



HAL
open science

Implémentation du nouveau Règlement IVDR 2017/746/EU pour le développement des tests de diagnostic in vitro : exigences, stratégie et enjeux

Sara Bouayad Agha

► **To cite this version:**

Sara Bouayad Agha. Implémentation du nouveau Règlement IVDR 2017/746/EU pour le développement des tests de diagnostic in vitro : exigences, stratégie et enjeux. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03071526

HAL Id: dumas-03071526

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03071526>

Submitted on 16 Dec 2020

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 8 Décembre 2020 à 11h00

PAR

Mme Sara Imane Bouayad Agha Bereksi Reguig

Né(e) le 06/07/1994 à Madrid

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Implémentation du nouveau Règlement IVDR
2017/746/EU pour le développement des tests de
diagnostic *in vitro* : Exigences, stratégie et enjeux**

JURY :

Président : LACROIX Romaric

Membres : ROSSIN Jeremy
SALVAT Sophie

Préambule

Cette thèse a pour but de présenter et de discuter de la nouvelle réglementation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sortie en 2017 et qui sera opposable à tous les fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* souhaitant commercialiser leurs produits en Europe dès Mai 2022.

La direction actuelle de ma carrière dans le domaine des dispositifs médicaux et plus précisément des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* à inspirer le sujet de cette thèse. En effet en tant qu'ancienne étudiante de pharmacie à la faculté de pharmacie de Marseille, spécialisée dans la filière industrie, secteur Assurance Qualité/ Affaires Règlementaires, j'ai eu l'occasion d'effectuer mon premier stage dans le monde de l'industrie au sein de l'entreprise Immunotech à Beckman Coulter, entreprise qui produit des anticorps monoclonaux de diagnostic *in vitro* par cytométrie en flux, dans le service Assurance Qualité/ Affaires règlementaires et au sein de l'équipe enregistrements.

Lors de ce stage j'ai eu l'occasion de me familiariser et de découvrir en profondeur les normes et les règlements qui régissent les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* (DMDIV) et de réaliser des dossiers techniques appelés de manière plus courante STED (Summary Technical Documentation), équivalent des dossiers d'AMM dans l'industrie pharmaceutique, contenant tous les éléments techniques nécessaires à la commercialisation des produits et ce pour plusieurs pays à l'international, entre autres pour le Brésil et l'Inde.

Ce premier stage effectué en 2018 m'a motivé à vouloir me spécialiser dans les affaires règlementaires, ce qui m'a menée à réaliser un Master en Affaires Technico-Règlementaires à l'IPIL (Institut de Pharmacie Industrielle de Lyon). Ce master était accompagné d'une formation en Management réalisé en partenariat avec l'EM Lyon (Ecole de Management de Lyon) ainsi que d'une formation certifiante en LEAN Management en partenariat avec Sanofi. En parallèle de ce master j'ai réalisé mon alternance chez Immunotech à Beckman Coulter dans l'équipe IVDR nouvellement constituée dans le service Assurance Qualité/ Affaires Règlementaires pour la remédiation des dossiers techniques des 230 produits IVD-CE actuellement sur le marché européen. Cette remédiation a pour but de compléter la documentation

technique et de l'harmoniser pour répondre aux nouvelles exigences réglementaires auxquelles ces produits seront soumis sous le nouveau règlement dans le but de pouvoir continuer à commercialiser ces mêmes produits dans l'union européenne. A la fin de cette alternance, en septembre 2019, j'ai signé mon premier contrat dans l'industrie du Dispositif Médical, et j'ai pu continuer à faire partie de l'équipe IVDR et du projet de remédiation.

Le sujet de la nouvelle réglementation est intéressant à discuter car les changements sont importants et les conséquences nombreuses pour les fabricants, mais aussi pour les Organismes Notifiés, les Autorités de Santé (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé en France) et l'industrie des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, tant sur le plan réglementaire que sur le plan financier. En effet ce projet demande un lourd travail sur les dossiers techniques pour les fabricants qui nécessitent des ressources supplémentaires avec des personnes compétentes et qualifiés. Cela entraîne également des coûts supplémentaires car avec les nouvelles définitions et règles de classifications du règlement une grande partie des produits qui jusqu'à présent étaient en auto-certification devront être soumis aux Organismes Notifiés pour une évaluation des dossiers techniques.

Je commencerais cette thèse par une brève présentation d'Immunotech Beckman Coulter et de la cytométrie en flux dans l'application clinique du diagnostic *in vitro* par les anticorps monoclonaux. Après une brève définition du dispositif médical et de sa place dans le système de santé, j'aborderais la transition réglementaire entre la Directive Européenne et le Règlement puis je présenterais quelques points de changements majeurs du nouveau règlement en prenant pour illustration des exemples de l'implémentation de ces changements chez Beckman Coulter Immunotech, pour conclure ensuite avec une brève discussion.

Liste Des Enseignants

ADMINISTRATION	
DOYEN	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
VICE-DOYENS	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
CHARGES DE MISSION	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
CONSEILLER DU DOYEN	M. Patrice VANELLE
DOYENS HONORAIRES	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID
PROFESSEURS EMERITES	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
PROFESSEURSHONORAIRES	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, 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
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS	Mme Florence GAUREL
CHEF DE CABINET	Mme Aurélie BELENGUER
RESPONSABLE DE LA SCOLARITE	Mme Nathalie BESNARD
DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE	
PROFESSEURS	
BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,	M. Philippe PICCERELLE

BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	
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
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON, Mme Carole SIANI
ENSEIGNANTS CONTRACTUELS	
ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE	
PROFESSEURS	
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	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 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
ATER	
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
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. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	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 M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA

	Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ 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 PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC
DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE Responsable : Professeur Benjamin GUILLET	
PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI
MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL

	M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	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.	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
ATER	
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
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	

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu ma famille, ma source de motivation, qui a toujours été là pour me soutenir et m'accompagner à chaque étape de ma vie et de mon cursus pharmaceutique, merci à mes parents et surtout merci maman de m'avoir accompagnée, élevée, épaulée et guidée dans ma vie. Merci à mes sœurs Wafa, et Wissam et à mon frère Yacine qui m'ont motivé, soutenu, encouragé et supporté durant mes périodes de stress tout au long de mes études, mon frère particulièrement avec qui j'ai partagé la même passion pour la pharmacie et qui le jour de mon concours de PACES est venu de Madrid, pour m'accompagner jusqu'à la salle d'examen et m'a attendu jusqu'à la fin des épreuves. Merci également à tous les autres membres de ma famille.

Merci à mon chéri Sadek d'être là, pour me soutenir, m'accompagner, me redonner confiance, égayer et adoucir mes journées au quotidien.

Merci à ma meilleure amie Nada, qui a toujours été là pour me reconforter, m'écouter, me faire sourire et m'apaiser malgré la distance.

Merci à Maelle, mon acolyte avec qui j'ai partagé toutes ces années d'études, de stress et de crises de joies et sans qui ça n'aurait pas été pareil.

Merci à mes amies Kawthar, Cherine, Soraya, Edith et toutes les personnes que j'ai rencontré lors de mon Master à Lyon, vous avez rendu cette année inoubliable.

Merci à Jeremy, Jean Baptiste, Seddik, Adrien, Amna, Julie, Hasma et Camille, travailler avec vous est un vrai plaisir, et partager des moments avec vous en dehors du travail l'est tout autant.

Merci à Sophie S. et Claudio, mes managers, qui m'ont appris, formé, écouté, guidé et élevé tout au long de mon alternance et encore aujourd'hui toujours dans une ambiance très positive.

Merci à Sophie R. de m'avoir offert l'opportunité d'intégrer Beckman Coulter Immunotech en tant que stagiaire lorsque j'étais encore étudiante en 5^{ème} année et de m'avoir permis de continuer à travailler aujourd'hui dans un projet aussi important.

Merci aussi à toutes les personnes de l'équipe QRA ainsi que toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger et travailler ou que j'ai pu rencontrer durant mes études.

Je remercie également mon jury de thèse. Mon président de jury et maître de thèse Romaric LACROIX, et membres du jury Jeremy ROSSIN et Sophie SALVAT. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon jury de 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 of Contents

I.	Qu'est-ce qu'un Dispositif Médical/ Dispositif Médical de Diagnostic <i>In Vitro</i>	13
I.1	Définition du Dispositif Médical selon l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).....	13
I.2	Définition du Dispositif Médical de Diagnostic <i>In Vitro</i> selon l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)	14
II.	Exemple d'une industrie de dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> : Beckman Coulter Immunotech.....	15
II.1	Les anticorps monoclonaux dans l'analyse cellulaire par Cytométrie en flux	16
II.2	Principe de fonctionnement de la cytométrie en flux	17
III.	La place du Dispositif Médical de Diagnostic <i>In Vitro</i> (DMDIV) au sein d'un secteur de santé complexe.....	19
III.1	Le marché des Dispositifs Médicaux et des Dispositifs Médicaux de Diagnostic <i>In Vitro</i>	19
III.2	Le rôle essentiel des Dispositifs Médicaux de Diagnostic <i>In Vitro</i> dans le secteur de la santé	22
III.3	Le DMDIV face aux grands enjeux du système de santé	23
IV.	De la directive (IVDD) à la mise en place du nouveau règlement (IVDR)	24
IV.1	Définitions générales	24
IV.2	La Directive Européenne 98/79/CEE.....	26
IV.3	La période de transition entre la directive et le nouveau règlement.....	27
IV.3.1	Exemple d'un scandale sanitaire de Dispositifs Médicaux : Les prothèses PIP	28
IV.3.1.1	Chronologie du scandale sanitaire des prothèses PIP (Poly Implant Prothèses)..	28
IV.3.1.2	L'organisme notifié allemand TÜV Rheinland au coeur du scandale.....	30
IV.3.1.3	Le lien entre l'affaire PIP et la nouvelle réglementation	31
IV.4	Apparition du nouveau règlement (UE) 2017/745	31
IV.5	Les différences entre la Directive et le Règlement d'un point de vue légal	33
V.	Nouveau règlement IVDR (UE) 2017/745 : Panorama du changement	35
V.1	Rappel sur les dates importantes (figure 7).....	35
V.2	Market Acces : rappel sur les étapes de mise sur le marché.....	37
V.3	Acteurs et responsabilités.....	37
V.3.1	Les MAID	37
V.3.2	Le fabricant (Manufacturer).....	39
V.3.3	Le mandataire (Authorized Representative).....	43
V.3.4	L'importateur (Importer)	44
V.3.5	Le distributeur (Distributor).....	44
V.3.6	Les Organismes Notifiés (ON) : obligations et exigences.....	45

V.4	Panorama du changement, enjeux et difficultés	49
V.4.1	La classification des DMDIV (art 47 et annexe VIII)	49
V.4.2	La mise en conformité.....	57
V.4.3	Le marquage CE.....	59
V.4.4	L'identification du dispositif.....	59
V.4.4.1	Labelling	59
V.4.4.2	Identification par le système UDI.....	61
V.4.5	La déclaration de conformité.....	62
V.4.6	L'évidence clinique : une exigence croissante	63
V.4.6.1	Validité scientifique (annexe XIII)	63
V.4.6.2	Performances cliniques (annexe XIII).....	65
V.4.6.3	Performances analytiques (annexe XIII): Analytical Performances Report (APR)	71
V.4.7	II.4. Post Market Surveillance (PMS) (surveillance après commercialisation).....	72
V.4.8	Le PSUR (Periodic Safety Update Report)	74
V.4.9	EUDAMED (vigilance, rapport déclaration d'effets indésirables) disponible en 2022 .	74
V.4.10	Le dossier technique (Technical File) en résumé	76
VI.	Conclusion/ Discussion	77
VII.	Références	81

Table des figures

Figure 1 Les Dispositifs Médicaux, Association de Polytech Lyon des Elèves ingénieurs en génie Biomédical (1)	13
Figure 2 Principe de fonctionnement du cytomètre de flux, Université de Reims Champagne-Ardenne (6)	18
Figure 3 Etudes des Dispositifs Médicaux en France, Medtech (8)	20
Figure 4 Le marché des Dispositifs de Diagnostic In Vitro en Europe, SIDIV (11).....	21
Figure 5 Le diagnostic in vitro dans le parcours de soin, SIDIV.....	22
Figure 6 Prothèses PIP, Scandale, AFSSAPS, OMS	30
Figure 7 Planning de mise en œuvre du nouveau règlement 2017/746-Isocèle Médical (26).....	36
Figure 8 Les organismes notifiés, snitem (38)	47
Figure 9 Processus de notification de l'ON	48
Figure 10 Principe de Classification des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro, UFR de pharmacie (41)	51
Figure 11 Classification des DMDIV selon la directive, MedTech Europe	52
Figure 12 Règles de classification IVDR, Beckman Coulter Immunotech	55
Figure 13 Evaluation de la conformité, Beckman Coulter Immunotech.....	57
Figure 14 Code UDI, Beckman Coulter Immunotech	61
Figure 15 Code GS1, Beckman Coulter	62
Figure 16 La preuve clinique, Beckman Coulter Immunotech.....	63
Figure 17 La preuve clinique, Beckman Coulter Immunotech.....	64
Figure 18 Croissance des exigences réglementaires, Beckman Coulter Immunotech	65
Figure 19 Méthode PICO pour CPR, Beckman Coulter Immunotech.....	68
Figure 20 Exemple de PICO pour le CD10, IVDR Beckman Coulter Immunotech	69
Figure 21 CPR Flow Chart, Beckman Coulter Immunotech.....	70

I. Qu'est-ce qu'un Dispositif Médical/ Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro*

I.1 Définition du Dispositif Médical selon l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)



Figure 1 Les Dispositifs Médicaux, Association de Polytech Lyon des Elèves ingénieurs en génie Biomédical (1)

Selon l'ANSM, les **Dispositifs médicaux** sont des « *produits, instrument, appareil, équipement, matière, hors médicaments, et à l'exception de tout produit d'origine humaine, y compris les accessoires et logiciels, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.* » (1)

« *Ils visent à prévenir, diagnostiquer, contrôler, atténuer une blessure, une maladie, un handicap ou maîtriser la conception* ». (1)

Le marché des dispositifs médicaux est très vaste et le secteur très innovant. Le tissu industriel est multiple et diversifié, comprenant à la fois de grandes multinationales et de toutes petites PME.

Il comporte plus de 20 000 types de produits, allant des consommables à usage unique ou réutilisables (pansements, compresses...), aux implants (prothèses mammaires, stimulateurs cardiaques...) en passant par les équipements (lits médicaux...), les réactifs et automates de biologie médicale.

I.2 Définition du Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro* selon l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

- ❖ Selon l'ANSM, un **dispositif médical de diagnostic *in vitro*** est « *un produit ou instrument destiné par son fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information, notamment, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale. Les produits dénommés "réactifs" appartiennent notamment à cette catégorie.* »(2)

Exemples de dispositifs de diagnostic *in vitro* : autotests, marqueurs tumoraux, réactifs de dosage (hémoglobine glyquées), instruments, logiciels d'analyse...

- ❖ Le règlement donne une définition plus complète du DMDIV qui est la suivante :
« *Tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en **association**, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir des informations sur un ou plusieurs des éléments suivants*

a) *concernant un **processus** ou un état physiologique ou pathologique ;*
b) *concernant les déficiences congénitales physiques ou mentales ;*
c) ***concernant la prédisposition à une affection ou à une maladie ;***
d) *permettant de déterminer si un traitement donné est sûr pour des receveurs potentiels et compatible avec eux ;*
e) ***permettant de prévoir la réponse ou les réactions à un traitement***
f) *permettant de définir ou de contrôler des mesures thérapeutiques*

*Les récipients pour échantillons sont également réputés être des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* »(3)*

II. Exemple d'une industrie de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*: Beckman Coulter Immunotech

Immunotech, société de biotechnologies basée à Marseille fait partie du groupe Beckman Coulter, société américaine spécialisée dans le diagnostic médical et implantée dans le monde entier appartenant depuis 2012 à la multinationale Danaher. Immunotech conçoit, développe, fabrique et commercialise des dispositifs de Diagnostic Médical *in vitro* basés sur l'utilisation d'anticorps.

Elle voit le jour en 1982. Les premières années de la société sont principalement dédiées à la recherche et à la mise en place de l'outil de production des anticorps monoclonaux à l'échelle industrielle. Les premiers produits sont lancés en 1984. La société est installée dans un bâtiment industriel proche des laboratoires de Luminy et d'autres centres importants pour son activité comme l'Institut Paoli Calmettes et le centre CNRS Joseph Aiguier. Depuis 1986, plusieurs filiales ont été créées, principalement pour la distribution (Immunotech GmbH Allemagne, Immunotech a.s. Tchécoslovaquie, Immunotech Maroc) et certains programmes de R&D (Immunotech-PARTNERS, Immunotech-PHARMA). En 1995, Immunotech est devenue membre de la société Coulter et, en 1997, avec l'acquisition de la société Coulter par la société Beckman, Immunotech est devenue filiale intégrante de la nouvelle société Beckman Coulter, leader mondial dans l'instrumentation pour l'analyse cellulaire et la cytométrie. Les projets actuels d'Immunotech s'inscrivent dans la continuité avec un élargissement de la gamme des anticorps et la mise au point de nouvelles troupes non isotopiques.

Il existe deux pôles d'activité chez Beckman Coulter : Life Science (LS) et Diagnostic (Dx).

Le domaine LS est destiné au développement d'une part de réactifs (IOTest 3 Lysing Solution, IntraPrep Permeabilization Reagent...), d'anticorps monoclonaux (CD4-Pacific Blue, CD15-PC5, CD16-FITC...), de kits (Stem-Kit...) et de produits de contrôles (IgG1, IgG2a) pour l'application en flow cytometrie ainsi que des cyrtomètres de flux (les cytomètres de flux Navios par exemple)

En Dx, il y a 4 activités principales l'immuno analyse, L'hématologie, Chemistry et la microbiologie. Immunotech traite seulement la partie Immuno Analyse en Dx. L'essentiel de ces produits est développé en IVD-CE.

Le volume de fabrication des produits Life Science est de 3173 lots avec 402.156 unités (pour l'année 2017). Les différents statuts réglementaires qui existent pour ces produits sont les suivants :

- ASRs: Analytic Specific Reagent (statut spécifique aux USA) 646 références catalogues
- RUOs: Research Use Only 109 références catalogues
- IVD-CE: In Vitro Diagnostic-CE 269 réactifs et kits références catalogues
- IVD-US: In Vitro Diagnostic-US avec 9 classes I et 3 classes II références catalogues
- CDS réactifs (Custom Design Service), produits fabriqués à façon avec un statut RUO.

Le projet auquel je participe est le projet de remédiation des produits Beckman Coulter Immunotech LS, c'est pourquoi les exemples discutés plus tard traiteront uniquement des anticorps monoclonaux utilisés en flow cytométrie.

II.1 Les anticorps monoclonaux dans l'analyse cellulaire par Cytométrie en flux

La cytométrie en flux est devenue un outil d'analyse cellulaire efficace avec l'évolution des anticorps monoclonaux, le développement de lasers et des programmes d'analyse informatiques. Son panel d'application est vaste et comprends des domaines divers comme l'hémato-oncologie, l'immunologie en clinique ou encore la recherche dans des domaines variés comme la biologie cellulaire.

Grâce à la cytométrie en flux, on réalise des analyses multiparamétriques de l'expression antigénique détectés par des anticorps monoclonaux conjugués à un fluorochrome. C'est un outil performant, rapide, qui donne une multitude d'informations cruciales et nécessaires au diagnostic, pronostic, monitoring ou encore

à la prédiction de pathologies hématologiques, virales et immunologiques. Ces informations permettent d'améliorer la prise en charge et le suivi des maladies hématologiques grâce à l'analyse des caractéristiques antigéniques complémentaires aux aspects morphologiques apportés par la microscopie. Les anticorps monoclonaux sont rassemblés selon une classification qui attribue une appartenance de la molécule qu'ils détectent à un cluster de différenciation (CD). Les anticorps monoclonaux peuvent être produits à partir d'une culture cellulaire (*in vitro*) qui va servir à la production d'un surnageant ou à partir d'une source animale, rat ou souris par exemple (*in vivo*) pour la production d'une ascite, celui-ci est ensuite purifié et couplé au fluorochrome pour former le conjugué, puis à nouveau purifié pour obtenir la solution de produit final.

L'utilisation de divers fluorochromes excités à la même longueur d'onde ou à des longueurs d'ondes différentes mais émettant à des longueurs d'onde différentes permet de mesurer conjointement différents antigènes cellulaires. L'intensité de la fluorescence reflète la densité antigénique à la surface des cellules. Ainsi, la cytométrie de flux évalue l'appartenance à une lignée cellulaire, le stade de différenciation cellulaire, les expressions antigéniques aberrantes ainsi qu'une approche de la clonalité des proliférations lymphocytaires.(4)

II.2 Principe de fonctionnement de la cytométrie en flux

La cytométrie en flux est basée sur un principe d'immuno-fluorescence en flux. De manière générale, les cellules en suspension sont entraînées par un fluide (sheath fluid) au travers une gaine vers une zone d'analyse (flow cell). Les cellules sont alignées une à une par un principe d'hydrofocalisation dynamique. Au fur et à mesure que le fluide traverse la gaine, chaque cellule est excitée par le faisceau d'un laser. En conséquence, la cellule diffuse des signaux lumineux captés, amplifiés et transformés en signaux électriques par des détecteurs. Ces derniers sont ensuite convertis en signaux numériques pour être analysés par un système informatique.

Le faisceau lumineux diffusé donne des informations sur la taille et la structure de la cellule ainsi que la présence d'antigènes. Ces derniers sont reconnus par la présence d'anticorps ou de sondes couplés à des marqueurs fluorescents.

Selon l'instrument et le faisceau lumineux émis, on peut distinguer plusieurs catégories de cellules variées présentes dans la suspension (cytomètre analyseur) et faire un tri cellulaire en déviant une cellule d'intérêt et en la récupérant dans un récipient collecteur (cytomètre trieur)

Dans l'exemple du schéma ci-dessous (figure 2), un banc optique constitué de 4 détecteurs de type photomultiplicateur permet de détecter des signaux lumineux (photons) provenant de 4 fluorochromes émettant à 4 longueurs d'onde différentes et permettant ainsi de détecter 4 antigènes différents potentiellement présents sur différentes populations cellulaires. (5) (6)

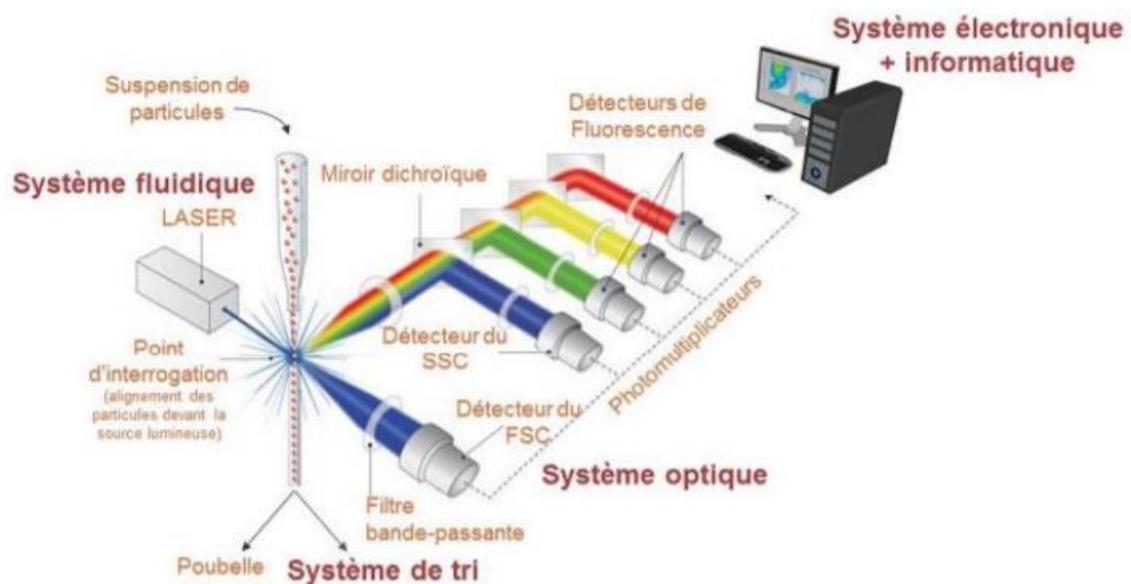


Figure 2 Principe de fonctionnement du cytomètre de flux, Université de Reims Champagne-Ardenne (6)

III. La place du Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro* (DMDIV) au sein d'un secteur de santé complexe

III.1 Le marché des Dispositifs Médicaux et des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

❖ Le marché des Dispositifs Médicaux

Les DM recouvrent des produits nombreux et variés. Le marché des dispositifs médicaux en France, en 2017, représente 28 milliards d'euros de chiffres d'affaires. C'est un secteur qui connaît une croissance particulièrement soutenue depuis 2011. (7) Le marché des dispositifs médicaux est fortement dominé par les PME (à 92%), et les technologies sont variées.

Les entreprises du DM sont réparties sur l'ensemble du territoire National avec une concentration plus marquée au niveau de la région Ile de France (442 entreprises sur plus de 1300) et la région Auvergne-Rhône-Alpes (251 entreprises).

En France, un tiers des entreprises du DM développent et produisent leurs produits directement sur le territoire national, cela représente 85 000 emplois en France et cela fait de l'industrie du DM un des acteurs majeurs des industries de santé.

A noter que 1/3 des entreprises implantées en France sont des entreprises internationales dont plus de 50% sont d'origine européenne et dont la moitié ont des activités de Recherche & Développement et de production sur le territoire national français.(8) La figure ci-dessous illustre l'étude du marché des dispositifs médicaux en France réalisée par le Medtech (figure 3).

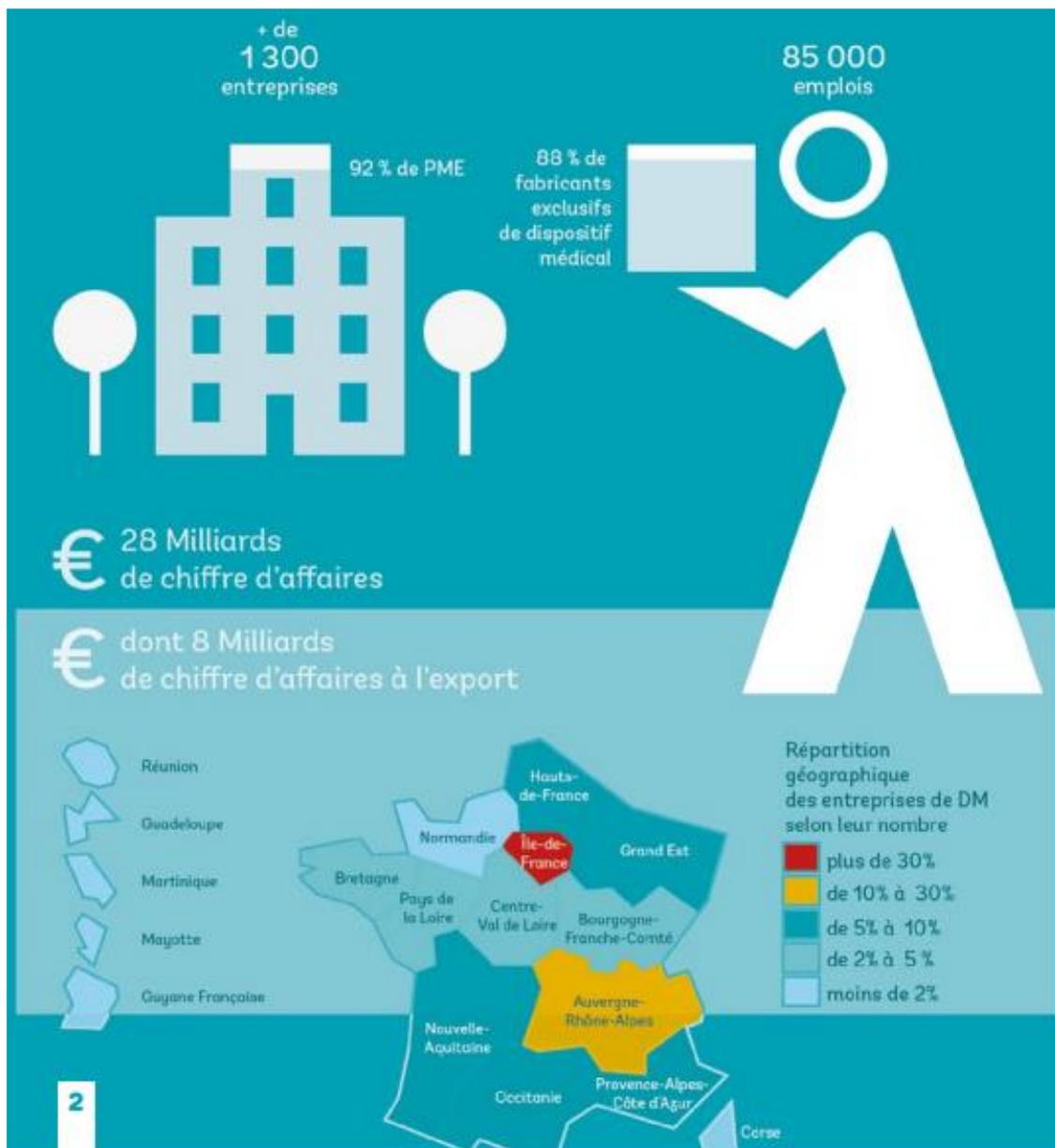


Figure 3 Etudes des Dispositifs Médicaux en France, Medtech (8)

❖ Le marché des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

Le marché du DMDIV dans le monde, est estimé à 65 milliards de dollars en 2017. La croissance annuelle est estimée à 5.4%. Le marché mondial est principalement représenté par les Etats-Unis, l'Europe, la Chine et le Japon.

Le marché du DMDIV représente 20 milliards de dollars en Europe. La figure ci-dessous illustre les principaux marchés Européens en valeur monétaire. La France est en deuxième position dans le marché européen avec 18% des parts du marché derrière l'Allemagne (22%), en troisième place on retrouve l'Italie avec 16% de parts puis l'Espagne (10%) et la Grande Bretagne (8%) (Figure 4).(9)

Sur le territoire national, l'industrie représente plus de 12 000 emplois. Selon le syndicat de l'industrie du diagnostic in vitro (SIDIV), les Dispositifs de Diagnostic *In Vitro* représentent 70% des décisions médicales en médecine de ville et dans plus de 80% à l'hôpital. (8), (10), (11).

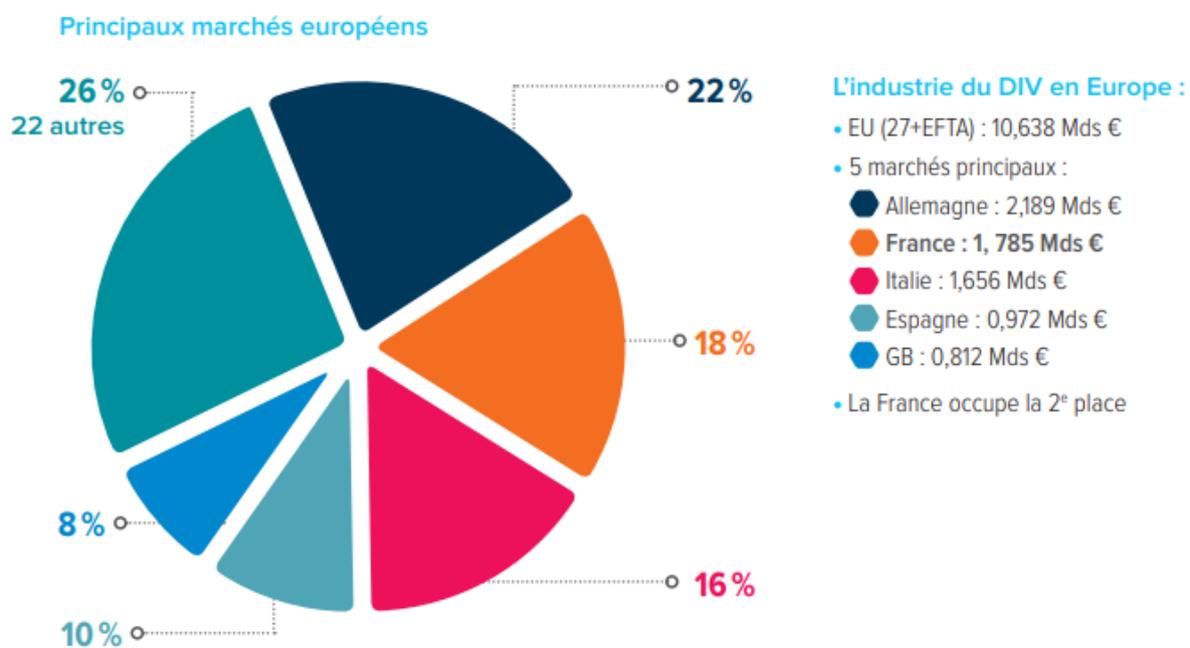


Figure 4 Le marché des Dispositifs de Diagnostic In Vitro en Europe, SIDIV (11)

III.2 Le rôle essentiel des Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* dans le secteur de la santé

Les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* sont peu connus en comparaison à d'autres produits de santé, pourtant ils ont une place à part entière dans le secteur de la santé aux côtés des autres dispositifs médicaux et des médicaments. Les DMDIV peuvent prendre la forme de réactifs d'analyse ou bien d'instruments de mesure utilisés sur des prélèvements d'échantillons biologiques humains (sang, moelle osseuse, tissus...) afin d'orienter les décisions thérapeutiques en fonction des résultats obtenus (figure 5). Ces produits sont le plus souvent utilisés par des pharmaciens ou des médecins biologistes ainsi que par les anatomo-pathologistes. Mais il existe également des autotests pour une utilisation direct par les patients (test glycémique, test de grossesse...).



Les industriels du DIV mettent à disposition des laboratoires de biologie médicale et d'anatomocytopathologie des solutions complètes (instruments, réactifs, services) intervenant à toutes les étapes du parcours de soins du patient.

Figure 5 Le diagnostic *in vitro* dans le parcours de soin, SIDIV

Le DMDIV intervient à toutes les étapes du parcours de soins de par les nombreuses fonctions qu'il peut prendre : diagnostic, monitoring, pronostic, prédiction, ou encore compagnon diagnostique et ceci durant toutes les étapes de vie d'un individu. Il permet dans certains cas de dépister ou détecter certaines pathologies avant l'apparition même de signes cliniques, c'est le cas des infections au VIH. Dans d'autres cas il permet de détecter l'exposition à un virus d'intérêt par exemple dans le cas des tests sérologiques COVID 19 (SARS-CoV-2) grâce à la mesure dans le sang

d'immunoglobulines M (IgM) une semaine après le début des symptômes et des immunoglobulines G (IgG) détectés plus tardivement. (11)

III.3 Le DMDIV face aux grands enjeux du système de santé

Les DMDIV ont un rôle essentiel dans le système de santé, dans le diagnostic de maladies et les décisions thérapeutiques qui en résultent. C'est pourquoi il est impératif que leur développement et leur commercialisation soient régulés et autorisés par des Organismes spécifiés.

Aujourd'hui les Industries de fabrication des dispositifs médicaux sont confrontées à de grands changements législatifs et réglementaires. Il en résulte un changement environnemental majeur pour les industries du DMDIV qui impose aux entreprises une réorganisation et la mise en place de ressources humaines et financières nécessaires pour répondre aux nouvelles exigences réglementaires et légales qui seront applicables avec le nouveau règlement.

Le coût de ce changement réglementaire s'estime à plus de 5,2 milliards d'euros sur une période de transition de 5 ans pour l'ensemble de l'industrie européenne (11).

IV. De la directive (IVDD) à la mise en place du nouveau règlement (IVDR)

IV.1 Définitions générales

❖ Définition d'une directive et d'un règlement

Une **directive** ou un **règlement** est un texte de loi voté par le parlement et le conseil européen. Il s'applique à tout produit défini dans le texte entrant sur le sol européen. La loi est d'application obligatoire dès qu'elle nous concerne. L'objectif principal est de permettre la libre circulation d'un même produit sans entrave technique au sein d'une communauté de pays.

Le règlement est composé de 3 parties :

- Les « **considérants** » : ils posent le cadre et les règles générales de transparence et de traçabilité afin d'assurer un haut niveau de sécurité et de performances, les rôles de la commission et les rôles du fabricant.
- Les « **Articles** » : ils contiennent tous les domaines, définitions et rôles, concernant tous les produits permettant d'identifier si l'article est applicable à notre produit et ce qu'il y a lieu de faire.
- Les « **Annexes** » : ce sont des « articles » très détaillés sur un sujet, et obligatoires à suivre si applicables à notre produit (exigences essentielles)

❖ Définition d'une Autorité Compétente (AC)

L'autorité compétente est un organisme au sein du gouvernement des états membres qui transpose les exigences sur les dispositifs médicaux dans le droit national. Il existe dans chaque pays de l'union européenne une autorité compétente.

L'Autorité Compétente est **désignée par chaque EM (Etat Membre)**. En France, l'autorité compétente est l'ANSM, établissement public placé sous la tutelle du Ministère chargé de la santé.

L'Autorité Compétente **désigne et audite périodiquement les Organismes Notifiés (ON)** et vérifie les certificats qu'ils délivrent.

L'ANSM a un rôle de **surveillance** sur marché, de **contrôle** et de **vigilance**, elle **peut inspecter les fabricants** et leur donner des sanctions en cas de non-respect de la réglementation. Elle a un pouvoir de retrait et d'interdiction de commercialisation sur le marché européen lorsqu'elle estime qu'un produit peut être à l'origine d'un problème sanitaire ou de santé publique.

❖ Définition d'un Organisme Notifié (ON)

« On entend par "organisme notifié" un organisme désigné par un des États membres de la Communauté européenne ou par tout autre État partie à l'accord instituant l'espace économique européen établi dans la Communauté européenne ou dans l'Espace économique européen, pour participer à l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles des équipements terminaux, figurant sur la liste des organismes notifiés publiée au Journal officiel des Communautés européennes ».(12)

En France, L'ANSM a désigné le LNE/G-MED, en Angleterre, l'organisme désigné est le BSI.

❖ Définition d'un Marquage CE

Le marquage CE est un cadre européen qui fixe les exigences essentielles obligatoires pour garantir la sécurité et la santé des personnes. Il implique la responsabilité des fabricants (dits réglementaires), la certification par un tiers (organisme notifié) et le contrôle a posteriori par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

Autrement dit le marquage CE signifie que le produit est conforme à toutes les réglementations applicables aux produits vendus sur le territoire européen.

IV.2 La Directive Européenne 98/79/CEE

Les exigences réglementaires actuelles concernant les DMDIV sont régis par la Directive Européenne 98/79/CEE. Cette directive a été élaborée durant plusieurs années par des groupes de travail. Elle est issue d'une harmonisation européenne qui combine plusieurs directives sur les dispositifs médicaux implantables actifs, les dispositifs médicaux, ainsi que les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Cette directive a été créée par les législateurs pour coordonner et harmoniser les activités dans l'Union Européenne. En France, ces directives ont été transposées dans le Code de la santé publique aux articles L. 5211-1, ainsi que R. 5211-1. La directive actuelle a été adoptée par le parlement européen le 27 octobre 1998.

L'objectif de cette directive était d'établir un cadre de travail, harmoniser et assurer grâce à des exigences suffisantes un niveau de sécurité élevé en ce qui concerne les caractéristiques de sécurité, de protection de la santé et une sécurité des performances du produit. Celle-ci permettait d'encadrer les procédures d'autorisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sur le marché européen et de faciliter le libre commerce au sein de l'union européenne de manière à ce que seuls les DIV répondant aux exigences de la directive puissent être marqués CE. De plus, cette directive avait pour objectif de remédier aux contraintes que suppose la divergence et la disparité de la teneur des dispositions législatives, réglementaires et administratives en vigueur des états membres en matière de sécurité, protection de la santé, performances, caractéristiques et procédures d'agrément applicables aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* pour le commerce européen en établissant des exigences communes, rapprochant les législations nationales, et harmonisées à l'ensemble de l'Union Européenne dans le but de garantir une libre circulation des dispositifs sur le marché européen.(13) (14)

Depuis sa sortie au journal officiel et son adoption par le parlement européen en 1998. La Directive Européenne 98/79/CEE est applicable à l'ensemble des états membres de l'Union Européenne. Les indications qui s'y trouvent sont communes à tous les fabricants souhaitant mettre sur le marché des DMDIV.

IV.3 La période de transition entre la directive et le nouveau règlement

La nécessité d'un nouveau règlement a été en partie motivé par la survenue de plusieurs scandales sanitaires liés aux dispositifs médicaux qui ont sensibilisé la pression et l'opinion publique à des exigences de sécurité plus importants. Il est important de constater qu'en 2017, en France, 18 208 incidents, liés à des dispositifs médicaux ont été signalés, contre seulement 7 799 en 2008. De nombreux journalistes s'intéressent maintenant à la réglementation européenne et aux défaillances de certains dispositifs médicaux comme les prothèses de hanches, les prothèses mammaires, les valves cardiaques ou encore les pacemakers.

Le magazine *Le Monde* dénonce même l'absence de contrôle « Ces dispositifs médicaux bénéficient facilement du certificat « Conformité Européenne » permettant de les vendre dans toute l'Europe... Et ce, quasiment sans aucun contrôle»(15), (16). Plusieurs magazines dénoncent la facilité de commercialisation des dispositifs médicaux par les fabricants en Europe ainsi que la facilité d'obtention du marquage CE par les Organismes Notifiés. C'est ainsi que la capacité de la directive à assurer la sécurité des patients a été remise en cause durant ces dernières années.

De ce fait, le domaine réglementaire relatif au secteur des dispositifs de Diagnostic médical *in vitro* subit actuellement d'importantes évolutions sur le plan mondial. Pour comprendre et situer l'arrivée de ces changements il est important de revenir un peu en arrière et de se pencher sur les scandales sanitaires qui ont été à l'origine de la remise en cause des contrôles des dispositifs médicaux et leur processus de mise sur le marché. Prenons l'exemple du scandale des prothèses PIP.

IV.3.1 Exemple d'un scandale sanitaire de Dispositifs Médicaux : Les prothèses PIP

IV.3.1.1 Chronologie du scandale sanitaire des prothèses PIP (Poly Implant Prothèses)

Poly Implant Prothèses, plus communément connu sous le nom de PIP était une société française fondée en 1991 qui fabriquait des prothèses mammaires. Elle occupée le troisième rang mondial dans son secteur. En Mars 2010, l'AFSSAPS prononce l'interdiction de la vente des implants de la société française Poly Implant Prothèse (PIP) et annonce le retrait du marché des implants mammaires. En parallèle l'entreprise est mise en liquidation judiciaire.

En effet un nombre anormal de ruptures des prothèses (figure 6) est signalé. On dénonce aussi l'utilisation d'un autre gel que celui déclaré lors de la mise sur le marché. Selon les données des enquêteurs, la société utilisait un gel de silicone non homologué, différent de celui déclaré aux autorités sanitaires. Il s'agissait d'un gel déclaré comme industriel mais non destiné à l'usage médical puisque sa gélification provoquait des fuites qui fragilisaient l'implant jusqu'à sa rupture (17)

Quelques mois plus tard, en juillet, une enquête est ouverte pour « tromperie aggravée et mise en danger de la vie d'autrui ». Plusieurs plaintes civiles sont déposées. En septembre, l'agence nationale de la santé, AFSSAPS renforce la sécurité sanitaire et recommande le retrait des prothèses en cas de suspicion de rupture. Le premier décès d'une ancienne porteuse de ces implants est signalé en novembre à Marseille, il s'agit d'une femme âgée de 53 ans atteinte d'un lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) avec antécédents de complications sur des prothèses mammaires apparu selon l'oncologue au contact de la prothèse. (17) C'est suite à cette plainte qu'est ouverte à Marseille une première information judiciaire pour blessures et homicide involontaires contre X. (18)

Plusieurs dépôts de plainte alertent sur la gravité de la situation. En décembre, 20 cas de cancers chez les femmes porteuses de prothèses PIP sont signalés mais le lien de cause à effet n'est pas établi.

Le Brésil, le Royaume Uni, l'Italie et le Venezuela prennent des mesures préventives. Le Brésil recommande aux femmes porteuses des prothèses PIP de consulter leur médecin. D'autres pays lancent des enquêtes. En France, fin 2011, 14 990 femmes

subissent le retrait préventif des prothèses pour donner suite aux recommandations du ministère de la santé. (18) C'est en janvier 2012 que les responsables sont identifiés. Brenntag, un grand distributeur de produits chimiques admet avoir fourni du silicone industriel à la société PIP. En parallèle une enquête pour identifier les défaillances possibles du système de contrôle sanitaire est ouverte. Enfin, Jean-Claude Mas, fondateur de la société PIP avoue avoir utilisé un gel non homologué dans ses prothèses mammaires pour son prix bon marché. Fin janvier, Jean-Claude Mas ainsi que Claude Couty, ancien président du directoire de PIP sont mis en examen pour blessures involontaires, quelques mois plus tard, ils seront mis en examen pour blanchiment et fraude fiscale. En 2013, l'Organisme Notifié allemand TÜV Rheinland passe devant le tribunal de commerce de Toulon pour « manquement à ses obligations de certification et de contrôle ». En avril, le procès est ouvert et des milliers de femmes sont indemnisées à la suite de la réponse de la cour d'appel d'Aix en Provence qui donne gain de cause à Cedric Joachimsman, gérant de l'association Pipa qui regroupe des milliers de victimes des prothèses PIP du monde entier. (18) (19)

La Cour de Cassation met également en garde les Organismes Notifiés contre les défaillances de contrôle, cet évènement marque le début du changement des procédés d'autorisation de mise sur le marché des dispositifs médicaux et la fiabilité du marquage CE sur la qualité du produit. (18) (19) A la fin de l'année 2013, au terme du jugement, Jean-Claude Mas est condamné à 4 ans de prison ferme et 75 000 euros d'amende et est interdit d'exercer dans le domaine sanitaire. (20)

Plusieurs rebondissements judiciaires vont survenir ensuite en lien avec une incertitude sur le lien de causalité entre les implants PIP et leur toxicité. En effet, le comité scientifique choisi par la Commission Européenne déclare en 2014 ne pas pouvoir établir ce lien et conteste la nécessité du retrait préventif du marché des prothèses PIP. L'association des femmes victimes de l'affaire PIP proteste. (19) En 2015 c'est l'Organisme Notifié allemand TÜV Rheinland qui est exempté de ses responsabilités par la cour d'appel. Les victimes saisissent à nouveau la justice. En 2017, l'Organisme Notifié Allemand est condamné par le tribunal de commerce de Toulon à verser 60 millions d'euros à 20.000 plaignantes. (20)

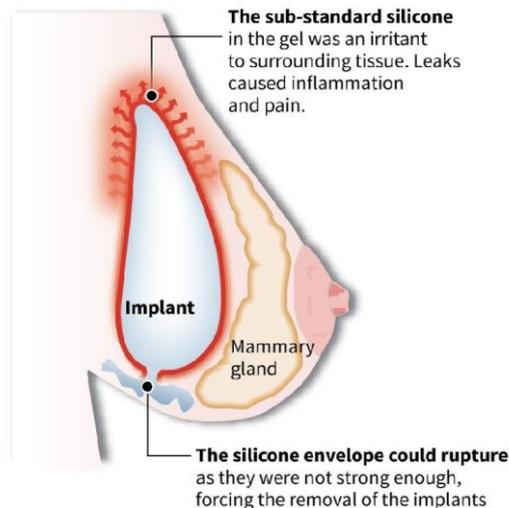


Figure 6 Prothèses PIP, Scandale, AFSSAPS, OMS

L'estimation du nombre de femmes porteuse des prothèses PIP est de 30 000 en Mars 2010, et à 18 402 le nombre de celles ayant subi un retrait de prothèses par prévention en 2015 en raison de l'apparition de signes d'effets indésirables de dysfonctionnement des dispositifs (rupture de prothèses, perspiration du silicone...) ou des signes d'effets indésirables cliniques de mises en danger de la personne (contracture capsulaire de stade III, siliconome...). Au total, 4 919 femmes ont subi un retrait à cause d'évènements indésirables. (21)

IV.3.1.2 L'organisme notifié allemand TÜV Rheinland au coeur du scandale

TÜV Rheinland est un Organisme Notifié désigné par l'Autorité Compétente centrale allemande pour assurer la sécurité des patients en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux. Elle fait partie des 80 entreprises de l'Union Européenne désignées par les autorités nationales comme Organisme Notifié.

En 1997, la société française Poly Implant Prothèse (PIP) fait appel à l'organisme notifié allemand TÜV Rheinland pour l'évaluation de son système de gestion de la qualité conformément aux procédures d'évaluation de la conformité en vertu de la directive actuelle sur les dispositifs médicaux.

L'intervention de l'organisme notifié allemand dans l'évaluation de la conformité des produits garanti que le process défini dans le dossier de conception des prothèses

mammaires suivant le processus d'assurance qualité est conforme à la directive en vigueur et satisfait aux exigences réglementaires pour garantir la sécurité du produit.

Mais en 2010 on découvre un échange de matières premières frauduleux. PIP utilisait un gel en silicone différent de celui déclaré dans le dossier de conception.

IV.3.1.3 Le lien entre l'affaire PIP et la nouvelle réglementation

Les différents scandales sanitaires sur les dispositifs médicaux tels que les prothèses PIP, soulèvent des interrogations sur les lacunes du système de santé en ce qui concerne les contrôles des dispositifs médicaux. Celui-ci est dénoncé par le consortium international de journalistes d'investigation (CIJI) suite à une enquête sur la faiblesse des contrôles sur les dispositifs médicaux, implants et prothèses. (22) Le marquage CE n'est pas un gage suffisant de sécurité. Le registre de signalement à l'agence nationale de la santé n'est malheureusement pas tenu à jour. Le système de recensement des effets indésirables repose sur des signalements volontaires.

Le système de classification et d'auto-certification des dispositifs médicaux mènent à une évaluation du dispositif médical insuffisante, le fabricant étant libre d'adopter la procédure d'évaluation la moins contraignante. Des questions sur la sécurité des dispositifs médicaux sont donc soulevées. Il y a une nécessité de redéfinir le dispositif médical. Le scandale des prothèses mammaires PIP force la législation européenne à être repensée dans le but de renforcer la sécurité des personnes et d'harmoniser la réglementation au niveau européen. Ainsi le nouveau cadre juridique aura pour but d'amplifier les obligations imposées aux opérateurs économiques, de renforcer la traçabilité et la surveillance et de redéfinir les responsabilités de chacun des acteurs (fabricant, mandataires, importateurs, distributeurs). (23)

IV.4 Apparition du nouveau règlement (UE) 2017/745

Les réflexions initiées dès 2008 ainsi que la pression des scandales sanitaire ont abouti à la mise à place d'un nouveau règlement (UE) 2017/745 pour les Dispositifs Médicaux en avril 2017 et un nouveau règlement pour les dispositifs médicaux des diagnostics *in vitro* IVDR (2017/746) en mai 2017 visant à unifier l'ensemble des

acteurs du dispositif médical sous un règlement unique.

Avec l'entrée en vigueur du règlement IVDR (2017/746) qui remplace la directive IVD (98/79 / CE) le 25 mai 2017, les fabricants de dispositifs de diagnostic *in vitro* souhaitant continuer à commercialiser leurs produits sur le marché européen ont une période de transition de 5 ans pour mettre à jour leur documentation technique et leurs processus afin de répondre aux nouvelles exigences.

Le nouveau règlement a pour objectif principal de renforcer la traçabilité et la transparence au niveau Européen et de surveiller de façon plus accrue les organismes notifiés. La transition s'applique à tous les secteurs du DM et du DMDIV, ainsi qu'à tous les acteurs, cela comprend les entreprises de DM/ DMDIV et les Organismes Notifiées entre autres.

Ce nouveau règlement s'inscrit dans l'ère du progrès technique, de l'évolution de la médecine et des avancées de la législation européenne. Ce règlement met en place un cadre réglementaire strict, solide, durable et international pour les industries du dispositif médical de diagnostic *in vitro*. Il renforce les critères de sécurité et rend l'accès au marché équitable pour tous les fabricants.

Contrairement à l'ancienne directive, le règlement est directement applicable aux industries de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Par conséquent cela réduit les risques de divergences dues à des possibles interprétations différentes.

Nous allons maintenant détailler les différences entre la directive et le règlement du point de vue légale et lister les changements majeurs qui seront abordés par la suite.

IV.5 Les différences entre la Directive et le Règlement d'un point de vue légal

❖ Les différences entre la Directive et le Règlement d'un point de vue légal :

Table 1 Différences entre la directive et le règlement

La DIRECTIVE 98/79 CE	Le REGLEMENT (UE) 2017/746
<ul style="list-style-type: none"> • Devait être transposée dans le droit national (des 28 ± 1 pays) • Délais d'application différents selon les pays • Des petites différences entre les pays • 24 articles • 10 annexes • 48 pages 	<ul style="list-style-type: none"> • Est directement applicable (28 ± 1 pays) • Aucun délai d'application due à la transposition • Aucune différence entre les pays • Il est plus long à négocier • 113 articles • 15 annexes • 157 pages

❖ Les changements majeurs de l'IVDR :

- Il y a beaucoup de nouvelles définitions plus spécifiques, le DMDIV a été redéfini. Le nouveau règlement souligne l'utilisation du dispositif en association. Elle introduit la notion de processus physiologique ou pathologique. Une nouveauté de la définition apparaît également concernant la prédisposition à une affection ou à une maladie et la prédiction en réponse à un traitement (Article 2 du Règlement).
- L'IVDR utilise un système de classification fondé sur des règles (classes A, B, C et D) et non plus des listes (Annexe VIII du règlement)
- Suite à la reclassification, les fabricants des classes B, C et D doivent se soumettre à un examen du système de gestion de la qualité et de la documentation technique et se soumettre à des audits inopinés d'organismes

notifiés (Annexes II, III, IX, X, XI du règlement). C'est le cas pour 90% des produits Beckman Coulter classés désormais en classe C.

- Il n'y a pas de clause de droits acquis, tous les IVD doivent être certifiés pour se conformer à la réglementation, en d'autres termes, il n'y a pas d'avantage pour les produits « legacy » (d'héritage), en effet, ils doivent répondre de la même manière qu'un nouveau produit à toutes les exigences essentielles. Même s'ils sont connus et commercialisés depuis plus de 20 ans.
- Les exigences relatives aux preuves cliniques et aux études de performance sont plus nombreuses et directement intégrés au règlement (chapitre VI et annexes II, XIII, XIV). Cela les rend directement opposables.
- Les exigences en matière de vigilance et de surveillance après la vente (PMS) sont beaucoup plus strictes (Chapitre VII et Annexe III).
- L'accent sur l'identification des étiquettes et la traçabilité des produits avec l'UDI (Identification Unique des Dispositifs médicaux) (Article 24).
- Les fabricants doivent désigner un représentant agréé basé dans l'UE (si l'entreprise est physiquement située en dehors de l'UE) et une personne responsable de la conformité réglementaire (Person Responsible of Regulatory Compliance PRRC) (Article 15).
- La mise en place d'une base de données européenne pour les dispositifs médicaux. Ce projet, nommé Eudamed devait voir le jour en 2020 avec une mise en place progressive des modules qui le constitue. Mais le 30 octobre 2019, la commission Européenne a annoncé que la mise en place de la base de données se ferait en mai 2022 et que l'ensemble des modules doivent être fonctionnels pour sa mise en place. (24)

V. Nouveau règlement IVDR (UE) 2017/745 : Panorama du changement

Après avoir introduit cette thèse par des définitions générales, défini le DMDIV ainsi que sa place dans le marché de l'industrie, présenté la directive et exposé ses différences avec le nouveau règlement, nous allons aborder dans cette partie les changements majeurs du règlement en commençant par un bref rappel sur les dates importantes puis les étapes essentielles pour la mise sur le marché des DMDIV ainsi qu'une présentation des différents acteurs.

V.1 Rappel sur les dates importantes (figure 7)

- 2008 : la Commission Européenne lance la consultation sur un cadre Medical Device (MD).
- Le 26 septembre 2012 : la Commission Européenne publie une proposition du nouveau règlement MD.
- 2014 : la proposition du nouveau règlement est adoptée par le Parlement européen.
- 2015 : la proposition du nouveau règlement est adoptée par le Conseil, la commission et le parlement.
- Mai 2017 : publication du nouveau règlement.
- 2019 : Désignation des organismes notifiés pour le nouveau règlement.
- Mai 2022 : Mise en application du nouveau règlement. Obligation pour les fabricants de répondre aux exigences du nouveau règlement sauf pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dont les certificats sont encore valides.

- Mai 2022 : Mise en place de l'UDI (Identification Unique des Dispositifs médicaux) Enregistrement dans la nouvelle base de données EUDAMED.
- Mai 2023 : Mise en place de l'UDI pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de classe D.
- Mai 2025 : Fin de mise à disposition et mise en service pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* sous la directive 98/79.
- Mai 2025 : Mise en place de l'UDI pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de classe B et C.
- Mai 2027 : Mise en place de l'UDI pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de classe A.(25)

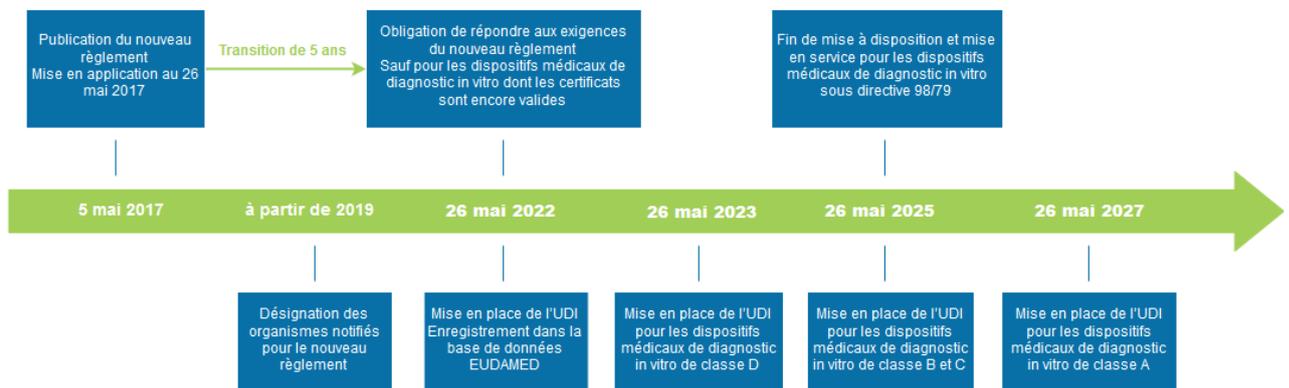


Figure 7 Planning de mise en œuvre du nouveau règlement 2017/746-Isocèle Médical (26)

V.2 Market Acces : rappel sur les étapes de mise sur le marché

Les étapes à suivre pour mettre un produit sur le marché sont les suivantes :

1. Établir la classe
2. Suivre la voie d'évaluation de la conformité
3. Prouver la conformité
4. Établir la déclaration CE de conformité
5. Faire évaluer la conformité par un ON
6. Apposer le signe CE
7. Mettre sur le marché
8. Surveiller le dispositif

V.3 Acteurs et responsabilités

V.3.1 Les MAID

La chaîne du Market Acces, est constituée de 4 grands maillons que l'on appelle les MAID. Les MAID sont le fabricant (Manufacturer), l'Authorized Representative (Mandataire), l'importateur (Importer) et le distributeur (Distributor). Chacun d'entre eux a ses responsabilités. Ce sont les acteurs principaux dans la mise sur le marché des produits.

Le tableau ci-dessous liste les obligations de chacun des MAID selon le Règlement :

Table 2 Obligations des MAID

Fabricant (Manufacturer)	<ul style="list-style-type: none">• QMS (Système de Management de la Qualité)• PRRC (Personal Responsible for Regulatory Compliance)• Est responsable de la conception du produit (Design)• Etablit la documentation technique (Technical File)• Etablit la DoC (Déclaration de Conformité)• Assigne un UDI à chaque produit• Assure l'évaluation de la conformité (répond aux exigences réglementaires)• Dépose le marquage CE
-------------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Se déclare et s'enregistre en tant que Fabricant • Assure le processus d'enregistrement de ses produits • Suit les non-conformités et actions correctives de ses produits (CAPA) <p>Souscrit à une assurance (Liability coverage)</p>
Mandataire (Authorized Representative)	<ul style="list-style-type: none"> • PRRC • Contrôle et garde à jour la documentation technique • Contrôle et conserve la DoC • Vérifie l'évaluation de la conformité • Se déclare et s'enregistre en tant que Mandataire • Contrôle l'enregistrement du produit • Transmet les complaint et CAPA (Corrective and Preventive Actions) <p>Souscrit à une assurance (Liability coverage)</p>
Importateur (Importer)	<ul style="list-style-type: none"> • QMS (Système de Management de la Qualité) • Contrôle et conserve la DoC • Contrôle le marquage CE • Contrôle l'identification du fabricant et du mandataire • Contrôle les étiquettes et les notices d'utilisations • Vérifie le numéro d'identification unique (UDI) • Contrôle le produit • Se désigne et s'enregistre en tant qu'importateur • Ajoute un « label » entant qu'importateur • Conserve et transmet les complaint les CAPA <p>Assure le stockage et le transport</p>
Distributeur (Distributor)	<ul style="list-style-type: none"> • QMS (Système de Management de la Qualité) • Contrôle la DoC • Vérifie le marquage CE • Vérifie le label de l'importateur • Contrôle les étiquettes et les notices d'utilisations • Vérifie le numéro d'identification unique (UDI) • Conserve et transmet les complaint les CAPA • Assure le stockage et le transport

V.3.2 Le fabricant (Manufacturer)

Le fabricant de Dispositifs médicaux de diagnostic *In Vitro* est une personne physique ou morale responsable de toutes les étapes nécessaires à la mise sur le marché du produit. De la conception, à la fabrication, au conditionnement et à l'étiquetage du dispositif jusqu'à la mise sur le marché du produit en son nom propre. Ces opérations peuvent être effectuées par une même personne ou sous traités pour son compte par une tierce personne.

Le fabricant doit vérifier que le dispositif entre dans la définition du dispositif médical de diagnostic *in vitro* et appliquer les règles de classification qui définissent son produit. Afin d'obtenir l'autorisation de mettre sur le marché son produit, le fabricant doit obtenir le marquage CE de son produit. Pour cela, il doit prouver que ce dernier est conforme aux exigences du règlement. Le fabricant fait appel et choisi librement un Organisme Notifié en Europe auquel il doit soumettre un dossier technique complet en vue d'une mise sur le marché. Aux yeux des autorités européennes, c'est le fabricant qui porte la responsabilité légale du produit.

Le fabricant porte la responsabilité légale du produit aux yeux des autorités Européennes. Il est responsable de la conformité au règlement de ses dispositifs médicaux pour garantir l'accès en continu de ses produits au marché européen.

Le fabricant doit fournir aux utilisateurs de ses dispositifs médicaux tous les éléments nécessaires à l'utilisation du dispositif médical sans danger, ainsi que les performances prévues de son dispositif sous forme d'étiquettes, de notices d'utilisations, d'emballages, de manuels d'utilisation.

Le dispositif doit être conçu de manière à ne pas compromettre ni l'état clinique des patients, ni la sécurité, ni la santé des utilisateurs. Les risques éventuels au niveau des performances du produits doivent être évalués et jugés acceptables au regard des bénéfices. Le marquage CE est obtenu par le biais d'un organisme notifié qui évalue le dossier technique ainsi que la conformité des produits de classe B, C et D (auto certification pour les classes A). Suite à l'évaluation du dossier technique par l'Organisme Notifié, ce dernier délivre un certificat de conformité permettant au fabricant d'obtenir le marquage CE de son dispositif et le mettre sur le marché européen.(27)

❖ Le dossier technique

La documentation technique fournit toutes les informations relatives à la conception, la fabrication, et le fonctionnement d'un produit. Elle est nécessaire pour prouver que le produit respecte les exigences essentielles et doit permettre l'évaluation de la conformité du dispositif avec les exigences du règlement. Le dossier technique doit être établi pour chaque produit quel que soit sa classe avant la mise sur le marché, et doit être accessible aux autorités compétentes. Ce dossier est nécessaire à l'obtention du marquage CE et doit comprendre notamment :

- Une description générale des produits ainsi que les spécifications incluant les variantes et les accessoires existants,
- La documentation sur le système de qualité,
- Des informations fournies avec le produit par le fabricant : instructions, étiquettes, notices, manuel d'utilisation...,
- Des informations sur la conception et les méthodes de fabrication,
- Des informations sur le test de performances analytiques et cliniques du produit ainsi que les données de stabilités du produit,
- Des informations de sécurité concernant l'évaluation du bénéfice-risque par le fabricant (analyse de risque et management de la sécurité),
- Des informations sur la surveillance après commercialisation Post Market Surveillance,
- Des informations concernant les données de validation et de vérification du produit,
- Une déclaration de conformité. (3)(28)

❖ Le PRRC (Personal Responsible for Regulatory Compliance)

Les fabricants doivent disposer au sein de leur organisation d'au moins une personne chargée de veiller à la conformité des produits au règlement et ayant l'expertise requise dans le domaine des dispositifs médicaux. Cette personne est désignée comme étant le PRRC (Personal Responsible for Regulatory Compliance). Le PRRC est en quelque sorte l'équivalent du pharmacien responsable dans les compagnies pharmaceutiques (volonté des instances de se rapprocher d'une réglementation pharmaceutique pour les Dispositifs Médicaux).

Ce rôle peut être partagé et requière des qualifications et une maîtrise en Medical Device Regulation et *In Vitro* Diagnostic Regulation.

Le PRRC est au moins chargée de veiller, aux points suivants :

- A la conformité des dispositifs conformément au système de gestion de la qualité selon lesquels les produits sont fabriqués avant leur libération et mise à disposition sur le marché du produit.
- Que la documentation technique et la déclaration de conformité soient établies et tenues à jour.
- A l'établissement d'une déclaration de conformité (DoC)
- Que les rapports de Post Market Surveillance soient tenus à jour conformément au règlement.

Un responsable des affaires réglementaires doit avoir au moins un niveau de master au regard des responsabilités qui lui sont attribués. D'après le règlement le PRRC doit être attestée par :

- Soit « Une expérience professionnelle de quatre ans dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux », (3)
- Soit « un diplôme, un certificat ou un autre document de certification formelle sanctionnant des études universitaires en droit, en médecine, en pharmacie, en ingénierie ou dans une autre discipline scientifique pertinente, ou un cycle de cours reconnu équivalent par l'État membre concerné, et une expérience professionnelle d'au moins un an dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de

gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ». (3)

Cependant cette obligation de disposer d'un PRRC au sein de l'organisation ne s'applique pas aux petites entreprises au sens de la recommandation 2003/361/CE de la Commission. Ils auront néanmoins un PRRC en permanence à disposition. En pratique cela passera par de la sous-traitance des responsabilités d'un PRRC à condition que ce tiers parti respecte les critères de qualifications pour que le fabricant puisse démontrer et prouver le respect de ses obligations légales. Celui-ci peut être une organisation externe avec lequel le fabricant conclut un contrat fixant les conditions permettant d'assurer la disponibilité permanente et continue de la personne responsable. Le contrat doit mentionner les qualifications de la personne responsable. Il est recommandé par le guide de la commission européenne que pour les petites entreprises situées dans l'union européenne, le PRRC externe soit localisé dans l'Union Européenne. (29)

Avoir un PRRC est une exigence du règlement qui peut être contrôlé par un auditeur. Chez Beckman Coulter Immunotech cette personne est la senior Manager du Service Assurance Qualité/ Affaires Règlementaires diplômé d'un doctorat en pharmacie et dotée d'une longue expérience dans l'industrie et à l'ANSM en tant qu'auditeur.

❖ Le Liability coverage

Les fabricants de dispositifs médicaux doivent souscrire à une assurance, le Liability coverage comme expliqué précédemment. Le liability coverage est une assurance au cas où un produit aurait réalisé un préjudice à un utilisateur, un auditeur peut demander à voir la couverture d'assurance car c'est une exigence du règlement. Il s'agit là d'un élément qui jusqu'à aujourd'hui était un peu négligé par les fabricants mais depuis les scandales, la responsabilité pénale s'est appliquée aux fabricants de DM et maintenant de DMDIV.

V.3.3 Le mandataire (Authorized Representative)

Le mandataire est une personne physique ou morale établie dans un état membre de la communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant situé hors Union Européenne pour l'accomplissement de tâches définies selon les obligations qui lui sont dus (veiller au respect de la réglementation, tiennent un registre des réclamations...). Le mandataire est désigné par le fabricant pour agir en son nom. Il peut être contacté par les autorités compétentes en ce qui concerne les obligations qui lui sont imposés par son mandat. Le mandat couvre la relation entre le fabricant et le mandataire.

Les tâches que le fabricant peut déléguer au mandataire ainsi que les conditions de délégation sont décrites dans les règlements.

Les mandataires ont pour obligation de vérifier et de veiller à l'établissement de la déclaration de conformité et de la documentation technique. En cas de demande par les autorités compétentes, le mandataire doit fournir des copies du dossier technique, des certificats, déclarations de conformité et documents annexes. Ces documents doivent être maintenus à jour. Le mandataire doit veiller à ce que le fabricant tienne à jour les informations requises sur EUDAMED.

Lorsque des réclamations par les autorités compétentes ont lieu et en cas de nécessité de mesures préventives ou correctives, le mandataire devra coopérer avec les autorités compétentes en informant le fabricant des réclamations et des demandes faites par les autorités. En cas de dispositifs défectueux, le mandataire sera considéré comme responsable au même titre que le fabricant.

Le règlement décrit les activités qui doivent être assumées par le fabricant et ne peuvent pas faire l'objet d'une délégation au mandataire. Ces activités comprennent entre autres les obligations de conception d'un produit, le système de gestion de la qualité, l'établissement de la documentation technique, dont la responsabilité est exclusivement celle du fabricant.(30)

V.3.4 L'importateur (Importer)

L'importateur est défini par le règlement comme « Toute personne physique ou morale établie dans l'Union qui met un dispositif provenant d'un pays tiers sur le marché de l'Union ». Le rôle et les responsabilités des importateurs sont décrits dans le règlement.

L'importateur a l'obligation de veiller à la conformité du produit attestée par la présence du marquage CE, à ce que le produit soit accompagné de l'instruction d'utilisation ainsi que des étiquettes sur les emballages primaires et secondaires et que le nom de l'importateur et le numéro d'identification unique UDI soient indiqués. Il doit également veiller à ce que les dispositifs soient dans la data base Eudamed (non disponible à ce jour).

En cas de doute de la part de l'importateur sur la conformité du dispositif au règlement, l'importateur doit en informer le fabricant et le mandataire, dans ce cas la commercialisation du produit est suspendue.

Si l'importateur doute de la conformité du produit ou soupçonne que le dispositif a été falsifié et/ou présente un risque de danger pour la santé d'autrui, il doit en informer les autorités compétentes. L'importateur doit tenir à jour un registre des réclamations.

Les conditions de stockage et de transport doivent suivre les indications du fabricant pour ne pas compromettre la conformité du dispositif.

Le nom, la raison sociale ou la marque, le siège social et l'adresse de l'importateur doivent accompagner le produit. (30)

V.3.5 Le distributeur (Distributor)

Le distributeur est défini par le règlement européen comme « 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 ». (30)

Les distributeurs doivent vérifier la conformité des produits par le biais d'une déclaration de conformité établie et du marquage CE. Ils doivent également veiller à ce que le produit soit accompagné d'une instruction d'utilisation et des étiquettes dans les langues officielles du ou des pays de commercialisation et que le nom de

l'importateur et le numéro d'identification unique UDI soient indiqués. Le produit doit être conservé par le distributeur dans les mêmes conditions de stockages que celles établies par le fabricant pour éviter toute altération du produit.

Il doit également veiller à ce que les dispositifs soient dans la data base Eudamed. Tout comme pour l'importateur, le distributeur a l'obligation en cas de doute de la conformité du produit ou soupçons sur la possible falsification du produit et/ou risque de danger pour la santé d'autrui, d'en informer les autorités compétentes. Les distributeurs ont l'obligation de tenir à jour un registre de réclamations.(30)

V.3.6 Les Organismes Notifiés (ON) : obligations et exigences

Les ON tels que définis dans la section IV.1, sont des organismes de contrôles indépendants et accrédités. Leur mission principale est d'évaluer la conformité des dispositifs (avant leur mise sur le marché pour les classes B, C et D, et lors d'audit de site pour les classes A en auto-certification) et d'effectuer des audits de conformités selon la Directive ou le Règlement européen en vigueur. L'objectif est de veiller au respect des exigences essentielles. Ils peuvent également réaliser des audits inopinés chez les fabricants et leurs sous-traitants.

L'audit passe par une évaluation du système de gestion de la qualité du fabricant ainsi qu'une évaluation de la documentation technique associée au produit et comprend l'évaluation des processus de fabrication, des systèmes et des procédures de contrôles des matériels. Il est réalisé selon la norme ISO 13485. Le certificat ISO 13485 a une validité de 3 ans et est réévalué par le biais d'audits annuels chaque année.

Au terme de l'audit de la documentation technique, l'Organisme Notifié délivre aux fabricants ayant fait appel à leur service un certificat de conformité CE valide sur une durée de 1 à 5 ans. Chaque année et durant toute la période de validité du certificat de conformité, l'Organisme Notifié doit vérifier que les exigences réglementaires continuent à être respectées. A la fin de cette période, un contrôle plus approfondi est nécessaire pour un renouvellement de certificat.(31), (32), (33), (34), (35)

Les ON assurent également l'interface entre les fabricants et l'AC (Autorité Compétente).

❖ Exigences des Organismes Notifiés

Les Organismes Notifiés doivent mener à bien les tâches pour lesquelles ils ont été désignés en vertu des exigences de l'annexe VII du règlement pour cela ils sont contraints à certaines normes. On peut retrouver un guide européen sur le site de la Commission Européenne sur les rôles et les critères de qualification des Organismes Notifiés.

https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/new-regulations/guidance_en

Les exigences des Organismes Notifiés sont :

- L'indépendance et l'impartialité : Il est important que les Organismes notifiés ainsi que le personnel soient indépendants des fabricants pour lesquels ils mènent l'évaluation ainsi que leurs concurrents. L'Organisme Notifié intervenant est librement choisi par le fabricant. Il est important qu'il fasse preuve d'impartialité et d'indépendance vis-à-vis des fabricants.
- Personnel qualifié : le personnel doit être doté d'une formation et d'une expérience professionnelle adaptée, d'une expertise clinique ainsi que d'une connaissance des normes et des exigences applicables nécessaires au contrôle et à l'évaluation requise pour attester de la conformité du produit. Le personnel qualifié est chargé de challenger et d'examiner les données cliniques contenues dans la documentation technique établie par le fabricant.
- Assurance en responsabilité civile : L'Organisme Notifié doit souscrire à une assurance en responsabilité civile.
- Secret professionnel : L'ON doit faire preuve de discrétion et est lié au secret professionnel quant aux informations qu'il détient.
- Obligations d'information : l'ON a un devoir d'information vis-à-vis des autorités compétentes quand cela est nécessaire.(36), (37), (3), (32)

❖ Habilitation des Organismes Notifiés

Les Organismes Notifiés sont contraints à des règles précises d'habilitation et d'exercice. Ils sont habilités, surveillés et renouvelés par quatre entités : l'autorité compétente nationale impliquée (ANSM en France), la Commission Européenne (CE), et deux autres autorités compétentes européennes. (33)

La liste des Organismes Notifiés est publiée dans le Journal officiel de l'Union européenne ainsi que sur le site de la Commission Européenne. Un numéro d'identification est attribué à chaque organisme notifié. (33)

Avec la nouvelle réglementation et l'augmentation des exigences, les critères pour la désignation des organismes notifiés se voit également renforcé, on constate avec ces changements une diminution des organismes notifiés. Les Organismes notifiés accrédités sont dans la base de données NANDO, disponible dans le site de la commission européenne (figure 8).

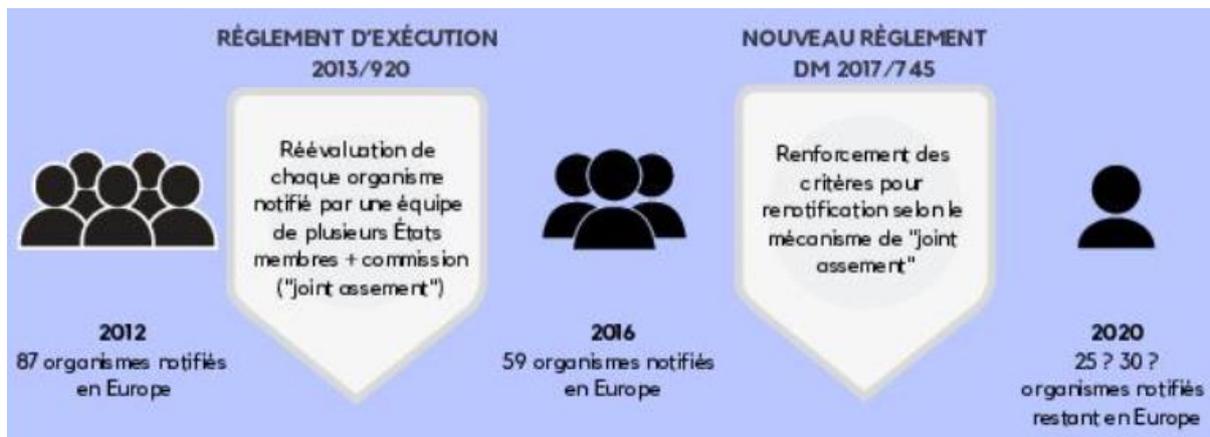


Figure 8 Les organismes notifiés, snitem (38)

❖ Le processus de notification de l'ON

Les organismes d'évaluation de la conformité souhaitant faire une demande doivent adresser un dossier de demande électronique au directeur général de l'ANSM (figure 9). Celle-ci constitue l'autorité responsable des organismes notifiés selon l'article 35 du règlement (UE) 2017/746. (39)

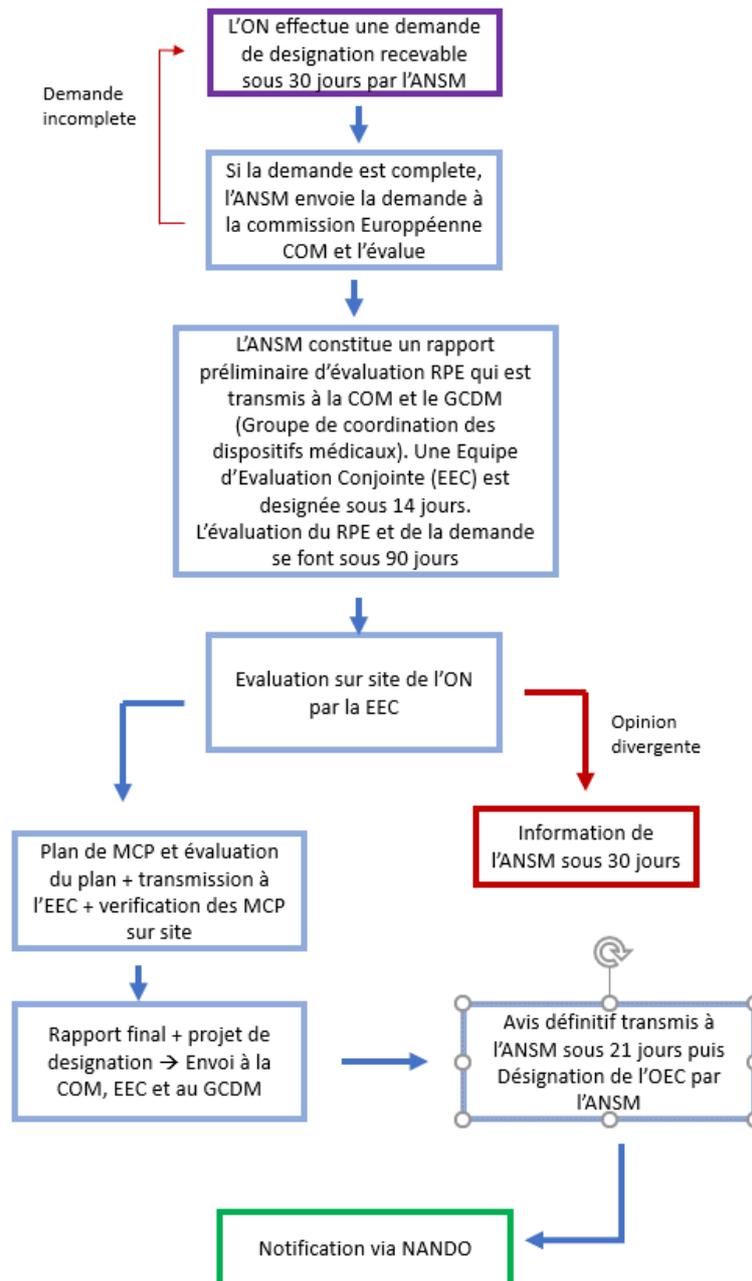


Figure 9 Processus de notification de l'ON

La désignation de l'Organisme Notifié est effective dès la publication par la Commission Européenne de sa notification sur la base de donnée des organismes notifiés NANDO.(40)

V.4 Panorama du changement, enjeux et difficultés

Le nouveau règlement (2017/745) prévoit de nouvelles dispositions sur la mise sur le marché et la mise en circulation des DM, les obligations des différents opérateurs économiques, le marquage CE, la traçabilité, les organismes notifiés, les évaluations et investigations cliniques... (27). Dans cette partie nous allons discuter et illustrer point par point les principaux changements du règlement.

V.4.1 La classification des DMDIV (art 47 et annexe VIII)

❖ Classification des DM

Les dispositifs médicaux médicaux comprennent un vaste panel de produits divisés en quatre classes allant d'un fauteuil roulant (classe la moins élevée selon le risque lié) à des stents coronaires ou des valves cardiaques (classe la plus élevée selon le risque et la caractère invasif ou non) par exemple. Les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* font donc parti d'un sous ensemble de dispositifs médicaux. La classification générale des quatre classes des dispositifs médicaux est faite en tenant compte de trois éléments, le type d'utilisation (individuelle ou non) ainsi que la durée, le type invasif ou non et le risque de son utilisation sur la santé publique.

Table 3 Classification des Dispositifs médicaux

Classe	Caractéristiques	Exemple de catégories de DM	Dégré de risque
Classe I	Faible degré de risque	Lits médicaux, fauteuils roulants, stéthoscopes, sparadraps, seringues...	Faible risque
Classe IIa	Degré moyen de risque	Scalpels à usage unique, cathéters urinaires, lentilles de contact, échographe, prothèses auditives...	
Classe IIb	Potentiel élevé de risque	Préservatifs, lentilles intra-oculaires, sutures chirurgicales non résorbables, scanner, pompe à insuline externe...	
Classe III	Potentiel très sérieux de risques	Valves cardiaques, stérilets, stents coronaires, cathéters héparinés..	

- ➔ La première classe est la plus faible, elle comprend les compresses, les lunettes, les béquilles, les lits d'hôpitaux, les seringues, sparadraps... ;
- ➔ La deuxième classe est considérée comme ayant un risque modéré, elle comprend les lentilles de contact, les échographes, les couronnes dentaires, prothèses auditives ;
- ➔ La classe IIb a un risque élevé/ important, elle comprend les préservatifs, les produits de désinfection des lentilles, les pompes à insuline externe... ;
- ➔ La classe III est la classe à risque le plus élevé, cette classe comprends les implants mammaires, les stents, les prothèses de hanches...

❖ Classification des DMDIV

Les Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro* sont divisés en catégories en fonction du type de produit (réactifs, instruments...), de la technique d'analyse (immuno diagnostic, test sur prélèvement sanguin, diagnostic moléculaire...), de l'application (maladie infectieuse, cancer, pathologie du système immunitaire...) et du type d'utilisateur (laboratoire d'analyse, patients, hôpitaux...) (figure 10).

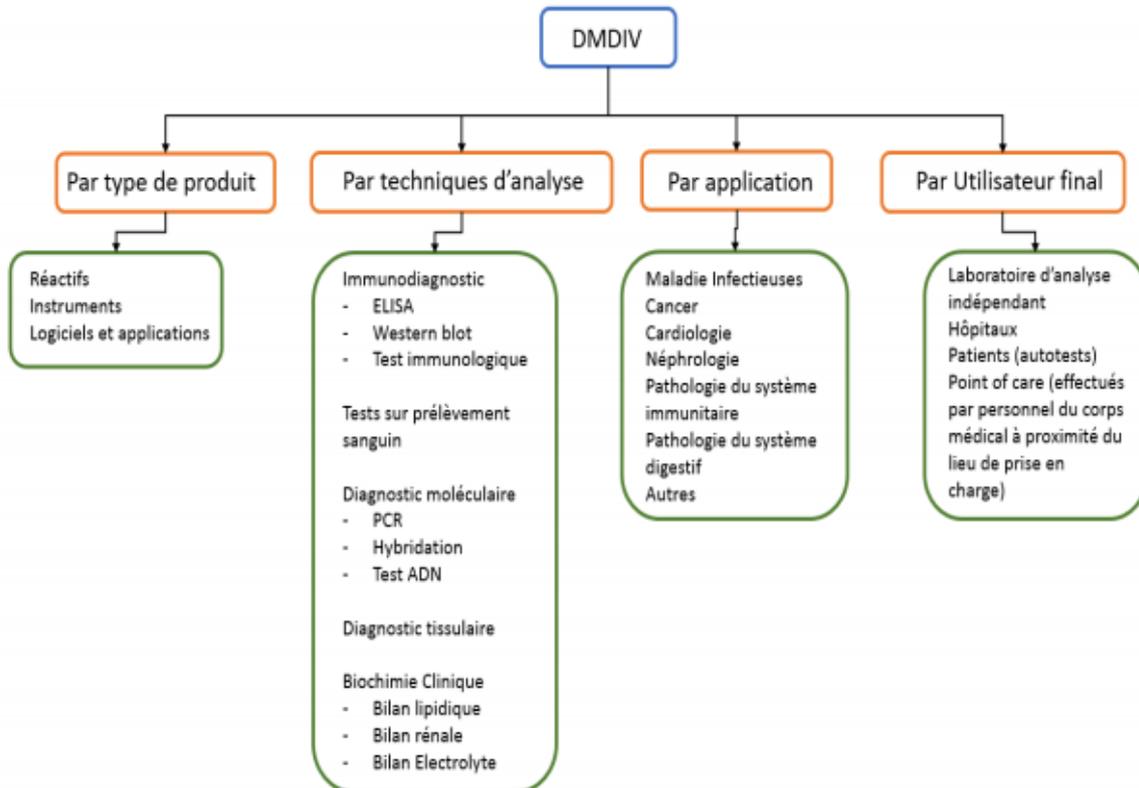


Figure 10 Principe de Classification des Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro*, UFR de pharmacie (41)

Actuellement le secteur du diagnostic *in vitro* (DMDIV) est réglementé par la directive 98/79/CEE.

Sous cette directive, les DMDIV sont classées dans des listes établies selon le risque pour la santé public et l'utilisateur (figure 11). Il n'y pas de règles de classification définies, seuls les dispositifs cités dans les listes A et B nécessitent l'intervention d'un organisme notifié pour leur mise sur le marché européen, les autres sont en auto-certification. La classification est décrite dans l'annexe II de la directive 98/79/CE.

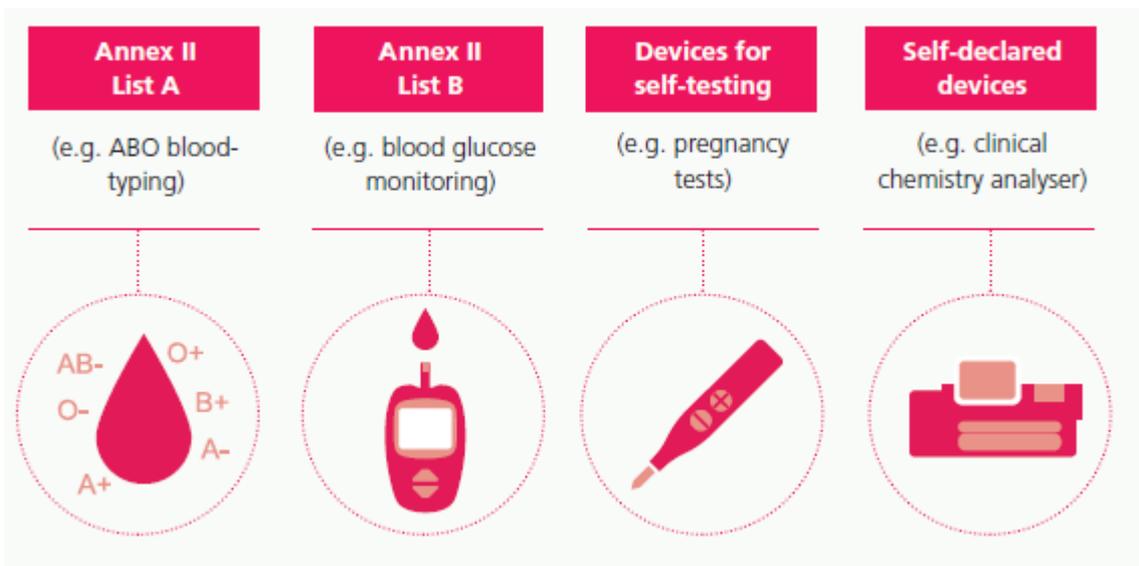


Figure 11 Classification des DMDIV selon la directive, MedTech Europe

Le nouveau règlement répartit les DMDIV en 4 classes selon un nouveau système de classification basé sur deux types de risques :

- Le risque individuel du fait d'un résultat de test erroné.
- Le risque de santé publique.

➔ Classe A (classe le moins à risque) : faible risque pour le patient/ pas de risque de santé publique. Exemple d'instruments ou accessoires comme des solutions tampons, produits de lyse...

➔ Classe B : Risque modéré pour le patient/ pas de risque de santé publique. Tous les DMDIV qui ne rentrent pas dans les autres classes sont classés en B, en plus des produits de contrôles qui n'ont pas de valeur qualitative ou quantitative.

➔ Classe C : Risque élevé pour le patient/ pas de risque ou risque de santé publique modéré. Par exemple des dispositifs de détermination de groupes sanguins afin d'établir une compatibilité immunologique, des marqueurs de diagnostic de cancers, des compagnon diagnostics ou bien des tests de détermination de l'état d'un patient suite à une maladie infectieuse lorsque le

résultat erroné pourrait conduire à une mauvaise prise en charge mettant la vie de celui-ci en péril...

➔ Classe D (classe la plus à risque) : Risque élevé pour le patient/ haut risque de santé publique. Cette classe concerne des produits entre autres destinés à la détection d'agents transmissibles pouvant causer une maladie mettant en danger la vie du patient avec un risque de propagation élevé donc un haut risque de santé publique...

Table 4 Classification des DMDIV selon le règlement

Classe	Caractéristiques	Exemple de catégories de DM	Dégré de risque
Classe A	Risque faible	Produits de lyses, Solutions tampons, Instruments, accessoires,	Faible risque
Classe B	Risque moyen	Autotests (tests de grossesse, mesure du cholestérol, glucose)	
Classe C	Risque élevé	Tests de détermination de groupes sanguins, immuno compatibilité, marqueurs de cancers, compagnon diagnostics, tests génétiques, screening neonatal	
Classe D	Risques très élevé	Tests de VIH, HTLV, Hépatite B,	

C'est au fabricant de déterminer à quelle classe appartient son DMDIV en tenant compte des 7 règles. Pour connaître la classe d'un dispositif, il suffit de balayer sept règles de classification présentées à l'annexe VIII en cascade (figure 12).

1. La première règle s'applique aux produits conçus pour le diagnostic d'agents pathogènes transmissibles dans le sang, les composants sanguins, cellules, tissus, organes ou leurs dérivés, afin d'évaluer si ceux-ci sont appropriés dans le cadre d'une transfusion, d'une transplantation ou à l'administration de cellules engageant le pronostic vital. Tout produit répondant à cette règle appartient à la classe D.

2. Cette règle s'applique aux produits destinés à être utilisés pour la détermination des groupes sanguins ou tissulaires (groupage Rh, HLA...) pour tester la biocompatibilité à des fins de transfusions ou de transplantations. Les produits répondant à cette règle font partie de la classe C.
3. La troisième règle concerne les agents infectieux, le dépistage prénatal, l'évaluation de l'état immunitaire, le diagnostic compagnon, le dépistage, le pronostic, le monitoring ou diagnostic du cancer, l'analyse génétique humaine, le dépistage de troubles congénitaux et la surveillance des traitements médicamenteux. Cette règle place les produits qui y répondent en classe C.
4. La quatrième règle s'applique aux dispositifs d'autodiagnostic à l'exception des tests de grossesse, de fertilité ou de détermination de cholestérol, ainsi que les dispositifs de détection du taux de glucose, érythrocytes, leucocytes ou bactéries dans les urines. Cette règle définit les produits de classe B.
5. La cinquième règle s'applique aux produits à usage général de laboratoire qui n'ont pas de caractéristiques critiques. Cette règle définit les produits de classe A.
6. La sixième règle s'applique à tous les produits qui ne répondent pas aux autres règles. Ils appartiennent à la classe B.
7. La septième et dernière règle est destinée aux produits de contrôles qualitatifs ou quantitatifs sans valeur assignée. Ce sont également des produits qui appartiennent à la classe B.(3)

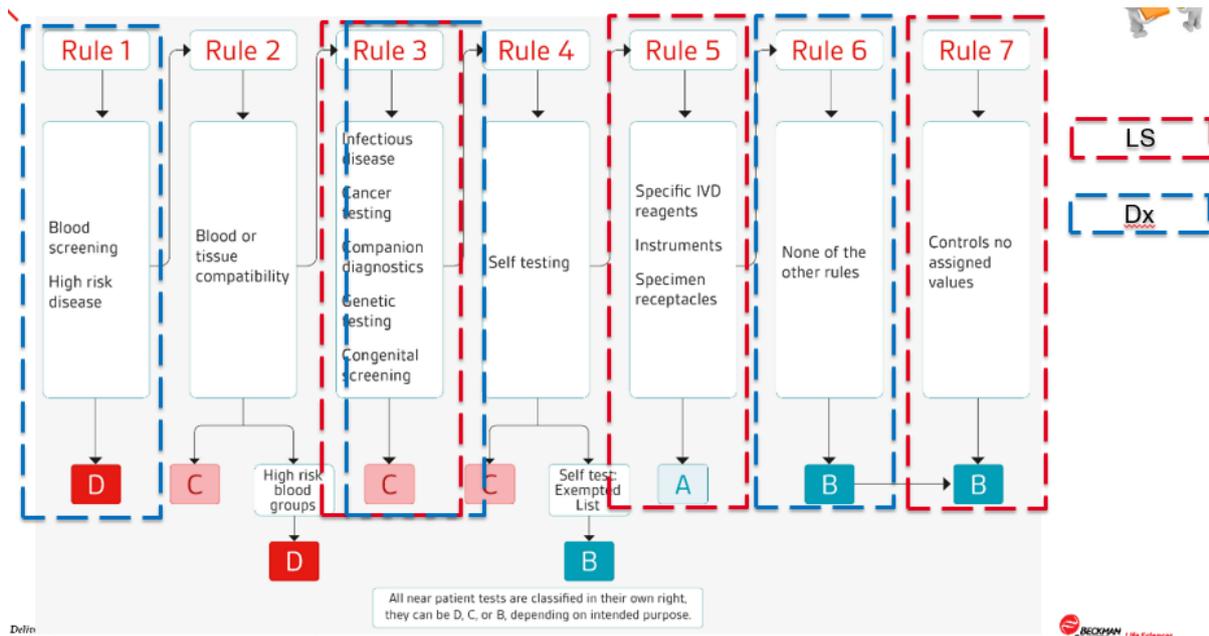


Figure 12 Règles de classification IVDR, Beckman Coulter Immunotech

Lorsque le produit répond à plusieurs règles, la plus stricte doit s'appliquer.

Toutes les classes exceptés la classe A requièrent l'intervention d'un Organisme Notifié pour une évaluation complète du Système de Management de la Qualité et du Dossier Technique. Néanmoins les produits de classe A peuvent être audités lors des audits de site. Il est important de souligner ici que la plupart des produits qui jusqu'à aujourd'hui étaient en auto-certification vont désormais être évalués par un organisme notifié et qu'il va falloir établir l'évidence des performances cliniques. Cela implique qu'il faudra intégrer les exigences du règlement et la classification dans le processus de design (user needs, intended purpose, clinical validation).

Cela nécessite d'établir et de maintenir une procédure de mise sur le marché pour les produits marqué CE.

Quel que soit la classe : A, B, C ou D, tous nos dispositifs doivent être conformes aux exigences de sécurité et de performances.

Pour être conforme aux exigences de sécurité et de performance il faut :

- Suivre les normes harmonisées (ISO 14971...)
- Suivre les procédures qui prennent en compte les exigences du règlement (le GSPR et les articles du règlement)

- Que chaque service lise, comprenne et applique ce qui le concerne.

Les exigences concernant la classification sont décrites dans l'Annexe VIII du règlement. Pour Beckman Coulter Immunotech 90% des produits qui étaient en auto-certification sous la directive passent en classe C, la nouvelle reclassification de ces produits nécessite d'apporter entre autres des preuves de performances cliniques supplémentaires.

V.4.2 La mise en conformité

Tout Dispositif médical à but de commercialisation dans le marché européen doit répondre aux exigences essentielles du règlement en vigueur. En particulier ces dispositifs doivent être conformes aux exigences de sécurité et de performances.

Les exigences réglementaires peuvent parfois varier selon la désignation du dispositif ainsi que sa classification. Le fabricant doit, pour répondre à la réglementation démontrer la conformité de ses produits à travers deux éléments (figure 13) :

1. Un Technical File (dossier technique) solide selon un ou plusieurs référentiels (UE) 2017/746 (UE) 2017/745 21 CFR) et un processus de réalisation des dossiers techniques. Après vérification de ces deux éléments par l'organisme notifié, celui-ci nous remettra le certificat de conformité CE pour un produit.
2. Un QMS (Système de Management de la Qualité) solide selon un ou plusieurs référentiels (ISO 13485/ ISO 9001/ MDSAP...)

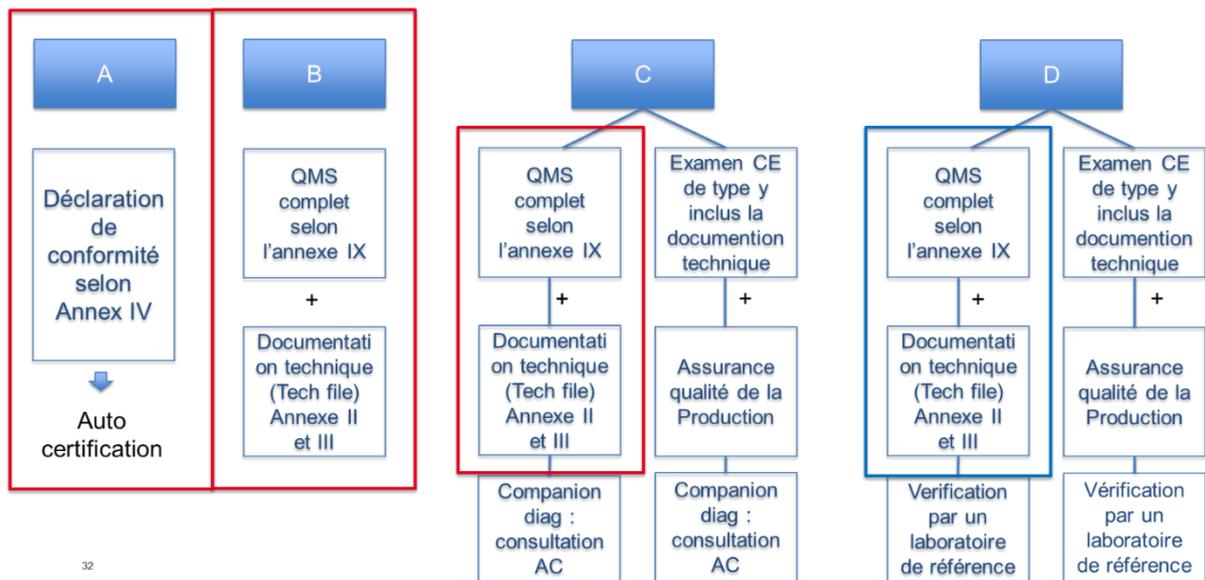


Figure 13 Evaluation de la conformité, Beckman Coulter Immunotech

Le fabricant constitue le dossier technique selon l'annexe I du règlement et fait appel à un Organisme Notifié qui évalue la conformité par un examen complet du dossier technique.

L'Organisme Notifié, rend un rapport final d'audit ainsi qu'un rapport final d'évaluation

de la documentation technique après revue et prend la décision de certification ou non. Lorsque le produit est certifié par l'Organisme Notifié, un certificat est délivré pour une durée maximale de 5 ans. Le fabricant peut alors établir la déclaration de la conformité et apposer le marquage de conformité CE. Dans le cas où la délivrance de la certification est refusée, le refus est communiqué aux autorités.

La conformité du produit continue d'être évaluée durant toute la durée de validité du certificat par le biais d'audits annuels systématiques. L'ON peut également effectuer des audits inopinés des sites fabricants et/ou sous-traitants pour suivre notamment des actions correctives.(3), (42), (43), (44)

V.4.3 Le marquage CE

Le marquage CE est la preuve fournie par le fabricant selon laquelle un produit répond aux exigences légales du règlement européen et peut être commercialisé sur le marché européen.

Après la date de mise en application du nouveau règlement, les certificats actuels auront une date de validité limitée comme décrit dans le règlement. Le marquage CE s'applique dans tout l'espace européen, c'est-à-dire dans tous les pays membres de l'union européenne et en plus en Islande, Norvège, Suisse et Turquie.

Sans ce marquage le produit ne pourra pas être commercialisé dans le marché européen et ce même si celui-ci est déjà commercialisé en dehors de l'union européenne.(45)

V.4.4 L'identification du dispositif

V.4.4.1 Labelling

Le labelling constitue tout ce qui est transmis avec le dispositif pour assurer sa bonne utilisation. Cela peut se présenter sous forme de gravure sur le produit ou sur le flacon, d'étiquette, de code couleur, de notice, d'instruction d'utilisation, de manuel, de quick guide...

La conformité du labelling est réalisée sur l'ensemble de toutes les informations données avec le produit.

Par exemple, pour les produits Beckman Coulter Immunotech liquides : le premier niveau d'information est constitué par la ou les étiquette(s) placée(s) au niveau du flacon, l'étiquette principale contient toutes les informations de sécurité et de traçabilité du produit, la deuxième étiquette contient le reste des informations, le deuxième niveau d'information correspond au packaging, l'IFU (instruction d'utilisation) contient le mode de fonctionnement et les mises en garde et correspond au troisième niveau d'information.

❖ Instruction d'utilisation (IFU)

L'instruction d'utilisation doit contenir le nom commercial ou la dénomination du dispositif ainsi que les indications qui sont nécessaires à l'identification du dispositif par l'utilisateur. Elle doit mentionner le code NANDO de l'Organisme Notifié sous le marquage CE.

Entre autres l'instruction d'utilisation doit mentionner :

- L'indication d'utilisation du produit (défini comme l'Intended purpose dans le règlement) :
 - ce qui est détecté,
 - la fonction (screening, monitoring, diagnostic, aide au diagnostic, pronostic, prédiction, diagnostic compagnon,
 - le contexte d'utilisation (lié à un état physiologique ou pathologique)
 - l'indication « automatique » ou non,
 - l'indication qualitative, semi quantitatif ou quantitatif,
 - le type d'échantillon requis,
 - Le type de population à tester (si applicable),
 - les « intended user », c'est-à-dire l'utilisateur auquel le produit est destiné et qui doit être défini par le fabricant.

Sous la directive la partie ci-dessus correspondait à l'Intended Use, définissant ce pour quoi le produit a été imaginé, regroupant des informations d'une part sur ce qui est détecté et d'autre part sur le but médical d'utilisation.

- Le principe du test,
- Le matériel fourni/ non fourni avec le test requis,
- La procédure d'utilisation,
- Des indications sur des conditions de stockage particulières
- Des mises en gardes
- Un résumé des résultats de performances du produit et bien d'autres choses...

V.4.4.2 Identification par le système UDI

L'UDI est un numéro d'identification unique et non ambigu, il est propre au fabricant et à un produit. C'est un système nouveau qui va permettre d'assurer la traçabilité sur toute la chaîne de commercialisation du produit, depuis la fabrication jusqu'à la distribution aux patients et la surveillance en Post Market. L'UDI est attribué par le fabricant et standardisé selon une structure de codification établie. L'inscription est en clair et en code barre sur le dispositif et/ou l'emballage. Ce numéro UDI associé au produit sera transmis dans une base de données. (46) L'UDI fait partie de la documentation technique du produit et doit être maintenue à jour.

L'objectif étant d'identifier de façon simple les dispositifs pour leur distribution, leur utilisation ainsi que leur identification en cas d'effets indésirables. Cela réduit d'une part les erreurs médicales en permettant un accès rapide à des informations de sécurité pour les « cliniciens ».

❖ Le Basic UDI en pratique (figure 14)

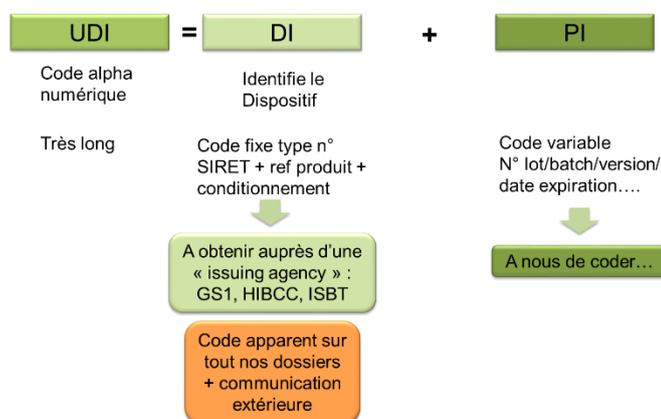


Figure 14 Code UDI, Beckman Coulter Immunotech

Le code UDI est un code alpha numérique unique qui se compose du GS1 qui est un code fixe (le numéro siret de l'entreprise) suivi du code référent du produit puis d'un code variable correspondant au numéro de lot par exemple. Ce code est unique et attribué à un seul produit.

Les codes peuvent être directement générés dans le site suivant :
<https://www.gs1.org/services/gmn-generator>.

❖ Le GS1 (figure 15)

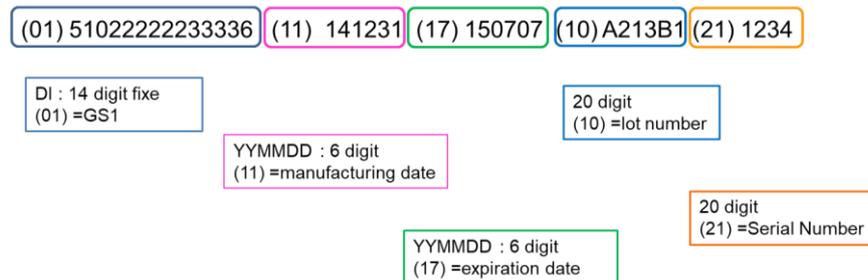


Figure 15 Code GS1, Beckman Coulter

Le GS1 est le code Siret de l'entreprise, c'est un code fixe qui est suivi d'un code à 6 digit correspondant à la date de fabrication, suivi de la date d'expiration et du numéro de lot puis du numéro de série.

V.4.5 La déclaration de conformité

Le fabricant ou son représentant légal établit et conserve une déclaration de conformité UE (DoC) conformément à l'article 17 et à l'annexe IV du règlement. Par ce biais, le fabricant indique et déclare que son produit répond aux exigences spécifiées dans le règlement qui lui sont applicables. Par la signature de ce document, le fabricant assume la responsabilité de la conformité de ses produits à la législation. (28)

La déclaration de conformité doit contenir :

- Le nom et l'adresse professionnel complète du fabricant,
- Le numéro de série,
- Une déclaration de responsabilité,
- Une identification du produit pour en assurer la traçabilité,
- Les coordonnées de l'organisme notifié ayant mené l'évaluation de la conformité,
- La législation et normes harmonisés auxquelles le produit se conforme,
- L'identification du signataire,
- La date de délivrance de la déclaration,

- Toute information supplémentaire complémentaire.

Le fabricant doit tenir à jour en permanence la déclaration de conformité. Ce document doit être tenu à disposition des autorités pendant une durée de 5 ans après la fabrication du dernier produit.(3)

V.4.6 L'évidence clinique : une exigence croissante

Trois piliers définissent l'évidence clinique (figure 16) :

- ❖ La validité scientifique
- ❖ Les performances analytiques
- ❖ Les performances cliniques

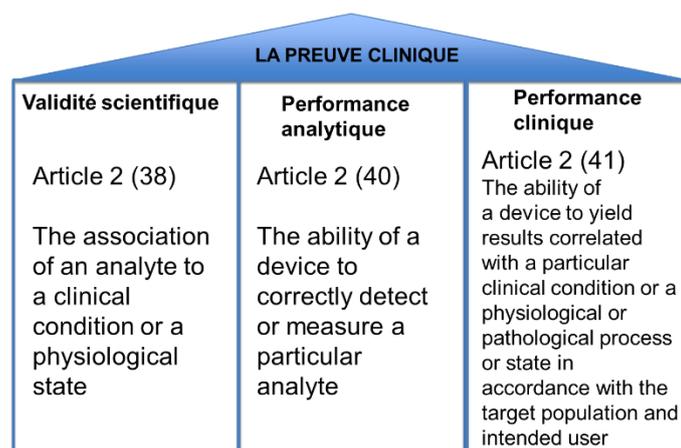


Figure 16 La preuve clinique, Beckman Coulter Immunotech

V.4.6.1 Validité scientifique (annexe XIII)

Selon le règlement, le fabricant doit démontrer la validité scientifique sur la base d'une ou plusieurs combinaisons des sources suivantes :

- Information relevant sur un dispositif mesurant le même analyte (celui d'un concurrent par exemple),
- Consensus d'experts / opinion (association de professionnel ex WHO),
- Données résultant d'une preuve de concept,
- Résultats d'une étude de performances clinique.

❖ Démonstration de la validité scientifique par la littérature scientifique : « Scientific Validity Report (SVR) »

➤ Stratégie/ Plan d'action chez Beckman Coulter Immunotech (figure 17)

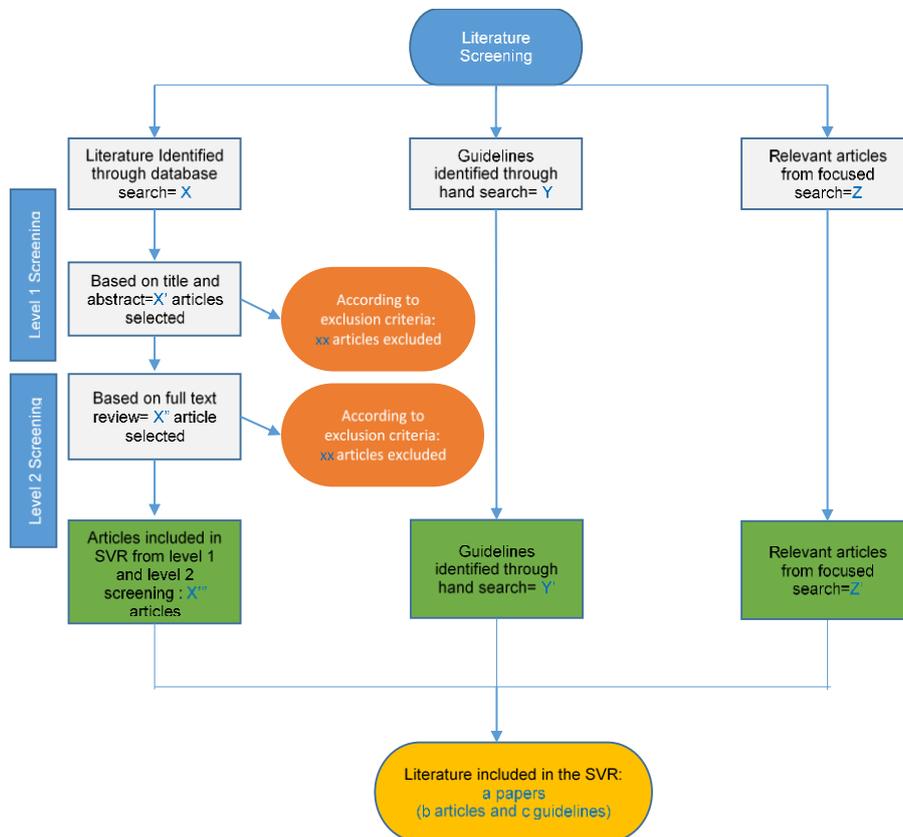


Figure 17 La preuve clinique, Beckman Coulter Immunotech

Chez Beckman Coulter Immunotech, la validation scientifique est basée sur une analyse de la littérature scientifique.

Deux bases de recherche documentaires sont utilisées, choisies selon les mêmes critères que pour les CPR (détaillé dans la prochaine partie). La recherche est basée sur une équation selon la méthode PICO puis une pré-sélection sur le titre et l'abstract et une sélection finale sur l'évaluation de l'article en entier. Une deuxième équation manuelle est parfois nécessaire pour cibler des guidelines scientifiques.

L'objectif du rapport de validité scientifique est de valider scientifiquement le lien de l'antigène (marqueur de notre produit) vis-à-vis de conditions cliniques ciblées par

notre produit afin de confirmer scientifiquement l'intérêt scientifique d'un antigène dans une pathologie précise (exemple du CD4 comme marqueur du VIH).

Après avoir effectué la recherche, s'en suit une discussion sur les différentes pathologies revendiquées et l'antigène en question.

Cette stratégie est établie suite à un consensus entre les différentes personnes de l'équipe. Une base de données a été établie pour l'analyse selon des critères d'évaluation pertinents et un Template a été établi afin d'harmoniser l'écriture des rapports entre les différents membres de l'équipe.

Il est important de noter ici une croissance des exigences réglementaires (figure 18) :

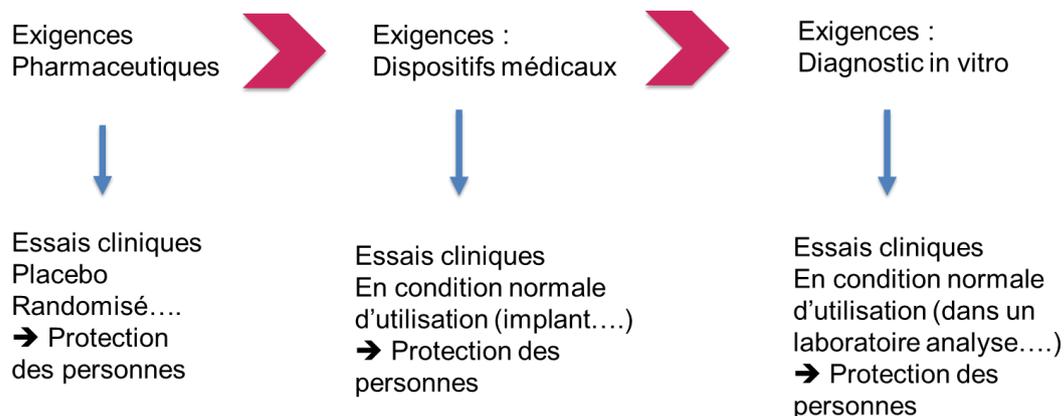


Figure 18 Croissance des exigences réglementaires, Beckman Coulter Immunotech

V.4.6.2 Performances cliniques (annexe XIII)

D'après l'annexe XIII du règlement, le fabricant doit démontrer les performances cliniques du dispositif au regard de tous les paramètres cliniques visés à l'annexe I comme :

- la sensibilité diagnostique,
- la spécificité diagnostique,
- la valeur prédictive positive et négative,
- le rapport de vraisemblance,
- les valeurs attendues dans les populations normales et touchées... (Sauf paramètre non applicables).

Les performances cliniques du dispositif sont démontrées sur la base d'une ou plusieurs des sources suivantes :

- Études de performances cliniques,
- Littérature scientifique (ayant fait l'objet d'un examen par les pairs (peer review)),
- Expérience acquise grâce aux tests de diagnostic de routine et ayant fait l'objet d'une publication.
- Expériences publiées obtenues en routine sur le dispositif.

❖ Démonstration des performances cliniques par la littérature scientifique : «Clinical Performance Report (CPR)»

L'objectif de l'évaluation clinique et la validation des critères de performances du produit. En d'autres termes, il s'agit là de valider l'utilisation du produit vis-à-vis des pathologies d'intérêt.

Pour valider les performances cliniques des produits Beckman Coulter Immunotech, il a été décidé d'utiliser la méthode de validation par la littérature scientifique car les produits IVD-CE qui passeront sous la directive en 2022 sont tous des produits déjà commercialisés sur le marché depuis plus de 20 ans pour la plupart. Ce sont par conséquent des produits bien connus, dont l'efficacité et l'intérêt d'utilisation a fait ses preuves et pour lesquels on retrouve de nombreux articles scientifiques d'essais cliniques. Evidement cela n'exclut pas de lancer des essais cliniques pour des nouveaux produits ou pour des produits plus complexes comme des panels par exemple, c'est le cas dans d'autres sociétés Beckman Coulter dans le monde.

➤ Stratégie/ Plan d'action chez Beckman Coulter Immunotech :

1. Formation de l'équipe sur un mois, formation à l'utilisation des bases de données, moteurs de recherche bibliographique (PubMed, M-Library), création de comptes et achat des outils nécessaires,
2. Choix du moteur de recherche et de la base de données les plus pertinents et facilement exploitables après plusieurs essais sur différents outils,
3. Établissement d'une méthode de travail : Méthode PICO, Equation PubMed, choix des filtres...
4. Établissement de l'équation sur la base de la méthode PICO pour une spécificité,
5. Construction d'une matrice de sélection des articles sur la base des critères scientifiques de la HAS et de la check liste de la STRAD,
6. Extraction des résultats pour une centaine d'article,
7. Pré-sélection des articles sur la base du titre et de l'abstract,
8. Achat et la lecture des articles,
9. Évaluation de la puissance des articles grâce à notre matrice,
10. Rédaction du Rapport d'Évaluation des performances PER.

➤ **Exemple de la Méthode PICO (figure 19) :**

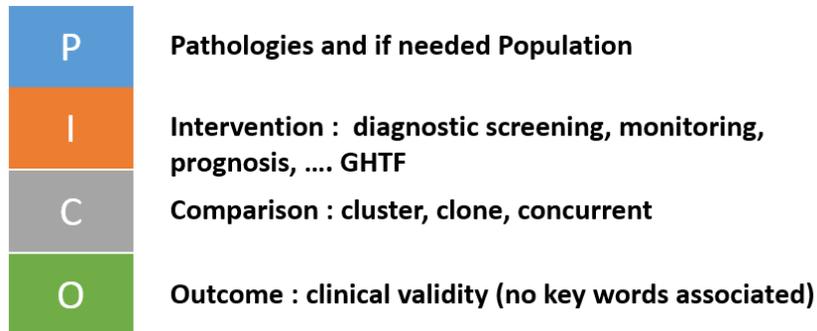


Figure 19 Méthode PICO pour CPR, Beckman Coulter Immunotech

La méthode de l'équation de recherche scientifique selon la méthode PICO se compose de la façon suivante :

- Une première ¹équation pour le P qui représente les Pathologies et la population.
- Une deuxième équation pour le I qui regroupe le type d'intervention ou de fonction (diagnostique, pronostic, monitoring...)
- Une troisième équation pour le C, le Clone, le concurrent ou encore le cluster.
- Puis une dernière équation pour la clinical validity, pour cibler la recherche sur la cytométrie en flux par exemple.

Pour chacune des quatre équations il faut introduire des termes « MeSH » dès qu'ils existent et des termes « all field » pour avoir le plus d'articles selon les éléments recherchés.

1

¹ On entend par équation ici un enchaînement d'un ensemble de termes scientifiques définis (MeSH/ All field) reliés par des opérateurs booléens (AND/OR) pour indexer et interroger une base de donnée.

➤ **Exemple d'une équation de recherche sur la base de la méthode PICO le marqueur CD10 (figure 20) :**

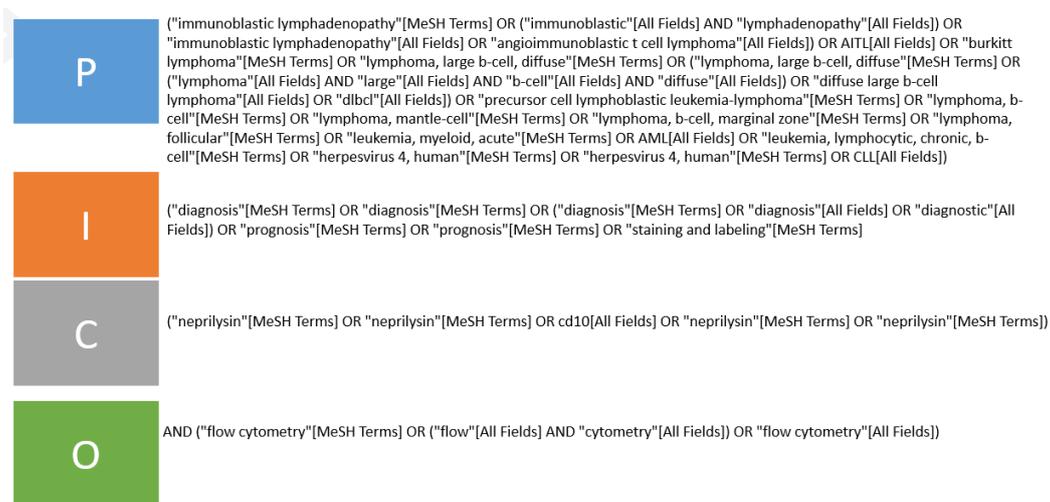


Figure 20 Exemple de PICO pour le CD10, IVDR Beckman Coulter Immunotech

Ces 4 petites équations sont ensuite regroupées en une seule équation reliée par le terme « AND » (opérateur booléen) entre chaque équation.

L'équation finale de recherche sur pubmed du CD10 est la suivante :

("immunoblastic lymphadenopathy"[MeSH Terms] OR ("immunoblastic"[All Fields] AND "lymphadenopathy"[All Fields]) OR "immunoblastic lymphadenopathy"[All Fields] OR "angioimmunoblastic t cell lymphoma"[All Fields]) OR AITL[All Fields] OR "burkitt lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma, large b-cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma, large b-cell, diffuse"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "large"[All Fields] AND "b-cell"[All Fields] AND "diffuse"[All Fields]) OR "diffuse large b-cell lymphoma"[All Fields] OR "dlbcl"[All Fields]) OR "precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma"[MeSH Terms] OR "lymphoma, b-cell"[MeSH Terms] OR "lymphoma, mantle-cell"[MeSH Terms] OR "lymphoma, b-cell, marginal zone"[MeSH Terms] OR "lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR "leukemia, myeloid, acute"[MeSH Terms] OR AML[All Fields] OR "leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms] OR "herpesvirus 4, human"[MeSH Terms] OR "herpesvirus 4, human"[MeSH Terms] OR CLL[All Fields]) AND ("neprilysin"[MeSH Terms] OR "neprilysin"[MeSH Terms] OR cd10[All Fields] OR "neprilysin"[MeSH Terms] OR "neprilysin"[MeSH Terms]) AND ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) OR "prognosis"[MeSH

Terms] OR "prognosis"[MeSH Terms] OR "staining and labeling"[MeSH Terms] AND ("flow cytometry"[MeSH Terms] OR ("flow"[All Fields] AND "cytometry"[All Fields]) OR "flow cytometry"[All Fields]) AND CD10[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND "2009/08/09"[PDat] : "2019/08/06"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

Plusieurs essais d'équations sont réalisés pour arriver une équation finale avec des résultats satisfaisants (selon une matrice d'évaluation au préalable créée) et pertinents aussi bien en qualité qu'en quantité. Une extraction sur Excel est ensuite effectuée.

S'en suit un classement des articles afin de séparer les articles par pathologies, et effectuer une pré-sélection sur la base des titres et des abstracts.

Une fois la pré-sélection réalisée, commence l'analyse des articles et l'évaluation de la puissance de l'article (figure 21).

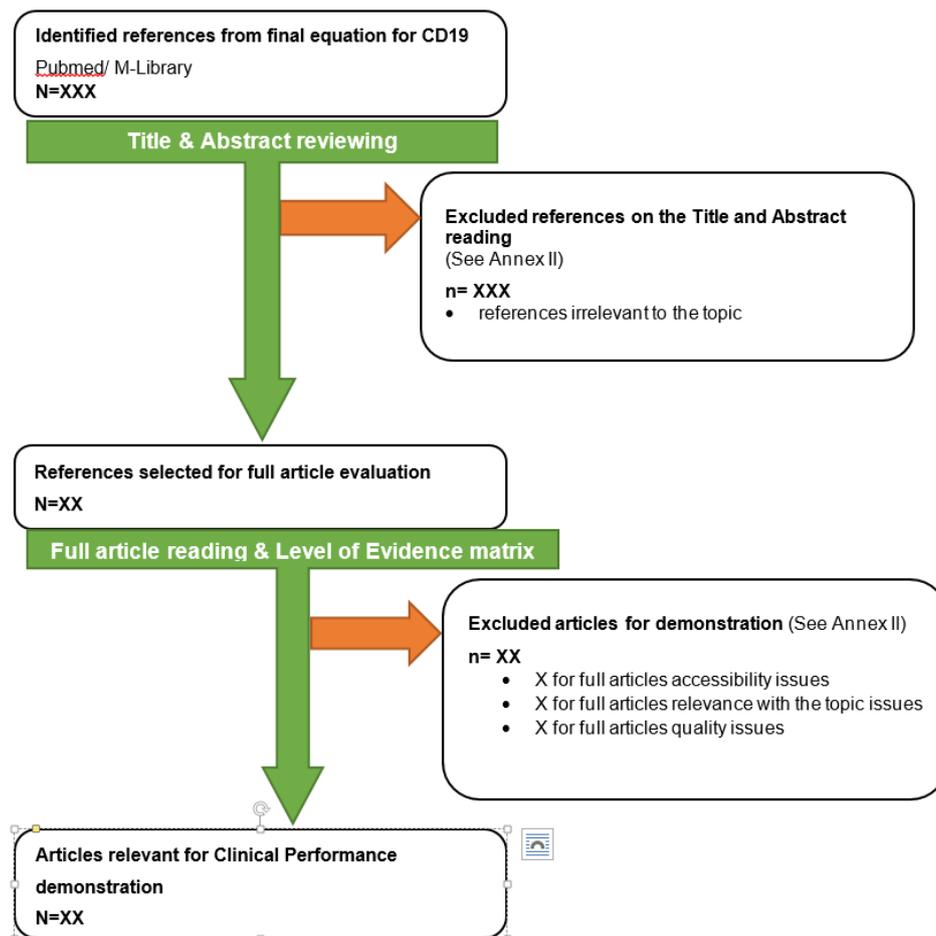


Figure 21 CPR Flow Chart, Beckman Coulter Immunotech

Une fois l'analyse d'article effectuée, le rapport de performances cliniques est complété par une discussion sur les différentes pathologies retrouvées dans les

articles et l'application clinique du produit sur celles-ci. En plus de l'analyse d'article, il existe une section dans le rapport de performances cliniques réservé à l'état de l'art (state of the art). Cette section décrit et compare les techniques de diagnostic, monitoring et pronostic existantes et utilisées couramment dans les pathologies recherchées.

Le CPR (Rapport de Performances Cliniques) prend fin avec une conclusion sur les différentes pathologies retrouvées et pour lesquels est revendiquée l'utilisation du produit en question.

Il est important de noter ici la difficulté pour le fabricant en terme de ressources humaines et financières pour la mise en place et formation d'une équipe qualifiée pour mener à bien l'évaluation des performances cliniques.

V.4.6.3 Performances analytiques (annexe XIII): Analytical Performances Report (APR)

Selon le règlement, le fabricant doit démontrer les performances analytiques de ses produits. Les tests de performances analytiques comprennent :

- Des tests d'exactitude de mesure :
 - Justesse de mesure,
 - Précision (répétabilité, reproductibilité), exactitude
- Des tests de sensibilité analytique
- Des tests de spécificité analytique
- Des tests de stabilités flacon fermé/ flacon ouvert
- Des tests de stabilité en condition drastiques (stockage, transport
- Des tests d'interférences

Les tests de performances sont réalisés selon plusieurs textes, des guidelines (EP05 A3 : Evaluation of precision of quantitative measurement procedures, EP06 : Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures,...), des normes ISO et le règlement IVDR.

Les performances doivent être maintenues sur toute la durée de vie du dispositif. Pour la réalisation des performances analytiques une équipe de remédiation en R&D a été créé pour remédier et harmoniser les études de performances analytiques car

parfois pour des produits très vieux sur le marché, les rapports d'études de performances existant sont en format papier, d'autres produits ont subi des changements de tests ou de critères d'analyse au cours de leur vie, il faut donc en plus de répondre aux critères réglementaires, harmoniser les données existantes.

V.4.7 II.4. Post Market Surveillance (PMS) (surveillance après commercialisation)

La PMS et la vigilance sont des éléments basiques de la réglementation (Directive ou Règlement) qui doivent être appliquées.

D'après l'Article 2 (63) PMS :

« Surveillance après commercialisation »,

*« L'ensemble des activités réalisées par les **fabricants**, en collaboration avec d'autres opérateurs économiques, **pour élaborer et tenir à jour une procédure systématique de collecte proactive de données** sur les dispositifs qu'ils mettent sur le marché, mettent à disposition sur le marché ou mettent 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** »*

D'après l'Article 2 (64) Market Surveillance :

« Surveillance du marché »,

« L'ensemble des activités réalisées et des mesures prises par les pouvoirs publics pour vérifier et garantir que les dispositifs sont conformes aux exigences de la législation d'harmonisation de l'Union applicable et ne compromettent pas la santé, la sécurité ni tout autre aspect de la protection de l'intérêt public » (3)

On retrouve deux acteurs ici, les fabricants, et l'ANSM. Ceci a pour but de permettre d'Élaborer et tenir à jour une procédure systématique de collecte proactive de données sur les dispositifs qu'ils mettent sur le marché, mettent à disposition sur le marché ou mettent 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. Si un incident survient et qu'un lien est établi avec le dispositif en question, il doit être signalé avec un délai de 2 à 15 jours en fonction de la gravité du problème. Pour assurer la réactivité lors de la survenu d'un « serious incident » La nouvelle réglementation met l'accent sur la mise en place d'une procédure et une chaîne de responsabilité et anticiper le problème grâce à la PMS.

Le rapport de Post Market Surveillance (PMS) recense :

- Les réclamations clients
- Les effets indésirables constatées durant la période de revue
- Les actions correctives
- Les actions préventives

Le rapport de PMS doit être mis à jour chaque année.

V.4.8 Le PSUR (Periodic Safety Update Report)

Le PSUR, Periodic Safety Update Report ou Rapport périodique actualisé de sécurité est un rapport que les fabricants de dispositifs de diagnostic *in vitro* de classe C et de classe D doivent préparer pour chaque dispositif et, le cas échéant, pour chaque catégorie ou groupe d'appareils. Il doit résumer les résultats et les conclusions des analyses de données de surveillance après la mise sur le marché collectées à la suite du plan de surveillance suite à la commercialisation du produit et contenir une justification et une description de toutes les mesures préventives et correctives prises.

D'après le règlement, le PSUR doit contenir pendant toute la durée de vie du dispositif :

- 1) les conclusions concernant le rapport bénéfice / risque ;
- 2) les principales conclusions du PMPF (Post Market Performances Follow Up) c'est-à-dire le suivi de performances après commercialisation.
- 3) le volume et une estimation de la taille des ventes du dispositif et les caractéristiques de la population qui l'utilise à l'aide de l'appareil et, si possible, la fréquence d'utilisation de l'appareil. Le PSUR doit être mis à jour une fois par an.

Le PSUR doit être mis à disposition dans la data base Eudamed lorsque celle-ci sera disponible.

V.4.9 EUDAMED (vigilance, rapport déclaration d'effets indésirables) disponible en 2022

Eudamed est un projet de base de données européenne nouveau sur les DM (Dispositifs Médicaux) et DM DIV (Dispositifs Médicaux de Diagnostic *In Vitro*). La mise en place de cette base de données est liée à ce qui jusque-là apparaissait comme la principale lacune du système législatif Européen actuel, le manque de transparence et de traçabilité.

Cette base de données devra intégrer différents modules du dossier technique comme le numéro d'identification unique UDI, ce qui permet de tracer les dispositifs médicaux et d'augmenter de manière considérable la sécurité des produits après leur

commercialisation, les certificats, investigations cliniques ainsi que des éléments de post market surveillance comme le PSUR (Periodic Safety Update Report).

Cette base a pour objectif de :

- Permettre au public d'être correctement informé :
 - Des dispositifs sur le marché,
 - Des certificats correspondants délivrés par les organismes notifiés,
 - Des opérateurs économiques concernés,
 - Des investigateurs cliniques,
- Permettre l'identification unique des dispositifs médicaux et DIV dans le marché intérieur et faciliter leur traçabilité par le biais du numéro d'identification unique UDI,
- Permettre aux promoteurs d'essais cliniques de se conformer à leurs obligations en matière d'investigations cliniques,
- Permettre aux fabricants de se conformer à leurs obligations en matière de vigilance
- Être un outil pour les AC et la commission permettant de s'acquitter des tâches que leur impose le règlement et renforcer leurs coopérations.

Pour les dispositifs de haut risque, le fabricant doit rendre public un résumé des données de sécurité et de performances du produit ainsi que des données cliniques.

Eudamed est un outil unique dont le but est de rationaliser et faciliter la circulation des informations entre les opérateurs économiques, les organismes notifiés ou les sponsors et les États membres, les États membres entre eux et avec la Commission ainsi que les distributeurs et les utilisateurs.

La base de données électroniques devrait permettre aux fabricants de signaler les incidents graves et autres événements à signaler et de soutenir la coordination de leur évaluation par les autorités compétentes car la base de donnée de surveillance du marché devrait être un outil d'échange d'informations entre les autorités compétentes.

Les travaux sur ces outils ont démarré en 2001 et continuent encore à ce jour, certains sujets sont encore en discussion, de ce fait la base de données Eudamed ne sera effective que lors de la date de mise en application du règlement sur les dispositifs

médicaux de diagnostic *in vitro* en mai 2022 pour les DIV et les DM de façon conjointe.(47)

V.4.10 Le dossier technique (Technical File) en résumé

Le dossier technique est composé de tous les éléments cités précédemment, c'est-à-dire :

- D'une description du produit ainsi que des spécifications (Fonction de produit, UDI...)
- Des labels (packaging primaire et secondaire)
- De l'IFU (Instructions For Use) c'est-à-dire la notice d'utilisation
- D'un rapport de performances analytique (APR), et un rapport de stabilité (en condition d'utilisation (flacon ouvert) flacon fermé (à péremption) et en condition de transport (conditions drastiques))
- D'un rapport des performances cliniques (CPR)
- D'un rapport de validation scientifique (SVR)
- D'un rapport de surveillance après commercialisation (PMS)
- D'une déclaration de conformité

Mais aussi des éléments suivants :

- Un rapport de Désign (Le design constitue les éléments de conception permettant de comprendre toutes les étapes de conception du dispositif avec une description des éléments essentiels composant le produit)
- Les éléments du manufacturing (fabrication), ce sont toutes les informations permettant de comprendre les procédés de fabrication comme la production, l'assemblage, les essais sur le produit fini et le conditionnement du dispositif fini, ainsi que les informations nécessaires à l'identification de tous les sites y compris ceux des fournisseurs et des sous-traitants, où ont lieu les activités de fabrication. En effet il est nécessaire d'avoir ces informations à présenter lors d'un audit système.
- Des rapports et plans d'évaluation du risque
- D'un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances pour les produits de classe C et D.

VI. Conclusion/ Discussion

Dans le contexte actuel de pandémie mondiale de COVID-19, le DMDIV est mis en lumière, on comprend l'importance qu'ils ont dans le système de santé et leur rôle essentiel dans le dépistage de maladies comme le Coronavirus nécessitant des outils de diagnostics performants, fiables, rapides et sûrs. Et la nécessité de leur encadrement par un règlement strict et harmonisé sur l'ensemble du territoire Européen. Car le DMDIV n'est pas un produit anodin, il est le point initial du processus de prise en charge d'un patient pour une grande variété de maladies (hématologiques, virologiques, immunologiques...) En clair sans diagnostic, il ne peut pas y avoir de prise en charge ni de suivi.

Depuis 1998, les exigences réglementaires concernant les DMDIV sont régies par la Directive Européenne 98/79/CEE. Elle est issue d'une harmonisation européenne qui combine plusieurs directives sur les dispositifs médicaux implantables actifs, les dispositifs médicaux, ainsi que les DMDIV. Cette directive a été créée par les législateurs pour coordonner et harmoniser les activités dans l'Union Européenne. En France, ces directives ont été transposées dans le Code de la santé publique aux articles L. 5211-1, ainsi que R. 5211-1. L'impulsion de ces scandales sanitaires (pacemakers, prothèses de hanche, stents, valves, prothèses mammaires...) associés à une réflexion sur un nouveau cadre réglementaire plus strict a abouti en 2017 sur la sortie du nouveau règlement IVDR 2017/746/EU. Cette nouvelle réglementation apporte des exigences importantes visant à renforcer la sécurité du produit à la suite de ces nombreux scandales sanitaires qui ont remis en cause l'ancienne directive et le processus d'auto-certification des DMDIV.

De ce fait les Industries des dispositifs médicaux sont confrontées aujourd'hui à de grands changements législatifs et réglementaires. Il en résulte un changement environnemental majeur pour les industries du DMDIV qui impose aux entreprises une réorganisation et la mise en place de ressources humaines et financières supplémentaires pour répondre aux nouvelles exigences réglementaires et légales qui seront applicables avec le nouveau règlement.

Avec l'entrée en vigueur du règlement IVDR (2017/746) visant à unifier l'ensemble des acteurs du dispositif médical sous un règlement unique, qui remplace la directive

IVD (98/79 / CE) le 25 mai 2017, les fabricants de dispositifs de diagnostic in vitro souhaitant continuer à commercialiser leurs produits sur le marché européen ont une période de transition de 5 ans pour mettre à jour leur documentation technique et leurs processus afin de répondre aux nouvelles exigences. Le coût de ce changement réglementaire s'estime à plus de 5,2 milliards d'euros sur une période de transition de 5 ans pour l'ensemble de l'industrie européenne.

Le renforcement des exigences réglementaires au sein de l'industrie des DM-DIV se rapprochent de plus en plus de celles de l'industrie pharmaceutique. L'apparition notamment du PRRC pourrait être assimilé au pharmacien responsable dans une industrie pharmaceutique et la Post Market Surveillance à la pharmacovigilance.

Ces nouvelles exigences affectent tous les dispositifs médicaux actuellement commercialisés sur le marché européen. Cela oblige la plupart des fabricants à revoir toute la documentation technique et tout leur système de qualité pour l'ensemble des dispositifs qu'ils commercialisent actuellement. Il y a là un renforcement des exigences de sécurité et de performances des produits. Les fabricants de dispositifs médicaux doivent générer des données cliniques et des preuves de performance supplémentaires pour les dispositifs actuellement sur le marché afin de pouvoir satisfaire aux exigences établis par la réglementation.

Le changement le plus critique est la révision complète du système de classification sous la forme d'une matrice de classification des risques basée sur des règles spécifiques remplaçant l'approche précédente basée sur des listes. Par rapport à la situation actuelle, cela signifie que la grande majorité des produits devront être évalués par les ON. Sous l'ancienne directive, le fabricant pouvaient auto-certifier la plupart de leurs produits mais avec la nouvelle réglementation, environ 90% de fabricants auront besoin d'un ON.

Mais son impact n'est pas purement réglementaire, il est également financier car la conformité nécessite des ressources supplémentaires, et des professionnels compétents, et qualifiés ce qui se traduit par une tension sur le marché des emplois et une difficulté à recruter.

La conformité est un enjeu commercial majeur car ceux qui tardent à entamer le processus de remédiation à la conformité risquent de voir leurs produits retirés du marché une fois la période de transition est terminée. Inversement, les fabricants qui auront anticipé ce changement auront accès à une plus grande part de marché. Les entreprises qui auront adopté tôt l'IVDR dépasseront leurs concurrents et atteindront la conformité réglementaire. Il est important de noter que les organismes notifiés sont aussi impactés par une augmentation de leur quantité de travail à cause du nombre très élevé de marquages CE à accorder aux industriels. De plus, leur nombre diminuant suite à une volonté européenne, il est certain que leur charge de travail va considérablement augmenter avec la pression des industriels cherchant à obtenir leur marquage le plus rapidement possible.

Dans le contexte sanitaire actuel, la Commission Européenne a toutefois autorisé des adaptations aux exigences du nouveau règlement en publiant un guide reprenant les définitions des DM, DMDIV et DMIA, le processus de conformité et détaillant les exigences essentielles pour la commercialisation de ces dispositifs. Dans un cadre d'état d'urgence sanitaire, une procédure dérogatoire a été établie pour la mise sur le marché de ces Dispositifs n'ayant pas le marquage CE. Cependant les fabricants doivent faire valider les performances de leur produit au CNR (Centre National de Référence) pour garantir leur efficacité et assurer la sécurité des patients et des utilisateurs.(48)

Le nouveau règlement s'inscrit dans l'histoire des Dispositifs Médicaux. Dix-neuf ans séparent la Directive 98/79/CE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et le Règlement IVDR 2017/746/EU. Cette réglementation est un bouleversement dans le monde du DMDIV. Avoir l'occasion de connaître ce changement avec toutes les transitions que cela implique et participer à son implémentation au sein d'une entreprise internationale est une grande opportunité, unique dans une carrière professionnelle. La participation au projet IVDR m'a apporté une expérience nouvelle et des connaissances variées sur la nouvelle réglementation, l'interprétation et son application avec la mise en place d'une nouvelle stratégie, la création d'une équipe Assurance Qualité de remédiation pour le projet IVDR. Cela m'a également permis de faire un lien avec mon cursus pharmaceutique et mon master d'affaires technico-réglementaires, de faire un comparatif entre les textes réglementaires qui régissent les médicaments et les DMDIV et de comprendre

les nouvelles exigences ressemblantes à celles de l'industrie pharmaceutique comme la nécessité d'avoir un PRRC.

Au final, le règlement va demander aux industriels une modification importante de leur façon de travailler et d'envisager le marché. La réussite de l'implémentation du nouveau règlement dépendra en grande partie de la façon dont les industriels géreront la transition et de la capacité des instances à maintenir la rigueur demandée par ces nouvelles directives.

VII. Références

1. Qu'est ce qu'un dispositif médical ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (available at [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/(offset)/0)).
2. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (available at [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/D](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/D)).
3. *Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.)* (2017; <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/fra>), vol. 117.
4. Netgen, Les anticorps monoclonaux : outil diagnostique en hématologie. *Rev. Médicale Suisse*, (available at <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2478/23779>).
5. M.-C. Ray, Cytométrie en flux. *Futura*, (available at <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-cytometrie-flux-15967/>).
6. Accueil Plateau technique de cytométrie en flux, (available at <https://www.univ-reims.fr/cytometrie/plateau-technique-de-cytometrie-en-flux/urcacyt-plateau-technique-de-cytometrie-en-flux,17140,31442.html>).
7. Dispositifs médicaux, un marché en expansion sous surveillance, (available at <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/dispositifs-medicaux-marche-en-expansion-sous-surveillance>).
8. 5262a29cd3b13aa91d45a2993775f62fdb1ea5d.pdf, (available at <http://medtechinfrance.fr/uploads/media/default/0001/01/5262a29cd3b13aa91d45a2993775f62fdb1ea5d.pdf>).
9. R. and Markets, Global In-Vitro Diagnostics/IVD Market Report 2019: Market is Expected to Grow at a CAGR of 5.7% from 2018 to Reach \$87.21 Billion, (available at <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-in-vitro-diagnosticsivd-market-report-2019-market-is-expected-to-grow-at-a-cagr-of-5-7-from-2018-to-reach-87-21-billion-300795006.html>).
10. P. Pérot, Diagnostiquer les maladies infectieuses à l'ère de la génomique, 18.
11. livre-blanc-sidiv-2017.pdf, (available at https://www.roche-diagnostics.fr/content/dam/diagnostics_france/fr_FR/medias/PDF/livre-blanc-sidiv-2017.pdf).
12. organisme notifié marchés publics définition, (available at <http://www.marche-public.fr/Marches-publics/Definitions/Entrees/Organisme-notifie.htm>).

13. *Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro* (1998; <http://data.europa.eu/eli/dir/1998/79/oj/fra>), vol. OJ L.
14. The EU IVD Directive (98/79 EC) - a user's point of view, (available at <https://acutecaretesting.org/en/articles/the-eu-ivd-directive-9879-ec--a-users-point-o>).
15. « Implant Files » : un scandale sanitaire mondial sur les implants médicaux. *Le Monde.fr* (2018), (available at https://www.lemonde.fr/implant-files/article/2018/11/25/le-manque-de-controle-des-dispositifs-medicaux-met-en-peril-la-securite-de-millions-de-patients_5388424_5385406.html).
16. « Implants Files » : les 10 implants qui ont causé le plus d'incidents aux Etats-Unis. *Le Monde.fr* (2018), (available at https://www.lemonde.fr/implant-files/article/2018/11/25/implants-files-les-10-implants-qui-ont-cause-le-plus-d-incidents-aux-etats-unis_5388419_5385406.html).
17. Ouverture d'une information judiciaire sur les prothèses mammaires PIP. *Le Monde.fr* (2011), (available at https://www.lemonde.fr/societe/article/2011/11/25/ouverture-d-une-information-judiciaire-sur-les-protheses-mammaires-pip_1609355_3224.html).
18. Prothèses mammaires PIP : chronologie d'un scandale. *Le Monde.fr* (2012), (available at https://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/18/les-grandes-dates-du-scandale-des-implants-pip_1625045_3224.html).
19. Affaire PIP : "La Cour de Cassation ouvre la voie à l'indemnisation de 400.000 victimes." *L'Obs*, (available at <https://www.nouvelobs.com/sante/20181010.OBS3763/affaire-pip-la-cour-de-cassation-ouvre-la-voie-a-l-indemnisation-de-400-000-victimes.html>).
20. L. P. magazine, Les dates de l'affaire des prothèses mammaires défectueuses PIP. *Le Point* (2017), (available at https://www.lepoint.fr/societe/les-dates-de-l-affaire-des-protheses-mammaires-defectueuses-pip-20-01-2017-2098819_23.php).
21. 9fe0d851a80640ebc674ddcb04b82292.pdf, (available at https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/9fe0d851a80640ebc674ddcb04b82292.pdf).
22. P. R. T. 25 novembre 2018 à 20h07, « Implant Files » : des failles dans la certification des dispositifs médicaux implantés ? *leparisien.fr* (2018), (available at <https://www.leparisien.fr/societe/sante/implant-files-des-failles-dans-la-certification-des-dispositifs-medicaux-implantes-25-11-2018-7953306.php>).
23. N. Devillier, Scandale « Implant files » : un nouveau règlement européen trop conciliant avec les industriels. *The Conversation*, (available at <http://theconversation.com/scandale-implant-files-un-nouveau-reglement-europeen-trop-conciliant-avec-les-industriels-107734>).

24. EUDAMED repoussée de 2 ans, mais pas le RDM ! – DM Experts, Réseau de consultants pour les dispositifs médicaux, (available at <https://www.dm-experts.fr/2019/10/eudamed-repousee-de-2-ans-mais-pas-le-rdm/>).
25. Isocèle Médical. *Isocè Méd.*, (available at <https://isocele-medical.com>).
26. Isocèle Médical. *Isocè Méd.*, (available at <https://isocele-medical.com>).
27. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M, Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...). *Ministère Solidar. Santé* (2020), (available at <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>).
28. Documentation technique et déclaration de conformité. *Eur. Est À Vous - Entrep.*, (available at https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/compliance/technical-documentation-conformity/index_fr.htm).
29. DocsRoom - Commission Européenne, (available at <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/36166?locale=fr>).
30. Définitions [Le Marquage CE des dispositifs médicaux], (available at http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/2_1_Definitions.html).
31. Définition de organisme notifiée, (available at <http://www.enclair.net/Energie/organisme-notifie.htm>).
32. Dispositifs Médicaux | Quel est le rôle d'un organisme notifié ? | BSI, (available at <https://www.bsigroup.com/fr-FR/Dispositifs-Medicaux/Nos-services/Quel-est-le-role-dun-organisme-notifie-/>).
33. F. Roy, Les organismes notifiés et les dispositifs médicaux : du constat aux perspectives. *Pharm. Hosp.* **44**, 132–137 (2009).
34. Organismes notifiés. *AFMPS* (2017), (available at https://www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/informations_fabricants/organismes_notifies).
35. Acteurs de l'évaluation de conformité [Le Marquage CE des dispositifs médicaux], (available at http://pharmacie.univ-lille.fr/coursenligne/marquagece/co/5_4_Acteurs.html).
36. organismes-notifies.pdf, (available at <https://www.bsigroup.com/globalassets/meddev/localfiles/fr-fr/ressources/organismes-notifies.pdf>).
37. 2-405CPR-FR.pdf, (available at <https://economie.fgov.be/sites/default/files/Files/Publications/files/Belac-FR/2-405CPR-FR.pdf>).
38. natalie, Organismes notifiés : kesaco. *snitem.fr* (2019), (available at <https://www.snitem.fr/le-snitem-en-action/les-publications/organismes-notifies-kesaco>).

39. Dispositifs Médicaux | Quel est le rôle d'un organisme notifié ?, (available at <http://www.bsigroup.com/fr-FR/Dispositifs-Medicaux/Nos-services/Quel-est-le-role-dun-organisme-notifie-/>).
40. Nouveaux règlements européens pour les dispositifs médicaux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (available at [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/\(offset\)/1#paragraph_176729](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Nouveaux-reglements-europeens-pour-les-dispositifs-medicaux/(offset)/1#paragraph_176729)).
41. Q. Bugnet, Accès au marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : état des lieux réglementaire en 2019, 114.
42. Organismes Notifiés. *calameo.com*, (available at <https://www.calameo.com/read/000610542cb5b38cc41a6>).
43. Dispositifs Médicaux | Quel est le rôle d'un organisme notifié ? | BSI, (available at <https://www.bsigroup.com/fr-FR/Dispositifs-Medicaux/Nos-services/Quel-est-le-role-dun-organisme-notifie-/>).
44. Romain - 2017 - Parcours du dispositif médical en France.pdf, (available at https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf).
45. organismes-notifies.pdf, (available at <https://www.bsigroup.com/globalassets/meddev/localfiles/fr-fr/ressources/organismes-notifies.pdf>).
46. GS1 - Êtes-vous prêt pour l'UDI ? Identification Unique des Dispositifs Médicaux. GS1, (available at <https://www.gs1.fr/Publications/Publications/Etes-vous-pret-pour-l-UDI-Identification-Unique-des-Dispositifs-Medicaux>).
47. La mise en oeuvre de la base de données Eudamed reportée à mai 2022, (available at <https://www.ticpharma.com/story/1110/la-mise-en-oeuvre-de-la-base-de-donnees-eudamed-reportee-a-mai-2022.html>).
48. COVID 19 - Commercialisation des DM et DMDIV - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (available at [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/COVID-19-Commercialisation-des-DM-et-DMDIV/\(offset\)/0#div](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/COVID-19-Commercialisation-des-DM-et-DMDIV/(offset)/0#div)).

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.