'en estimer l'incidence éventuelle sur la validité des certificats existants. Concrètement, il s'agit de recourir à des mesures particulières, comme des examens documentaires, des audits inopinés ou encore des essais de produits lorsque la certification semble menacée. Ainsi, à chaque incident grave qui survient sur le marché, l'autorité compétente et désormais l'organisme notifié en lien avec la certification du produit seront directement informés afin de prendre le plus rapidement et le plus efficacement possible des mesures adaptées sur la certification du produit et sa place sur le marché.

Il y a également la particularité des PSUR (Rapport périodique actualisé de sécurité) qui, pour les classes de risques élevées, font l'objet d'une évaluation annuelle par l'organisme notifié. En effet, pour les dispositifs médicaux de classe III et les dispositifs implantables, l'organisme notifié recevra au moins une fois par an ce rapport et devra en faire une évaluation qui sera mise en ligne sur EUDAMED (53). Une fois par an, chaque organisme notifié ayant délivré un certificat de marquage CE au regard des nouveaux règlements européens pour un dispositif de classe élevée, se verra dans l'obligation de réaliser une revue et une évaluation de l'ensemble des données de surveillance après commercialisation pertinentes collectées dans le cadre du système de surveillance après commercialisation et formalisées sous le rapport périodique PSUR.

L'organisme notifié sera également en charge de réaliser une surveillance des données disponibles sur le marché concernant les dispositifs pour lesquels ils ont émis des certificats, par exemple les données cliniques et scientifiques disponibles (notamment l'état de l'art des dispositifs) afin d'avoir des informations supplémentaires dans la planification et la

réalisation des activités de surveillance des fabricants qui sont clients de l'organisme notifié (59).

- **Les autorités compétentes**

Au niveau européen, les autorités compétentes continuent l'analyse des incidents graves et des mesures correctives de sécurité qui leur sont notifiés. En effet, lorsqu'ils reçoivent ces notifications, ils sont chargés de réaliser des investigations, en collaboration avec les fabricants impliqués voire même les organismes notifiés. Le but est d'échanger avec les différents acteurs afin de mettre en place les actions nécessaires et d'informer rapidement les professionnels de santé, patients et utilisateurs concernés via des avis de sécurité ou FSN (Field Safety Notice).

La surveillance du marché est également impactée, et ce grâce à la nouvelle base de données EUDAMED. En effet, en centralisant l'ensemble des informations de vigilance et de surveillance après commercialisation, les autorités compétentes et la Commission européenne ont la possibilité d'analyser les tendances des incidents déclarés, afin d'investiguer si nécessaire voire même d'évaluer des dispositifs suspectés d'être non-conformes ou de présenter un risque inacceptable pour la santé et la sécurité des patients. Le règlement laisse la possibilité aux autorités de prendre directement toute mesure adaptée afin de protéger la santé du public en agissant directement auprès des fabricants. Il impose également à ces autorités de travailler en collaboration, afin de coordonner leurs actions et d'être efficace dans la mise en place des mesures à l'encontre des dispositifs incriminés sur l'ensemble des états membres concernés.

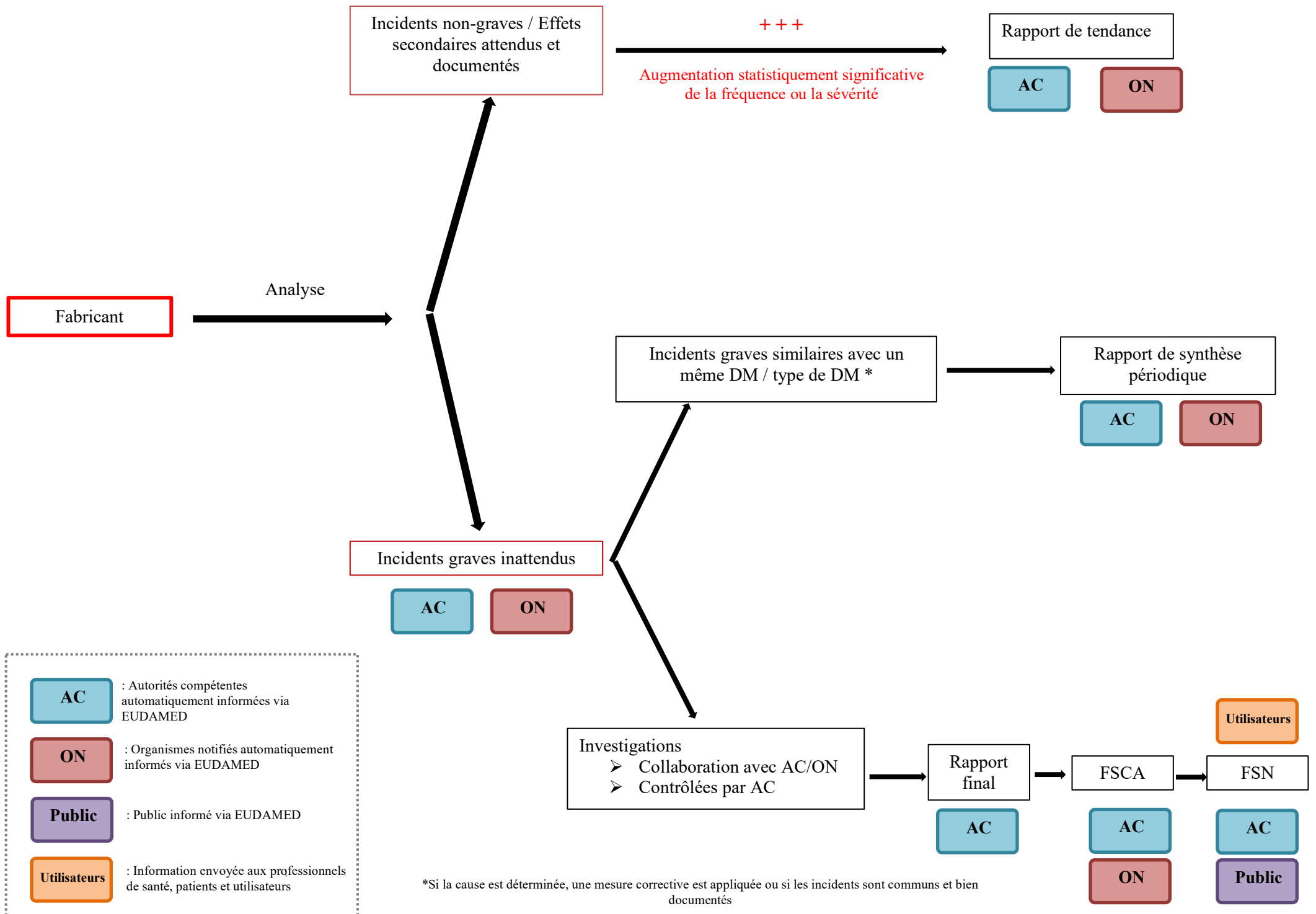


Figure 11 – Exigences réglementaires en matière de vigilance selon le règlement (UE) 2017/745 (2/2)

3.Évolutions en cours

La surveillance après commercialisation est une véritable préoccupation pour l'ensemble des acteurs du marché des dispositifs médicaux, avec le renforcement des exigences réglementaires au fil des années.

- **ISO/AWI TR 20416: Medical devices -- Post-market surveillance for manufacturers**

ISO (Organisation internationale de normalisation) est une organisation qui publie et élabore des normes au niveau international. Ces normes sont des documents définissant des exigences, des spécifications ou encore des recommandations à suivre dans différents secteurs et notamment celui des dispositifs médicaux (60). Certaines normes sont dites « harmonisées », à la demande de la Commission européenne, afin de permettre une application harmonisée de la réglementation en vigueur, c'est le cas avec la directive européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux. Ces normes harmonisées ne sont pas d'application obligatoire. Cependant, leur application permet de démontrer la conformité des dispositifs médicaux aux exigences de cette directive. C'est le cas par exemple de la norme EN ISO 14971 relative à la gestion des risques des dispositifs médicaux, ou encore de la norme EN ISO 13485 relative aux systèmes de management de la qualité dans le secteur des dispositifs médicaux (61).

Une demande des industriels a émergé pour la création d'un guide ou d'un référentiel technique harmonisé concernant la surveillance après commercialisation que doivent réaliser les fabricants de dispositifs médicaux. C'est pourquoi un « Technical Report » ISO a été proposé en 2014. Ce projet a débuté fin 2016 et le document devrait paraître dans les prochains mois. Il aura pour but de fournir un support pour les fabricants de dispositifs médicaux concernant la collecte, l'analyse et le traitement des différentes données de surveillance après commercialisation (62).

- **Un nouveau guide pour l'application de la réglementation relative à la surveillance après commercialisation ?**

A l'image de ce qui a pu être fait avec les MEDDEV, qui représentent un support technique et un guide pour l'application des exigences imposées par les directives européennes, on peut imaginer qu'en conséquence des nouveaux règlements européens, un nouveau support puisse être proposé afin d'interpréter au mieux les nouvelles exigences imposées. Une révision du MEDDEV Vigilance ne semble pas être envisageable en sachant qu'il est strictement lié aux exigences des directives européennes et que celles-ci ne seront bientôt plus en vigueur. Un nouveau document pourrait donc peut-être voir le jour.

- **Une nouvelle codification des événements indésirables**

Le 21 septembre 2017, l'IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) a publié une terminologie harmonisée au niveau international concernant la déclaration d'événements indésirables liés aux dispositifs médicaux. Il s'agit d'un travail de codification alphanumérique de tout incident en tenant compte de la cause du problème, des investigations réalisées et de leurs conclusions, des signes cliniques, des symptômes et autres conditions liées à l'incident, à l'impact sur la santé du patient et sur les composants mis en cause.

Cette codification a pour but d'améliorer la cohérence des déclarations réalisées par les entreprises et harmoniser les pratiques. Pour les autorités compétentes, cette codification pourrait permettre une détection plus rapide des incidents les plus graves pour la santé publique. Globalement, elle pourrait améliorer la cohérence et la fiabilité des rapports de vigilance que les entreprises doivent soumettre (63).

Au niveau local, dans les établissements de santé, on pourrait également imaginer que cette codification puisse améliorer la fiabilité des déclarations de vigilance voire même en accélérer la gestion. A niveau international, elle pourrait permettre d'étudier l'origine et l'occurrence de ces incidents.

- **Des nouveaux formats pour la notification de la vigilance**

Les modèles de formulaires/rapports sont en cours de mise à jour par la Commission européenne, en tenant compte des nouvelles exigences du règlement (UE) 2017/745 et des

nouvelles dispositions prises, notamment concernant la terminologie internationale de l'IMDRF pour la déclaration d'événements indésirables.

B. Surveillance des implants mammaires par l'ANSM

L'ANSM effectue depuis plusieurs années une surveillance particulière de certains dispositifs médicaux à risque présents sur le marché, notamment les prothèses mammaires implantables, les prothèses de hanche, les dispositifs médicaux de stérilisation définitive, les bandelettes sous-urétrales et implants de renfort pelvien appelées « mesh », les produits de comblements des rides, les sondes de défibrillation et défibrillateurs implantables et enfin les valves cardiaques.

Concernant les prothèses mammaires, cette surveillance a débuté en 2011 à la suite des premiers cas déclarés de lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire (LAGC-AIM), notamment le cas d'une femme porteuse d'un implant PIP. Si les experts réunis autour d'un groupe de travail coordonné l'Institut National du Cancer (INCa) ont affirmé qu'il n'y avait pas de sur-risque de développer un LAGC-AIM avec une prothèse mammaire PIP plutôt qu'une autre, l'ANSM a tout de même débuté une surveillance spécifique à l'égard de ces dispositifs médicaux sur le marché.

Cette surveillance a débuté tout d'abord en renforçant la gestion des cas de matériovigilance relatifs aux implants mammaires déclarés mais aussi en réalisant des expertises et investigations afin d'établir un lien entre le dispositif et l'apparition du cancer.

Plusieurs comités d'experts se sont réunis afin de définir les mesures nécessaires à prendre, notamment d'un point de vue réglementaire pour les fabricants d'implants mammaires (en termes de biocompatibilité des implants par exemple), mais aussi afin de mettre en place des études concernant la physiopathologie du cancer lui-même, son lien étroit avec les dispositifs implantés et particulièrement la surface externe des prothèses, mais également pour instaurer des campagnes d'informations à destination des praticiens et des patientes.

Une première étude réalisée (64) a mis en évidence la caractérisation physique de la texturation des prothèses mammaires implantables sur le marché : on parle de surface « lisse », « micro-texturée » ou « macro-texturée », même si l'appellation de ces textures peut varier en fonction du fabricant. L'autre catégorie d'implant mis en évidence est l'implant

mammaire à surface recouverte de polyuréthane. Cette classification permet d'harmoniser l'information faite auprès du public et d'étudier puis répertorier les différents cas de vigilance révélés selon la « texture » des implants incriminés. Car cette étude a également permis de définir des caractéristiques physiques pour chaque type de texture afin de pouvoir les différencier et ainsi les classer.

Récemment, un des bilans réalisés par l'ANSM a identifié près de 59 cas de LAGC-AIM déclarés depuis 2011 (65). Ces chiffres dénotent du caractère particulièrement rare de ce type de cancer. Cependant, lors d'un des comités d'experts organisés en 2018, il a été mis en évidence que les implants mammaires texturés étaient largement représentés dans les cas de lymphome anaplasique (66). Et il a ainsi été affirmé que la texture des implants est un facteur de risque élevé au développement de ce type de cancer.

En conséquence, l'ANSM a tout d'abord émis une première recommandation dans laquelle elle préconise l'utilisation d'implants mammaires lisses au profit des implants macro-texturés et en polyuréthane dans le cadre de la chirurgie reconstructrice et également esthétique. Puis, le 2 avril 2019, l'Agence a pris la décision d'interdire la mise sur le marché de ces deux types d'implants et d'organiser leur retrait du marché, par mesure de précaution, mais sans recommander l'explantation préventive de celles-ci (67).

C. La base de données européenne sur les dispositifs médicaux EUDAMED (European Database on Medical Devices)

1. Sous les directives européennes

La volonté d'une création d'une base de données européenne est apparue dès la première directive européenne de 1990. L'objectif était de mettre en place, au niveau européen, une banque de données accessible aux autorités compétentes qui regrouperait les données réglementaires relatives aux directives. Cette banque contiendrait les données relatives aux certificats et à leur statut (délivré, modifié, suspendu ...), à la vigilance et aux investigations cliniques (68).

Dans la directive de 1993, il est indiqué que cette base devrait contenir également les données relatives à l'enregistrement des fabricants, des mandataires et des dispositifs. Surtout, la base de données devait être mise en place au plus tard le 5 septembre 2012. La Commission

européenne devait rendre un bilan de la mise en place de cette banque de données avant le 11 octobre 2012 (69).

2. Décision de la Commission du 19 avril 2010 relative à la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed)

Dès le 19 avril 2010, la Commission européenne rend son avis sur la mise en œuvre de cette banque de données. Elle confirme la mise en place de celle-ci conformément aux trois directives européennes 90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/79/CE. Cette décision entre en application le 1^{er} mai 2011.

Cette banque de données a pour but de renforcer la surveillance du marché et la vigilance, en fournissant un accès rapide aux autorités au sujet des informations relatives aux différents acteurs, aux dispositifs mis sur le marché ainsi qu'aux incidents observés (70). « Les données doivent être saisies d'ici au 30 avril 2012 au plus tard » (71). Elle permet également aux autorités compétentes d'échanger avec la Commission européenne.

Cette base n'est pas accessible au public ni aux organismes notifiés.

3. Sous les règlements européens

Une nouvelle base de données européenne EUDAMED doit être mise en place par la Commission européenne pour l'entrée en application du règlement (UE) 2017/745 en 2020. Cette nouvelle base de données est une des principales évolutions de la nouvelle réglementation européenne sur les dispositifs médicaux. Elle se retrouve au centre de cette réglementation, car de nombreuses exigences réglementaires vont s'articuler autour de cette base de données, notamment en termes de surveillance après commercialisation et de vigilance. Un des objectifs principaux est de faciliter l'accès à l'information pour le public et l'ensemble des acteurs du marché, ce qui pourrait grandement améliorer la transparence générale, harmoniser les échanges et renforcer la coordination entre les États membres (72).

En effet, les différents acteurs vont pouvoir justifier de leur conformité à la réglementation à travers cette base de données. Tout d'abord, les organismes notifiés désignés par la Commission européenne pour cette nouvelle législation verront certaines informations relatives à leur désignation enregistrées dans cette base de données. De plus, ils devront mettre en ligne l'ensemble des informations relatives aux certificats délivrés, modifiés ou

suspendus, en faisant le lien avec les dispositifs enregistrés dans la base par les fabricants. En effet, lorsque les fabricants vont procéder à l'enregistrement de leurs dispositifs dans la base EUDAMED, celle-ci va générer automatiquement un identifiant unique appelé IUD (Identification Unique du Dispositif) que le fabricant aura alors à apposer sur l'étiquette et tous les niveaux de conditionnement supérieurs de son produit (hors conditionnement de transport). L'apposition de l'IUD sur l'étiquette est obligatoire à partir du :

- 26 mai 2021 pour les dispositifs médicaux de classe III et implantables
- 26 mai 2023 pour les dispositifs médicaux de classe IIa et IIb
- 26 mai 2025 pour les dispositifs médicaux de classe I

De plus, lorsque le dispositif sera réutilisable, l'IUD devra également être gravé sur chaque dispositif. A ces dates, il faut rajouter un délai de 2 ans pour l'apposition directement sur le dispositif (73).

L'Identification Unique du Dispositif (IUD) va permettre d'identifier tout dispositif commercialisé sur le territoire européen au moyen d'un code numérique ou alphanumérique spécifique à chaque modèle de dispositif. Cette référence unique va également permettre un accès aux données stockées dans la base de données EUDAMED concernant le produit lui-même, c'est-à-dire sa dénomination commerciale, son modèle, sa référence mais aussi certaines de ses caractéristiques techniques, sa classe de risque et également les informations liées à l'identification du fabricant commercialisant ce produit. Cette disposition devrait ainsi grandement faciliter la traçabilité des DM sur le marché en Europe (74).

L'objectif de cette base est également d'informer le public, que ce soit en termes de produits mis sur le marché, de certificats délivrés et d'industriels concernés, mais aussi en termes d'investigations cliniques réalisées. En effet, la base aura une partie publique dans laquelle toute personne pourra venir consulter des informations rendues publiques par les fabricants, les autorités compétentes et les organismes notifiés sur les produits sur le marché, les certificats émis associés, les alternatives thérapeutiques possibles à chaque dispositif ou encore les investigations cliniques en cours ou réalisées.

Pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III, EUDAMED mettra à disposition du public un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques, établi par le fabricant puis validé par l'organisme notifié en charge de l'évaluation de la conformité. Ce résumé synthétisera les données relatives au dispositif et son fabricant (notamment son IUD), la destination prévue avec indications, contre-indications et

populations cibles, mais aussi une description détaillée du DM, les autres alternatives thérapeutiques possibles, la formation suggérée (et le profil) pour l'utilisateur, les données cliniques pertinentes (notamment relatives au SCAC), une référence aux normes harmonisées et spécifications communes appliquées et enfin, les informations relatives aux risques résiduels, aux effets indésirables, ainsi que les mises en garde et précautions à suivre (75).

Cette nouvelle base EUDAMED va être composée de 7 modules ou systèmes électroniques, dédiés :

- A l'enregistrement des dispositifs ;
- A la base de données IUD ;
- A l'enregistrement des opérateurs économiques ;
- Aux organismes notifiés et aux certificats ;
- Aux investigations cliniques ;
- A la vigilance et à la surveillance après commercialisation ;
- A la surveillance du marché (76).

Sous la responsabilité de la Commission européenne, cette base sera une plateforme de travail commune pour tous les acteurs.

EUDAMED est actuellement en cours d'élaboration : les spécifications fonctionnelles ont été établies et vont désormais se dérouler des périodes de mise en service, avec la date du 26 mai 2020 pour objectif afin que la base soit opérationnelle dans les temps imposés par le règlement. Un audit de la base doit également avoir lieu afin de vérifier la conformité de celle-ci avec les spécifications attendues. La Commission européenne rendra un avis dès lors qu'elle estime qu'EUDAMED est pleinement fonctionnelle. Le cas échéant, les dispositions des directives européennes 90/385/CEE et 93/42/CEE continueront d'être appliquées en ce qui concerne l'échange d'informations, la notification de la vigilance, les investigations cliniques, l'enregistrement des dispositifs et des opérateurs économiques et la notification de certificats (77).

a. Un module dédié à la surveillance après commercialisation et à la vigilance

Un module spécifique au sein d'EUDAMED sera consacré exclusivement à la surveillance après commercialisation et la vigilance. Comme évoqué précédemment, ce système va être la plateforme de communication de la surveillance après commercialisation et de la vigilance entre les fabricants, les organismes notifiés et les autorités compétentes. Il faut noter que les professionnels de santé et le public auront également un accès adapté aux données présentes sur ce module (donc avec des restrictions en termes de confidentialité). Les informations collectées et traitées seront :

- Les rapports des fabricants sur les incidents graves et les mesures correctives de sécurité ;
- Les rapports de synthèse périodiques établis par les fabricants ;
- Les PSUR ;
- Les avis de sécurité des fabricants ;
- Les informations échangées entre les autorités compétentes des États membres et entre celles-ci et la Commission européenne

Il est prévu par la réglementation que les avis de sécurité émis par les fabricants fassent partie des données de vigilance accessibles au public via la base EUDAMED (78).

b. Un module dédié à la surveillance du marché

Ce module est lui consacré à la surveillance du marché. Ce système électronique va permettre aux autorités compétentes, mais aussi aux organismes notifiés, d'être directement informés des différents éléments suivants de surveillance du marché :

- Les résumés des résultats des activités de surveillance
- Le rapport d'inspection définitif,
- Les informations relatives aux dispositifs présentant un risque inacceptable pour la santé et la sécurité,
- Les informations relatives à la non-conformité des produits,
- Les informations relatives aux mesures préventives de protection de la santé,

- Les résumés des résultats des examens et évaluations des activités de surveillance du marché menées par les États membres (79).

Les activités de surveillance du marché réalisées par les États membres feront l'objet d'un examen et d'une évaluation tous les 4 ans, dont les résultats seront formalisés dans un résumé qui sera accessible au public via la base de données EUDAMED (26).

V. Conclusion

L'affaire des implants mammaires PIP en 2011 est à ce jour un des incidents de vigilance ayant eu le plus de résonance sur le marché des dispositifs médicaux. Cet incident a pris une ampleur telle que le sujet est toujours d'actualité. D'une part parce que certains procès sont encore en cours à l'encontre de l'organisme notifié qui a certifié ces dispositifs, et d'autre part car cette affaire a cristallisé l'attention autour des prothèses mammaires, ce qui se traduit aujourd'hui par un traitement différent et une attention particulière apportés à la survenue d'incidents de vigilance relatifs à ces produits. Cependant, cette affaire a pu mettre en évidence que la mise en place des directives européennes relatives aux dispositifs médicaux dans les années 1990 n'a pas suffi à éviter la fraude constatée et que la nécessité de renforcer le cadre réglementaire des dispositifs médicaux est constante. En témoigne la reclassification de ces implants mammaires de classe IIb en classe III suite à la publication de la directive 2003/12/CE et aujourd'hui, avec le règlement (UE) 2017/745, la mise en place d'une procédure de consultation auprès d'un groupe d'experts désignés par la Commission européenne pour ce type de dispositif, préalablement à une potentielle mise sur le marché.

Ainsi, la réglementation des dispositifs médicaux est régulièrement en train d'évoluer et les exigences en termes de mise sur le marché se renforcent, notamment grâce à l'expérience acquise suite à la survenue de ces incidents mais aussi face à l'innovation constante en matière de technologies médicales. Cela se traduit par la publication de guides tels que les MEDDEV, de normes ou de référentiels techniques afin d'aider les différents acteurs du marché à respecter les exigences imposées par une réglementation qui évolue et se consolide.

Si la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux, venue abroger les précédentes directives européennes, n'a pas pour origine l'affaire PIP, on peut aujourd'hui dire qu'elle va permettre de rendre obligatoire un ensemble de dispositions identifiées pour pallier les faiblesses identifiées lors du « PIP Action Plan ». Cette réglementation a pour but de renforcer l'accès au marché européen, le contrôle des organismes notifiés, la réalisation d'investigations cliniques et également la surveillance après commercialisation.

Ainsi, dès le 26 mai 2020, date d'entrée en application du règlement (UE) 2017/745, les fabricants auront obligation de renforcer leur système de surveillance après commercialisation, avec notamment un suivi encore plus exigeant des incidents détectés sur le

marché et des délais plus courts de « reportabilité » aux autorités compétentes et aux organismes notifiés. Car désormais les organismes notifiés seront automatiquement informés des incidents déclarés par le fabricant, au même titre que les autorités compétentes. Avec ce nouveau règlement, la responsabilité est redistribuée entre les acteurs. Et l'organisme notifié devient un véritable acteur opérationnel dans la surveillance des dispositifs sur le marché. Dès la demande de certification d'un fabricant jusqu'à la phase post-commercialisation, il devra évaluer les dispositions prises par le fabricant en termes de surveillance après commercialisation. Il sera donc désormais informé de tout incident grave sur le marché concernant les dispositifs qu'il a certifié et devra prendre directement des mesures adaptées sur la certification si la santé et la sécurité des patients sont remises en cause. Même si aujourd'hui certains guides ou documents d'orientation font déjà état des activités à réaliser, le caractère obligatoire de cette nouvelle législation va permettre un renforcement général de la surveillance après commercialisation et une harmonisation des pratiques au niveau européen. Ce renforcement va s'exprimer aussi par l'identification unique des dispositifs (IUD), permise par la nouvelle base de données EUDAMED, qui va assurer une traçabilité générale des dispositifs mis sur le marché en Europe.

En effet, à partir de mai 2020, les dispositifs médicaux sur le marché seront tracés grâce à l'IUD via la base EUDAMED et seront surveillés dès lors qu'ils ne répondent plus aux exigences de sécurité et de performances qui leur avaient permis d'obtenir leur certificat CE de conformité. Ces dispositions devraient permettre à l'ensemble des acteurs d'agir beaucoup plus rapidement et efficacement sur un dispositif présent sur le marché lorsqu'il présente un danger pour la santé publique.

En plus d'assurer la traçabilité des dispositifs sur le marché, la base de données EUDAMED va pouvoir servir de base de communication entre les différents acteurs afin de permettre la mise en place de mesures efficaces, harmonisées et une diffusion d'information cohérente et coordonnée au sein de l'ensemble des pays européens.

Enfin, grâce à sa partie publique, EUDAMED permettra également aux patients et professionnels de santé de se tenir informés des dispositifs disponibles sur le marché. Et pour les patients implantés, le système d'identification unique du dispositif permettra de connaître les informations relatives aux implants (via la carte d'implant) et permettra d'assurer un meilleur suivi en cas d'actions correctives ou préventives à l'égard de ces dispositifs. La mise en œuvre de cette base représente ainsi une véritable évolution en termes de transparence d'information dans le secteur des dispositifs médicaux en Europe.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Comyn G. La e-santé : une solution pour les systèmes de santé européens. Les dossiers européens : La e-santé en Europe. Mai-Juin 2009 ; n°17 : 2
- (2) WHO, World Health Organization. mHealth: New Horizons for Health through Mobile Technologies: Based on the Findings of the Second Global Survey on eHealth. Septembre 2012 ; Volume 3 : 6
- (3) SNITEM, Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales. Panorama de la filière industrielle des dispositifs médicaux en France en 2017. 20 avril 2017 : 2-5
- (4) Le Monde. Le Scandale des Implants Défaillants. 27 Novembre 2018 : 8-12
- (5) FDA, U.S Food & Drug Administration. Urogynecologic Surgical Mesh Implants. [En ligne] <https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/urogynecologic-surgical-mesh-implants>. Consulté le 9 juin 2019
- (6) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 2 ; 1)
- (7) Code de la Santé publique. Article L.5111-1
- (8) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Annexe V
- (9) Commission européenne. Fiche d'information à l'intention des mandataires, des importateurs et des distributeurs de dispositifs médicaux et de dispositifs médicaux de

diagnostic in vitro1 [En ligne] https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices_en.
Consulté le 9 juin 2019

(10) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 2 ; 2)

(11) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Annexe I

(12) G-MED. Le marquage CE des dispositifs médicaux. Février 2013 : 12

(13) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 52 ; 8)

(14) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 18

(15) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 61

(16) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 52

(17) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 2 ; 60)

(18) QUALITISO. SAC : Surveillance Après Commercialisation des dispositifs médicaux. [En ligne] <https://www.qualitiso.com/surveillance-apres-commercialisation-des-dispositifs-medicaux/>. Consulté le 12 mai 2019

(19) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 2 ; 64)

(20) Code de la santé publique. Article R.5212-14

(21) Code de la santé publique. Article R.5212-15 et 22

(22) Code de la santé publique. Article R.5212-12

(23) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 2 ; 68)

(24) Code de la santé publique. Article R.5212-13

(25) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Matériovigilance. [En ligne] [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/La-formation-a-la-materiovigilance/\(offset\)/6](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Materiovigilance/La-formation-a-la-materiovigilance/(offset)/6). Consulté le 12 mai 2019

(26) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 93

(27) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Mise en œuvre européenne – Règlement (UE) 2017/745. [En ligne] https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b21687398382be138c508b31dcc45487.pdf. Consulté le 10 juin 2019

(28) Commission européenne. A propos de l'UE. [En ligne] https://europa.eu/european-union/about-eu/institutions-bodies/european-commission_fr. Consulté le 10 juin 2019

(29) Commission européenne. Medical devices. [En ligne] https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices_fr. Consulté le 10 juin 2019

(30) NANDO, New Approach Notified and Designated Organisations. Information system. [En ligne] <https://www.ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/>. Consulté le 10 juin 2019

(31) Team-NB, The European Association Medical devices of Notified Bodies. About us. [En ligne] <https://www.team-nb.org/about-us/>. Consulté le 12 février 2019

(32) NBOG, Notified Body Operations Group. [En ligne] <https://www.nbog.eu/>. Consulté le 16 février 2019

(33) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Décisions. [En ligne] [https://ansm.sante.fr/Décisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Décisions-de-police-sanitaire/Decision-portant-retrait-et-suspension-de-la-mise-sur-le-marche-de-la-distribution-de-l-exportation-et-de-l-utilisation-des-implants-mammaires-pre-remplis-de-gel-de-silicone-fabriques-par-la-societe-POLY-IMPLANT-PROTHESE/\(language\)/fre-FR](https://ansm.sante.fr/Décisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Décisions-de-police-sanitaire/Decision-portant-retrait-et-suspension-de-la-mise-sur-le-marche-de-la-distribution-de-l-exportation-et-de-l-utilisation-des-implants-mammaires-pre-remplis-de-gel-de-silicone-fabriques-par-la-societe-POLY-IMPLANT-PROTHESE/(language)/fre-FR). Consulté le 12 mai 2019

(34) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Les prothèses mammaires implantables PIP – État des lieux. Avril 2013 : 2

(35) Oulharj S, Pauchot J, Tropet Y. PIP breast implant removal : a study of 828 cases. J. Plast Reconstr Aesth Surg 2014; 67:302-307

(36) Commission staff working document – Implementation of the Joint Plan for Immediate Actions under the existing Medical Devices legislation » 13/06/2014

(37) État des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société poly implant prothèse - FRANCE. Direction générale de la santé; AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (France) - Février 2012

(38) HAS, Haute Autorité de Santé. Avis de la CNEDiMTS, 30 juin 2015. [En ligne] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/implants_mammaires_30_juin_2015_dm_eval_102.pdf. Consulté le 12 mai 2019

(39) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Les prothèses mammaires implantables PIP – État des lieux. Avril 2013 : 9

(40) Directive 2003/12/CE de la Commission du 3 février 2003 concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux

(41) Cour de cassation. Arrêt n°616 du 10 octobre 2018 (17-14.401) - Cour de cassation - Première chambre civile - ECLI:FR:CCASS:2018:C100616. [En ligne] https://www.courdecassation.fr/jurisprudence_2/premiere_chambre_civile_568/616_10_4040_4.html. Consulté le 12 mai 2019

(42) Commission européenne. Analysis of the PIP breast implants case in the light of the envisaged revision of the EU Regulatory framework for medical devices ("Stress test"), published as appendix 11 to the Commission Staff Working Document "Impact assessment on the revision of the Regulatory framework for Medical Devices" (SWD(2012) 273 final of 26.9.2012). [En ligne]

http://ec.europa.eu/health/medicaldevices/files/revision_docs/revision_ia_part3_appendices_en.pdf. Consulté le 26 janvier 2019

(43) Commission européenne. Commission staff working document - Implementation of the Joint Plan for Immediate Actions under the existing Medical Devices legislation. [En ligne] <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/10102/2014/EN/10102-2014-195-EN-F1-1.Pdf>.

Consulté le 26 janvier 2019

(44) Bundesanzeiger. Publication of the Federal Ministry of Health : The supreme Land authority responsible for medical devices and the Federal Ministry of Health have come to an agreement on the procedure to be adopted by Notified Bodies according to the Commission Recommendation of 24 September 2013 on the audits and assessments performed by notified bodies in the field of medical devices (2013/473/EU) (OJ L 253 p. 27 of 25.09.2015)

(45) BSI. How BSI can support you with unannounced audits. [En ligne] <https://www.bsigroup.com/en-GB/medical-devices/our-services/Unannounced-audits-from-BSI/>. Consulté le 26 janvier 2019

(46) DIRECTIVE 93/42/CEE DU CONSEIL du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux – Annexe II ; 3.1)

(47) DIRECTIVE 93/42/CEE DU CONSEIL du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux – Annexe X ; 1.1 quater.

(48) MEDDEV 2.12-1 rev8, GUIDELINES ON A MEDICAL DEVICES VIGILANCE SYSTEM – Chapitre 7

(49) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 83

(50) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement

(CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 10

(51) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 1 ; 34)

(52) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 14

(53) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 86

(54) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 87 ; 9)

(55) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 88

(56) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Annexe XIV Partie B

(57) Code de la santé publique. Article R5124-34

(58) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 15

(59) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Annexe VII

(60) ISO, Organisation internationale de normalisation. Normes. [En ligne] <https://www.iso.org/fr/standards.html>. Consulté le 10 juin 2019

(61) QUALITISO. Normes Harmonisées relatives aux Dispositifs Médicaux. [En ligne] <https://www.qualitiso.com/normes-harmonisees-dispositifs-medicaux/>. Consulté le 10 juin 2019.

(62) Avanti Europe. Post-Market Surveillance ISO TR 20416. [En ligne] <https://www.avanti-europe.ch/en/standardizing-post-market-surveillance>. Consulté le 12 mai 2019

(63) IMDRF (International Medical Device Regulators Forum). IMDRF terminologies for categorized Adverse Event Reporting (AER): terms, terminology structure and codes - IMDRF Adverse Event Terminology Working Group. 21 September 2017

(64) Rebière B, Petit E, Cot D. Définition d'une gamme de texturation pour les implants mammaires. 2 juillet 2018

(65) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Analyse des cas de lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM) - Juillet 2018

(66) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Lymphome à grandes cellules et port d'implant

mammaire, bilan des actions et actualisation des recommandations », Séance du 02 février 2018 de 09h30 à 17h30 en salle A011. [En ligne]

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccbc5bf8e32df17265f8097a66c41d4a.pdf. Consulté le 12 mai 2019

(67) ANSM, Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. Décision du 2 avril 2019 portant interdiction de mise sur le marché, de distribution, de publicité et d'utilisation d'implants mammaires à enveloppe macro-texturée et d'implants mammaires polyuréthane, ainsi que retrait de ces produits. [En ligne]

https://www.ansm.sante.fr/content/download/158907/2083221/version/1/file/DPS_IMT_0404_2019.pdf. Consulté le 12 mai 2019

(68) DIRECTIVE DU CONSEIL du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (90/385/CEE) – Article 10ter

(69) DIRECTIVE 93/42/CEE DU CONSEIL du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux – Article 14bis

(70) DECISION DE LA COMMISSION du 19 avril 2010 relative à la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed) (2010/227/UE) – Considérant

(71) DECISION DE LA COMMISSION du 19 avril 2010 relative à la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux (Eudamed) (2010/227/UE) – Article 5

(72) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Considérant 44)

(73) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 120

(74) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Annexe VI Partie B

(75) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 32

(76) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 33

(77) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 123

(78) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 92

(79) RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE – Article 100

ANNEXES

Annexe I : Liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue visés à l'article I, paragraphe 2 (Règlement (UE) 2017/745 - Annexe XVI)

ANNEXE XVI

LISTE DES GROUPES DE PRODUITS N'AYANT PAS DE DESTINATION MÉDICALE PRÉVUE VISÉS À L'ARTICLE I^{er}, PARAGRAPHE 2

1. Lentilles de contact ou autres articles destinés à être introduits dans l'œil ou posés sur l'œil.
2. Produits destinés à être totalement ou partiellement introduits dans le corps humain par un moyen invasif chirurgical en vue de modifier l'anatomie ou de fixer des parties anatomiques, à l'exception des produits de tatouage et des piercings.
3. Substances, combinaisons de substances ou articles destinés à effectuer un comblement du visage, de la peau ou des muqueuses par injection sous-cutanée, sous-muqueuse ou intradermique ou toute autre mode d'introduction, sauf ceux destinés au tatouage.
4. Équipements destinés à être utilisés pour réduire, enlever ou détruire des tissus adipeux, tels que ceux destinés à la liposuction, la lipolyse et la lipoplastie.
5. Équipements émettant des rayonnements électromagnétiques à haute intensité (infrarouge, lumière visible, ultraviolet par exemple) et destinés à être utilisés sur le corps humain, y compris les sources cohérentes et non cohérentes, monochromes et à large spectre, tels que les lasers et les équipements à lumière intense pulsée utilisés pour le resurfaçage cutané, la suppression de tatouages, l'épilation ou d'autres traitements cutanés.
6. Équipements destinés à la stimulation cérébrale transcrânienne au moyen de courants électriques ou de champs magnétiques ou électromagnétiques afin de modifier l'activité neuronale du cerveau.

Annexe II : Règles de classification (Règlement (UE) 2017/745 - Annexe VIII)

ANNEXE VIII

RÈGLES DE CLASSIFICATION

CHAPITRE I

DÉFINITIONS SPÉCIFIQUES POUR LES RÈGLES DE CLASSIFICATION

1. DURÉE D'UTILISATION
 - 1.1. «Temporaire» signifie normalement destiné à une utilisation en continu pendant moins de soixante minutes.
 - 1.2. «À court terme» signifie normalement destiné à une utilisation en continu entre soixante minutes et trente jours.
 - 1.3. «À long terme» signifie normalement destiné à une utilisation en continu pendant plus de trente jours.
2. DISPOSITIFS INVASIFS ET ACTIFS
 - 2.1. On entend par «orifice du corps», toute ouverture naturelle du corps, ainsi que la surface externe du globe oculaire, ou toute ouverture artificielle permanente, par exemple une stomie.
 - 2.2. On entend par «dispositif invasif de type chirurgical»:
 - a) un dispositif invasif qui pénètre à l'intérieur du corps à travers la surface du corps, y compris à travers les muqueuses d'orifices du corps, à l'aide ou dans le cadre d'un acte chirurgical; et
 - b) un dispositif opérant une pénétration par une voie autre qu'un orifice du corps.
 - 2.3. On entend par «instrument chirurgical réutilisable», un instrument destiné à accomplir, sans être raccordé à un dispositif médical actif, un acte chirurgical tel que couper, forer, scier, gratter, racler, serrer, rétracter ou attacher, et destiné par le fabricant à être réutilisé après avoir été soumis aux procédures appropriées telles que nettoyage, désinfection et stérilisation.
 - 2.4. On entend par «dispositif actif thérapeutique», tout dispositif actif utilisé, soit seul soit en combinaison avec d'autres dispositifs, pour soutenir, modifier, remplacer ou restaurer des fonctions ou des structures biologiques en vue de traiter ou de soulager une maladie, une blessure ou une infirmité.
 - 2.5. On entend par «dispositif actif destiné au diagnostic et au contrôle», tout dispositif actif utilisé, soit seul soit en combinaison avec d'autres dispositifs, pour fournir des informations en vue de détecter, de diagnostiquer, de contrôler ou de traiter des états physiologiques, des états de santé, des maladies ou des malformations congénitales.
 - 2.6. On entend par «système circulatoire central», les vaisseaux sanguins suivantes: *arteriae pulmonales, aorta ascendens, arcus aortae, aorta descendens to the bifurcatio aortae, arteriae coronariae, arteria carotis communis, arteria carotis externa, arteria carotis interna, arteriae cerebrales, truncus brachiocephalicus, venae cordis, venae pulmonales, vena cava superior et vena cava inferior.*
 - 2.7. On entend par «système nerveux central», l'encéphale, les méninges et la moelle épinière.
 - 2.8. On entend par «peau ou muqueuse lésée», une peau ou une muqueuse présentant une altération pathologique ou consécutive à une maladie ou à une blessure.

CHAPITRE II

RÈGLES D'APPLICATION

- 3.1. Les règles de classification s'appliquent en fonction de la destination des dispositifs.
- 3.2. Si le dispositif en question est destiné à être utilisé en combinaison avec un autre dispositif, les règles de classification s'appliquent séparément à chacun des dispositifs. Les accessoires d'un dispositif médical et d'un produit énuméré à l'annexe XVI sont classés en soi, indépendamment des dispositifs avec lesquels ils sont utilisés.
- 3.3. Le logiciel commandant un dispositif ou agissant sur son utilisation relève de la même classe que le dispositif.
Si le logiciel est indépendant de tout autre dispositif, il est classé en tant que tel.

- 3.4. Si le dispositif n'est pas destiné à être utilisé exclusivement ou principalement dans une partie spécifique du corps, il est considéré et classé suivant l'utilisation la plus critique spécifiée.
- 3.5. Si plusieurs règles ou, dans le cadre d'une même règle, plusieurs sous-règles s'appliquent au même dispositif du fait de la destination de celui-ci, la règle ou la sous-règle qui s'applique est la plus stricte, le dispositif étant classé dans la classe la plus élevée.
- 3.6. Pour le calcul de la durée visée à la section 1, on entend par «utilisation en continu»:
- la durée totale d'utilisation du même dispositif sans tenir compte d'une interruption temporaire d'utilisation au cours d'une procédure ou du retrait temporaire pour le nettoyage ou la désinfection du dispositif. Le caractère temporaire de l'interruption de l'utilisation ou du retrait est établi au regard de la durée de l'utilisation avant et après la période pendant laquelle l'utilisation est interrompue ou le dispositif est retiré; et
 - l'utilisation accumulée d'un dispositif destiné par le fabricant à être immédiatement remplacé par un autre du même type.
- 3.7. Un dispositif est réputé permettre un diagnostic direct lorsqu'il fournit lui-même le diagnostic de la maladie ou de l'état pathologique en question ou lorsqu'il fournit des informations décisives pour l'établissement du diagnostic.

CHAPITRE III

RÈGLES DE CLASSIFICATION

4. DISPOSITIFS NON INVASIFS

4.1. Règle 1

Tous les dispositifs non invasifs relèvent de la classe I, sauf si l'une des règles ci-après s'applique.

4.2. Règle 2

Tous les dispositifs non invasifs destinés à acheminer ou à stocker du sang, des liquides, cellules ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, d'une administration ou d'une introduction dans le corps relèvent de la classe IIa:

- s'ils peuvent être raccordés à un dispositif actif de classe IIa, IIb ou III, ou
- s'ils sont destinés à être utilisés pour l'acheminement ou le stockage du sang ou d'autres liquides corporels ou le stockage d'organes, de parties d'organes ou de cellules et tissus corporels, à l'exception des poches à sang; les poches à sang relèvent de la classe IIb.

Dans tous les autres cas, ces dispositifs relèvent de la classe I.

4.3. Règle 3

Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique des tissus ou cellules humains, du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être implantés ou administrés dans le corps relèvent de la classe IIb, sauf si le traitement pour lequel le dispositif est utilisé consiste en une filtration, une centrifugation ou des échanges de gaz ou de chaleur, auxquels cas ils relèvent de la classe IIa.

Tous les dispositifs non invasifs consistant en une substance ou un mélange de substances et destinés à une utilisation *in vitro* en contact direct avec des cellules, tissus ou organes humains prélevés dans le corps humain ou utilisés *in vitro* avec des embryons humains avant leur implantation ou leur administration dans le corps relèvent de la classe III.

4.4. Règle 4

Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau ou de la muqueuse lésée:

- relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats,
- relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme ou de la muqueuse et ne pouvant se cicatriser que par deuxième intention,

- relèvent de la classe IIa s'ils sont destinés principalement à agir sur le micro-environnement de la peau ou muqueuse lésée, et
- relèvent de la classe IIa dans tous les autres cas.

La présente règle s'applique également aux dispositifs invasifs qui entrent en contact avec une muqueuse lésée.

5. DISPOSITIFS INVASIFS

5.1. Règle 5

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif actif de classe I:

- relèvent de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire,
- relèvent de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans la cavité nasale, auxquels cas ils relèvent de la classe I, et
- relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans la cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils relèvent de la classe IIa.

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif actif de classe IIa, IIb ou III, relèvent de la classe IIa.

5.2. Règle 6

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire relèvent de la classe IIa, sauf:

- s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils relèvent de la classe I,
- s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils relèvent de la classe IIb,
- s'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb, ou
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments par un mécanisme de libération et que ce mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

5.3. Règle 7

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme relèvent de la classe IIa, sauf:

- s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils relèvent de la classe IIb,
- s'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont destinés à subir une transformation chimique dans le corps, auquel cas ils relèvent de la classe IIb, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

5.4. Règle 8

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs de type chirurgical pour un usage à long terme relèvent de la classe IIb, sauf:

- s'ils sont destinés à être placés dans les dents, auquel cas ils relèvent de la classe IIa,
- s'ils sont destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'ils sont destinés à subir une transformation chimique dans le corps, auquel cas ils relèvent de la classe III, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments, auquel cas ils relèvent de la classe III,
- s'il s'agit de dispositifs implantables actifs ou de leurs accessoires, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'il s'agit d'implants mammaires ou de treillis chirurgicaux, auxquels cas ils relèvent de la classe III,
- s'il s'agit de prothèses articulaires totales ou partielles, auquel cas ils relèvent de la classe III, à l'exception des composants annexes tels que les vis, les cales, les plaques et les instruments, ou
- s'il s'agit de prothèses discales ou de dispositifs implantables entrant en contact avec la colonne vertébrale, auxquels cas ils relèvent de la classe III, à l'exception des composants tels que les vis, les cales, les plaques et les instruments.

6. DISPOSITIFS ACTIFS

6.1. Règle 9

Tous les dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou à transférer de l'énergie relèvent de la classe IIa, sauf si leurs caractéristiques sont telles qu'ils peuvent fournir de l'énergie au corps humain ou assurer des transferts d'énergie avec celui-ci d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature, de la densité et du site d'application de cette énergie, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à commander ou à contrôler les performances des dispositifs actifs thérapeutiques de classe IIb ou destinés à agir directement sur les performances de ces dispositifs relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants à usage thérapeutique, y compris les dispositifs qui commandent ou contrôlent les performances de ces dispositifs ou agissent directement sur celles-ci, relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs actifs destinés à commander, à contrôler ou à agir directement sur les performances des dispositifs implantables actifs relèvent de la classe III.

6.2. Règle 10

Les dispositifs actifs destinés au diagnostic et au contrôle relèvent de la classe IIa:

- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie qui sera absorbée par le corps humain, à l'exception des dispositifs destinés à éclairer le corps du patient dans le spectre visible, auquel cas ils relèvent de la classe I,
- s'ils sont destinés à visualiser la distribution de produits radiopharmaceutiques in vivo, ou
- s'ils sont destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux, sauf s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler les paramètres physiologiques vitaux et si des variations de certains de ces paramètres, notamment ceux des fonctions cardiaques ou respiratoires ou de l'activité du système nerveux central, peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, ou s'ils sont destinés à poser un diagnostic dans des situations cliniques où le patient est en danger immédiat, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et destinés au radiodiagnostic ou à la radiothérapie, y compris les dispositifs de radiologie interventionnelle et les dispositifs qui commandent ou contrôlent ces dispositifs ou agissent directement sur leurs performances, relèvent de la classe IIb.

6.3. Règle 11

Les logiciels destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques relèvent de la classe IIa, sauf si ces décisions ont une incidence susceptible de causer:

- la mort ou une détérioration irréversible de l'état de santé d'une personne, auxquels cas ils relèvent de la classe III, ou
- une grave détérioration de l'état de santé d'une personne ou une intervention chirurgicale, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Les logiciels destinés à contrôler des processus physiologiques relèvent de la classe IIa, sauf s'ils sont destinés à contrôler des paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Tous les autres logiciels relèvent de la classe I.

6.4. Règle 12

Tous les dispositifs actifs destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides corporels ou d'autres substances relèvent de la classe IIa, sauf si l'opération s'effectue d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature des substances en question, de la partie du corps concernée et du mode d'administration, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

6.5. Règle 13

Tous les autres dispositifs actifs relèvent de la classe I.

7. RÈGLES PARTICULIÈRES

7.1. Règle 14

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1^{er}, point 2, de la directive 2001/83/CE, y compris un médicament dérivé du sang ou du plasma humain tel que défini à l'article 1^{er}, point 10, de ladite directive, et dont l'action est accessoire à celle des dispositifs, relèvent de la classe III.

7.2. Règle 15

Tous les dispositifs utilisés pour la contraception ou pour prévenir la transmission de maladies sexuellement transmissibles relèvent de la classe IIb, sauf s'il s'agit de dispositifs implantables ou de dispositifs invasifs pour un usage à long terme, auxquels cas ils relèvent de la classe III.

7.3. Règle 16

Tous les dispositifs spécifiquement destinés à désinfecter, nettoyer, rincer ou, le cas échéant, hydrater des lentilles de contact relèvent de la classe IIb.

Tous les dispositifs spécifiquement destinés à être utilisés pour désinfecter ou stériliser des dispositifs médicaux relèvent de la classe IIa, sauf s'il s'agit de solutions désinfectantes ou de laveurs désinfecteurs spécifiquement destinés à être utilisés pour désinfecter des dispositifs invasifs à la fin du processus, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

La présente règle ne s'applique pas aux dispositifs destinés à nettoyer les dispositifs autres que les lentilles de contact par des moyens physiques uniquement.

7.4. Règle 17

Les dispositifs spécifiquement destinés à enregistrer les images de diagnostic générées par irradiation aux rayons X relèvent de la classe IIa.

7.5. Règle 18

Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables, relèvent de la classe III, sauf si ces dispositifs sont fabriqués à partir de tissus ou de cellules d'origine animale, ou de leurs dérivés, non viables ou rendus non viables et sont des dispositifs destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.

7.6. Règle 19

Tous les dispositifs qui incorporent un nanomatériau ou qui en sont constitués relèvent:

- de la classe III s'ils présentent un potentiel d'exposition interne moyen ou élevé,
- de la classe IIb s'ils présentent un faible potentiel d'exposition interne, et
- de la classe IIa s'ils présentent un potentiel d'exposition interne négligeable.

7.7. Règle 20

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à administrer des médicaments par inhalation relèvent de la classe IIa, sauf si leur mode d'action a une incidence essentielle sur l'efficacité et la sûreté du médicament administré ou s'ils sont destinés à traiter une affection susceptible de mettre la vie en danger, auquel cas ils relèvent de la classe IIb.

7.8. Règle 21

Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci relèvent:

- de la classe III si les substances en question, ou les produits de leur métabolisme, sont systématiquement absorbés par le corps humain conformément à la destination du dispositif,
- de la classe III si les substances en question atteignent leur destination dans l'estomac ou plus loin dans le tractus gastro-intestinal et si elles, ou les produits de leur métabolisme, sont systématiquement absorbés par le corps humain,
- de la classe IIa si les substances en question sont appliquées sur la peau ou si elles sont appliquées dans la cavité nasale ou buccale jusqu'au pharynx et atteignent leur destination dans ces cavités, et
- de la classe IIb dans tous les autres cas.

7.9. Règle 22

Les dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui détermine largement la prise en charge du patient par le dispositif, tels que les systèmes en circuit fermé ou les défibrillateurs automatisés externes, relèvent de la classe III.

Annexe III : Documentation technique (Règlement (UE) 2017/745 - Annexe II)

ANNEXE II

DOCUMENTATION TECHNIQUE

La documentation technique et, le cas échéant, un résumé de celle-ci, que le fabricant doit établir, sont présentés de manière claire, organisée et non ambiguë, sous une forme facilement consultable, et comprennent en particulier les éléments énumérés dans la présente annexe.

1. DESCRIPTION ET SPÉCIFICATION DU DISPOSITIF, Y COMPRIS LES VARIANTES ET LES ACCESSOIRES

1.1. Description et spécification du dispositif

- a) Le nom ou la dénomination commerciale du produit et une description générale du dispositif, y compris sa destination, et les utilisateurs auxquels il est destiné.
- b) L'IUD-ID visé à l'annexe VI, partie C, attribué par le fabricant au dispositif en question, dès lors que l'identification du dispositif est basée sur un système IUD, ou une autre identification claire au moyen d'un code de produit, d'un numéro dans le catalogue ou d'une autre référence non équivoque permettant la traçabilité.
- c) La population de patients visée, l'affectation à diagnostiquer, à traiter et/ou à contrôler et d'autres considérations telles que les critères de sélection applicables aux patients, les indications, les contre-indications et les mises en garde.
- d) Les principes de fonctionnement du dispositif et son mode d'action, démontré scientifiquement si nécessaire.
- e) Les raisons pour lesquelles le produit constitue un dispositif.
- f) La classe de risque du dispositif et la justification de la ou des règles de classification appliquées conformément à l'annexe VIII.
- g) Une explication de toute nouvelle caractéristique.
- h) Une description des accessoires de dispositif, des autres dispositifs et des produits autres que des dispositifs destinés à être utilisés en combinaison avec le dispositif.
- i) Une description ou la liste complète des différentes configurations ou variantes du dispositif qui doivent être mises à disposition sur le marché.
- j) Une description générale des éléments fonctionnels clés tels que les pièces ou composants (y compris le logiciel, le cas échéant), la formulation, la composition, la fonctionnalité et, le cas échéant, la composition qualitative et quantitative. Si nécessaire, celle-ci doit comprendre des représentations visuelles légendées (schémas, photos, dessins, etc.) indiquant clairement les pièces ou composants clés et incluant l'explication nécessaire à la compréhension des dessins et des schémas.
- k) Une description des matières premières intégrées dans les éléments fonctionnels clés et les éléments en contact direct avec le corps humain ou en contact indirect, par exemple, lors de la circulation extracorporelle des liquides corporels.
- l) Les spécifications techniques, telles que caractéristiques, dimensions et caractéristiques de performance, du dispositif et de toute variante/configuration ou de tout accessoire qui figurent habituellement dans les spécifications du produit mises à disposition de l'utilisateur, par exemple dans des brochures, des catalogues et des publications similaires.

1.2. Référence à des générations précédentes et similaires du dispositif

- a) Une présentation générale de la ou des générations précédentes du dispositif produites par le fabricant, s'il en existe.
- b) Une présentation générale des dispositifs similaires identifiés disponibles sur le marché de l'Union ou le marché international, s'il en existe.

2. INFORMATIONS DEVANT ÊTRE FOURNIES PAR LE FABRICANT

Un jeu complet comprenant:

- la ou les étiquettes présentes sur le dispositif et sur son conditionnement, par exemple le conditionnement de chaque unité, le conditionnement de vente, le conditionnement de transport en cas de conditions particulières de manipulation, dans les langues acceptées dans les États membres dans lesquels il est envisagé de vendre le dispositif, et

- la notice d'utilisation dans les langues acceptées dans les États membres dans lesquels il est envisagé de vendre le dispositif.

3. INFORMATIONS SUR LA CONCEPTION ET LA FABRICATION

- a) Informations permettant la compréhension des étapes de la conception du dispositif.
- b) Informations et spécifications complètes, y compris concernant les processus de fabrication et leur validation, les adjuvants, le contrôle continu et les essais sur le produit final. Les données figurent intégralement dans la documentation technique.
- c) Identification de tous les sites, y compris ceux des fournisseurs et des sous-traitants, où ont lieu les activités de conception et de fabrication.

4. EXIGENCES GÉNÉRALES EN MATIÈRE DE SÉCURITÉ ET DE PERFORMANCES

La documentation contient des informations permettant de démontrer la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances établies à l'annexe I qui sont applicables au dispositif compte tenu de sa destination, y compris une justification, une validation et une vérification des solutions retenues pour satisfaire auxdites exigences. La démonstration de conformité contient:

- a) les exigences générales en matière de sécurité et de performances qui s'appliquent au dispositif et les raisons pour lesquelles les autres exigences ne s'y appliquent pas;
- b) la ou les méthodes utilisées pour démontrer la conformité avec chaque exigence générale applicable en matière de sécurité et de performances;
- c) les normes harmonisées, spécifications communes ou autres solutions appliquées; et
- d) la référence précise des documents contrôlés fournissant la preuve du respect de chaque norme harmonisée, spécification commune ou autre méthode appliquée pour démontrer la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances. Les informations visées au présent point indiquent où trouver cette preuve dans la documentation technique complète et, le cas échéant, dans le résumé de la documentation technique.

5. ANALYSE BÉNÉFICE/RISQUE ET GESTION DES RISQUES

La documentation contient des informations sur:

- a) l'analyse bénéfice/risque visée à l'annexe I, sections 1 et 8; et
- b) les solutions retenues et les résultats de la gestion des risques visée à l'annexe I, section 3.

6. VÉRIFICATION ET VALIDATION DU PRODUIT

La documentation contient les résultats et les analyses critiques de l'ensemble des études et/ou des essais de vérification et de validation qui ont été effectués pour démontrer que le dispositif respecte les exigences du présent règlement, en particulier les exigences générales en matière de sécurité et de performances.

6.1. Données précliniques et cliniques

- a) Les résultats d'essais, tels que des essais d'ingénierie, en laboratoire, des simulations, et des essais sur des animaux, et d'évaluations contenus dans la littérature publiée qui sont applicables au dispositif, compte tenu de sa destination, ou à des dispositifs similaires, concernant la sécurité préclinique du dispositif et le respect des spécifications.
- b) Des informations détaillées relatives à la conception des essais, aux protocoles d'essai ou d'étude complets, aux méthodes d'analyse des données, ainsi que des synthèses de données et des conclusions des essais concernant en particulier:
 - la biocompatibilité du dispositif, y compris le recensement de tous les matériaux en contact direct ou indirect avec le patient ou l'utilisateur,
 - la caractérisation physico-chimique et microbiologique,
 - la sécurité électrique et la compatibilité électromagnétique,

- la vérification et la validation du logiciel: description de la conception et du processus de développement du logiciel et preuve de la validation de celui-ci, tel qu'il est utilisé dans le dispositif fini. Ces informations incluent en règle générale un résumé des résultats de l'ensemble de la vérification, de la validation et des essais réalisés en interne et dans un environnement d'utilisation simulé ou réel avant la libération finale. En outre, elles prennent en compte toutes les différentes configurations du matériel informatique et, le cas échéant, des différents systèmes d'exploitation figurant dans les informations fournies par le fabricant,
- la stabilité, y compris la durée de conservation en stock, et
- les performances et la sécurité.

Le cas échéant, il convient de démontrer la conformité avec les dispositions de la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil ⁽¹⁾.

Si aucun nouvel essai n'a été effectué, la documentation en explique la raison. Cela peut par exemple tenir au fait que des essais de biocompatibilité sur des matériaux identiques ont été réalisés lorsque ces matériaux ont été utilisés dans une version précédente du dispositif, qui a été légalement mise sur le marché ou mise en service.

- c) Le rapport sur l'évaluation clinique ainsi que ses mises à jour et le plan d'évaluation clinique visé à l'article 61, paragraphe 12, et à l'annexe XIV, partie A.
- d) Le plan de suivi clinique après commercialisation (SCAC) et le rapport d'évaluation du SCAC, visés à l'annexe XIV, partie B ou une justification expliquant pourquoi un SCAC n'est pas applicable.

6.2. Informations supplémentaires requises dans des cas spécifiques

- a) Une mention indiquant si un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article 1^{er}, point 2, de la directive 2001/83/CE, notamment un médicament dérivé du sang ou du plasma humain, visé à l'article 1^{er}, paragraphe 8, premier alinéa, du présent règlement. Dans ce cas, la documentation indique la source de cette substance et fournit les données des essais effectués pour évaluer la sécurité, la qualité et l'utilité de cette substance, compte tenu de la destination du dispositif.
- b) Une mention indiquant si un dispositif est fabriqué à partir de tissus ou de cellules d'origine humaine ou animale, ou de leurs dérivés, et relève du présent règlement conformément à l'article 1^{er}, paragraphe 6, points f) et g), et si un dispositif incorpore comme partie intégrante des tissus ou cellules d'origine humaine ou animale, ou leurs dérivés, dont l'action est accessoire à celle du dispositif et relève du présent règlement conformément à l'article 1^{er}, paragraphe 10, premier alinéa. Dans ce cas, la documentation indique tous les matériaux d'origine humaine ou animale utilisés et fournit des informations détaillées relatives au respect de l'annexe I, section 13.1 ou 13.2.
- c) Dans le cas des dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci, des informations détaillées relatives notamment à la conception des essais, aux protocoles d'essai ou d'étude complets, aux méthodes d'analyse des données, ainsi que des synthèses de données et des conclusions des essais, dans le cas d'études portant sur:
 - l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion,
 - d'éventuelles interactions de ces substances ou de leurs produits de métabolisme dans le corps humain, avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances, eu égard à la population cible et à son état de santé,
 - la tolérance locale, et
 - la toxicité, y compris la toxicité résultant d'une dose unique et de doses répétées, la génotoxicité, la carcinogénicité et la toxicité pour la reproduction ou le développement, selon le cas, en fonction du niveau et de la nature de l'exposition au dispositif.En l'absence de telles études, une justification est fournie.
- d) Dans le cas des dispositifs contenant des substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ou des perturbateurs endocriniens visés à l'annexe I, section 10.4.1, la justification visée à la section 10.4.2 de ladite annexe.

⁽¹⁾ Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (JO L 50 du 20.2.2004, p. 44).

- e) Dans le cas des dispositifs mis sur le marché à l'état stérile ou dans des conditions microbiologiques particulières, une description des conditions environnementales pour les étapes de fabrication. Dans le cas des dispositifs mis sur le marché à l'état stérile, une description des méthodes utilisées, y compris les rapports de validation, pour le conditionnement, la stérilisation et le maintien de la stérilité. Le rapport de validation tient compte des tests de biocharge, des essais de recherche de pyrogènes et, s'il y a lieu, des essais de recherche de résidus de stérilisation.
 - f) Dans le cas des dispositifs mis sur le marché ayant une fonction de mesurage, une description des méthodes utilisées pour garantir l'exactitude indiquée dans les spécifications.
 - g) Si le dispositif doit être raccordé à un ou plusieurs autres dispositifs pour pouvoir fonctionner comme prévu, une description du raccordement/de la configuration incluant la preuve qu'il/elle est conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances pour tous les dispositifs concernés une fois connectés, au regard des caractéristiques indiquées par le fabricant.
-

ANNEXE III

DOCUMENTATION TECHNIQUE RELATIVE À LA SURVEILLANCE APRÈS COMMERCIALISATION

La documentation technique relative à la surveillance après commercialisation, que le fabricant est tenu d'établir conformément aux articles 83 à 86, est présentée de manière claire, organisée et non ambiguë, sous une forme facilement consultable, et comprend les éléments visés dans la présente annexe.

1.1. Plan de surveillance après commercialisation établi conformément à l'article 84.

Le fabricant démontre, dans un plan de surveillance après commercialisation, qu'il satisfait à l'obligation visée à l'article 83.

a) Le plan de surveillance après commercialisation concerne la collecte et l'utilisation des informations disponibles, notamment:




- les informations concernant les incidents graves, y compris les informations provenant des PSUR, et les mesures correctives de sécurité,
- les informations concernant les incidents qui ne sont pas des incidents graves et les données relatives aux éventuels effets secondaires indésirables,
- les informations provenant du rapport de tendances,
- les publications, bases de données et/ou registres techniques ou spécialisés,
- les informations fournies par les utilisateurs, les distributeurs et les importateurs, y compris les retours d'information et réclamations, et
- les informations publiques concernant des dispositifs médicaux similaires.

b) Le plan de surveillance après commercialisation comprend au moins:

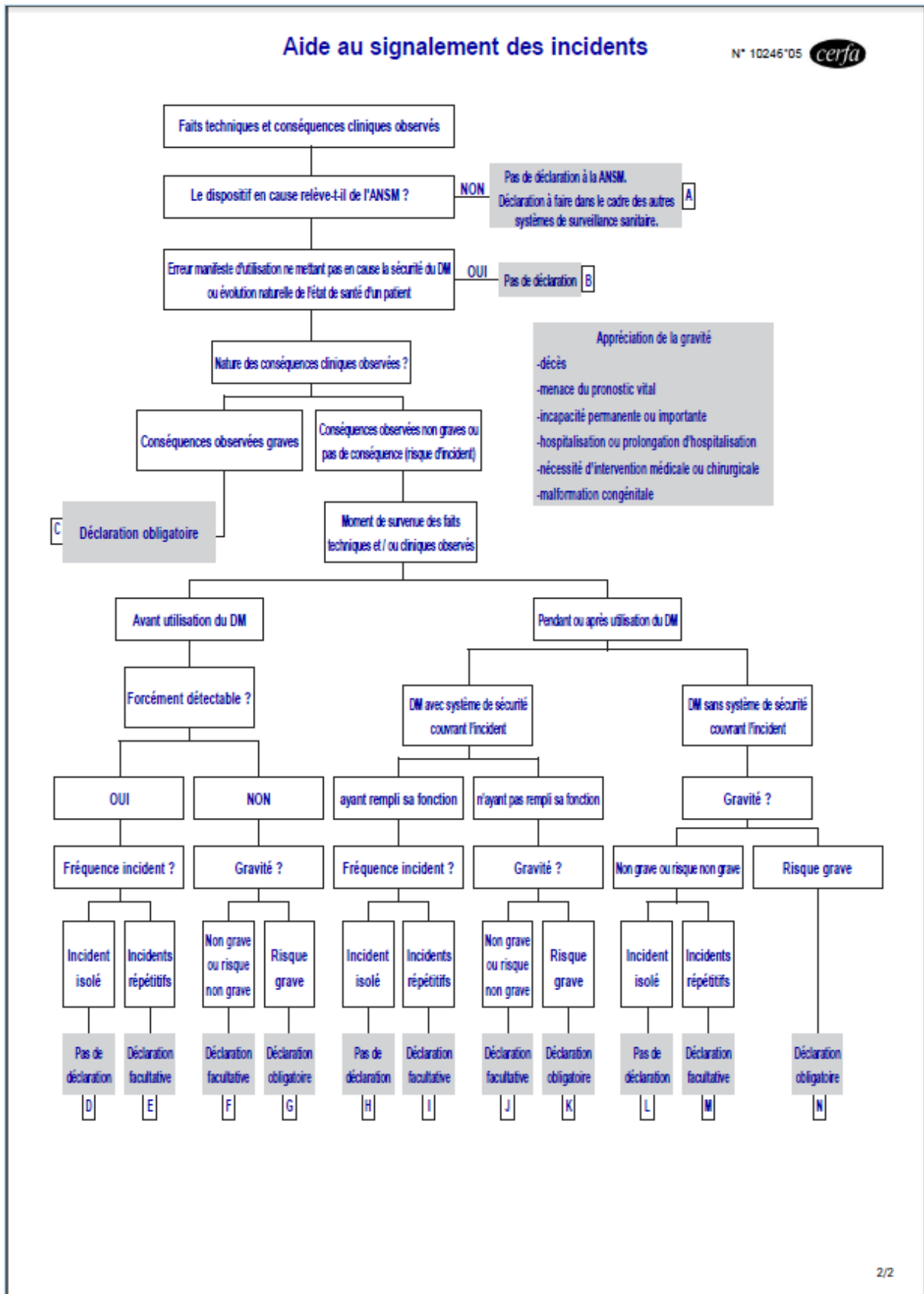
- un processus proactif et systématique de collecte des informations visées au point a). Ce processus permet de définir correctement les caractéristiques de performance des dispositifs et d'effectuer une comparaison entre les dispositifs et des produits similaires disponibles sur le marché,
- des méthodes et des processus appropriés et efficaces pour l'évaluation des données collectées,
- des indicateurs et des seuils adaptés à utiliser pour procéder à la réévaluation continue de l'analyse bénéfice/risque et de la gestion des risques conformément à l'annexe I, section 3,
- des méthodes et des outils appropriés et efficaces pour donner suite aux réclamations et analyser les données d'expérience en matière de commercialisation collectées sur le terrain,
- des méthodes et des protocoles pour gérer les événements faisant l'objet du rapport de tendances, conformément à l'article 88, notamment les méthodes et protocoles servant à établir une éventuelle progression statistiquement significative de la fréquence ou de la sévérité des incidents ainsi que la période d'observation,
- des méthodes et des protocoles permettant une communication efficace avec les autorités compétentes, les organismes notifiés, les opérateurs économiques et les utilisateurs,
- une référence aux procédures permettant aux fabricants de satisfaire aux obligations visées aux articles 83, 84 et 86,
- des procédures systématiques pour définir et engager les mesures appropriées, y compris des mesures correctives,
- des outils efficaces permettant d'identifier et de retrouver les dispositifs susceptibles de nécessiter des mesures correctives, et
- un plan de SCAC comme indiqué à l'annexe XIV, partie B, ou tout élément justifiant qu'un SCAC n'est pas applicable.

1.2. PSUR visé à l'article 86 et rapport sur la surveillance après commercialisation visé à l'article 85.

Annexe V : Formulaire de signalement d'un incident ou risque d'incident (ANSM)

 <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>Code de la Santé publique : articles L. 5212-2, R. 5212-14 à 16</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>SIGNALEMENT D'UN INCIDENT ou RISQUE D'INCIDENT</p>					
<p>L'émetteur du signalement</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>Le dispositif médical impliqué (DM)</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>L'incident ou le risque d'incident</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><small>Le cas échéant Joindre une description plus complète sur papier libre. Préciser alors le nombre de pages jointes, et rappeler le nom de l'émetteur sur chaque page.</small></p>			<p>Conséquences cliniques constatées</p> <p>Mesures conservatoires et actions entreprises</p>		
<p>Situation de signalement (de A à N) <input type="checkbox"/> 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>		
<p><small>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 (l'ANSM).</small></p> <p>[Effacer tout] [Valider] 1/2</p>					

Annexe VI : Arbre décisionnel associé au formulaire de signalement (ANSM)



Annexe VII : Report form for manufacturer's to the national competent authority –
MEDDEV 2.12-1 rev 8 (page 1/6)

Report Form
Manufacturer's Incident Report
Medical Devices Vigilance System
(MEDDEV 2.12/1 rev 8)

1. Administrative information	
Recipient Name of National Competent Authority (NCA) Address of National Competent Authority	Stamp box for the Competent Authority (~ 60 x 40 mm)
Date of this report	
Reference number assigned by the manufacturer	
Reference number assigned by NCA	
Type of report <input type="checkbox"/> Initial report <input type="checkbox"/> Follow-up report <input type="checkbox"/> Combined Initial and final report <input type="checkbox"/> Final report	
Does the incident represent a serious public health threat? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Classification of incident <input type="checkbox"/> Death <input type="checkbox"/> Unanticipated serious deterioration in state of health <input type="checkbox"/> All other reportable incidents	
Identify to what other NCAs this report was also sent	
2. Information on submitter of the report	
Status of submitter <input type="checkbox"/> Manufacturer <input type="checkbox"/> Authorised Representative within EEA, Switzerland and Turkey <input type="checkbox"/> Others: (identify the role) :	

SERMENT DE GALIEN

**Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté,
des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes
condisciples :**

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

CORBIER Nicolas

TITRE : Évolution de la surveillance après commercialisation des dispositifs médicaux depuis l’affaire des implants mammaires PIP (2010)

RESUME :

Le marché des dispositifs médicaux (DM) est en plein essor : les technologies innovantes sont de plus en plus nombreuses et variées - autant dans les domaines électronique, informatique, mécanique ou encore textile - et sont mises au service de la santé. En parallèle, la réglementation encadrant ces produits est en constante évolution et tend à se renforcer. Actuellement, cette réglementation est en pleine transition, avec d’un côté des directives européennes en vigueur depuis les années 1990 et de l’autre, la récente publication de deux nouveaux règlements en avril 2017 qui entreront en application en 2020 (pour les dispositifs médicaux) et en 2022 (pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*). Ce renforcement réglementaire peut s’expliquer par la nécessité de s’adapter à l’innovation mais aussi par la volonté de se servir de l’expérience acquise suite aux incidents de vigilance qui ont touchés ce secteur. Un des incidents ayant le plus d’impact sur le marché des dispositifs médicaux est l’affaire des prothèses mammaires implantables PIP (Poly Implant Prothèse), lorsque la société française à l’origine de ces dispositifs a été condamnée pour avoir mis sur le marché des implants à base de silicone non médical.

MOTS CLES : dispositifs médicaux – prothèses mammaires implantables – marquage CE – réglementation – surveillance après commercialisation – vigilance

JURY :

Président : M. Alain NICOLAY

Membres : Mme Véronique ANDRIEU

Mme Valérie MINETTI

Mme Corinne DELORME

DATE DE SOUTENANCE : 24 juin 2019