



HAL
open science

Les acteurs de la chaîne du dispositif médical du fabricant au distributeur : responsabilités et analyse comparative avec les acteurs de la chaîne du médicament

Susie Michel

► To cite this version:

Susie Michel. Les acteurs de la chaîne du dispositif médical du fabricant au distributeur : responsabilités et analyse comparative avec les acteurs de la chaîne du médicament. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03769690

HAL Id: dumas-03769690

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03769690>

Submitted on 5 Sep 2022

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022

Thèse n°81

**THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par MICHEL, Susie

Né(e) le 9 Juillet 1995 à Pau

Le 13 Juillet 2022

**LES ACTEURS DE LA CHAINE DU DISPOSITIF MEDICAL DU
FABRICANT AU DISTRIBUTEUR : RESPONSABILITES ET
ANALYSE COMPARATIVE AVEC LES ACTEURS DE LA
CHAINE DU MEDICAMENT**

Sous la direction de : Marine AULOIS-GRIOT

Membres du jury :

Mme AULOIS-GRIOT Marine

Mme PULON Céline

Mme CHAPUIS-REIGADAS Magali

Président

Rapporteur

Examineur

Titre : Les acteurs de la chaîne du dispositif médical du fabricant au distributeur : responsabilités et analyse comparatives avec les acteurs de la chaîne du médicament

Résumé :

Dans un secteur en plein essor, l'entrée en vigueur du nouveau Règlement 2017/745/CE relatif aux dispositifs médicaux remet à plat le socle législatif régissant ce domaine en Europe. Avec l'objectif premier de garantir la sécurité et désormais l'efficacité des dispositifs médicaux pour les patients et utilisateurs, mais aussi dans un but de préservation de la santé publique, ce nouveau Règlement non seulement élargit la définition du dispositif médical et propose une nouvelle classification, mais il redéfinit également les responsabilités des différents opérateurs économiques que sont le fabricant et son mandataire, l'importateur et le distributeur, les organismes notifiés et les autorités compétentes. Il apparaît que certains éléments de ce nouveau Règlement sont directement calqués sur le modèle du circuit du médicament en Europe. Alors que la mise en œuvre n'en est encore qu'au stade de la phase transitoire, certaines difficultés sont déjà apparues et des zones de flou ont été identifiées.

Mots clés : Dispositif médical – Règlement Européen 2017/745 – Responsabilité – Opérateur économique – médicament – législation européenne

Title : Actors of the medical device chain from the manufacturer to the distributor: responsibilities and comparative analysis with actors of the drug product chain

Abstract :

In a booming sector, the entry into force of the new Regulation 2017/745/EC related to medical devices, overhauls the legislative base governing this field in Europe. With the primary objective of guaranteeing the safety and now the effectiveness of medical devices for patients and users, but also with the aim of preserving public health; this new Regulation not only broadens the definition of the medical device and proposes a new classification, but it also redefines the responsibilities of the various economic operators, namely the manufacturer and his authorized representative, the importer and the distributor, the notified bodies and competent authorities. It appears that certain elements of this new Regulation are directly modeled on the model of the drug circuit in Europe. And while the implementation is still in the transitional phase, some difficulties have already emerged and gray areas have been identified.

Keywords : Medical device – European Regulation 2017/745 – Responsibility – Economic operator – Drug product – European legislation

Table des matières

Table des abréviations.....	8
Table des figures.....	9
Table des tableaux.....	9
Remerciements	10
Introduction.....	11
Partie I : Le dispositif médical et les apports du nouveau règlement 2017/745/CE.....	13
Chapitre I : Le dispositif médical, introduction	13
Section I : Définition	13
Section II : Catégories et classification	15
A - Catégories	15
B - Classification.....	16
Section III : Marquage CE et conditions de mise sur le marché d'un dispositif médical en France	18
A - Définition du marquage CE dans le cadre des dispositifs médicaux.....	18
B - Obtention du marquage CE.....	19
1 – La documentation technique.....	19
2 – Evaluation par un Organisme Notifié	21
C - Exigences pour mettre sur le marché un dispositif médical	25
Section IV : Cycle de vie du dispositif médical.....	26
A – La Conception.....	26
B – Les essais cliniques	27
C – Le Marquage CE et la Mise sur le marché	29
D – La Mise à disposition	29
Chapitre II : Cadre juridique du dispositif médical en Europe.....	31
Section I : Historique réglementaire	31
A – Directives « Nouvelle Approche »	31
B – Scandales sanitaires et échec des directives.....	33
1 – Le scandale des implants mammaires PIP.....	33
2 – L'enquête des <i>Implant Files</i>	33
3 – L'échec des directives	34
Section II : Règlement EU 2017/745.....	35
A – Présentation du texte.....	36
B - Medical Device Coordination Group.....	38
C – Nomenclature européenne du Dispositif Médical	39
D – Base de données EUDAMED	40

E – Traçabilité et vigilance	41
Partie II : Analyse comparative des responsabilités des acteurs de la chaîne du dispositif médical avec les ceux de la chaîne du médicament	43
Chapitre I : Le médicament, introduction	43
Section I : L’agence Européenne des médicaments	43
Section II : Cadre juridique du médicament	44
A – En Europe	44
B – En France	46
C - Définition du médicament	46
D – Cycle de vie du médicament	47
Section III : Autorisation de mise sur le marché et conditions de mise sur le marché d’un médicament.....	48
A - Définition de l’Autorisation de mise sur le marché	49
B – Dossier de soumission et Common Technical Document	50
C - Exigences pour la mise sur le marché d’un médicament.....	51
Chapitre II : Analyse comparative des responsabilités des différents acteurs de la chaîne du dispositif médical et de la chaîne du médicament en France	53
Section I : Le fabricant	53
A – Le fabricant de dispositifs médicaux.....	53
1 – Définition (Article 2 du R2017/745/CE)	53
2 – Les responsabilités du fabricant de dispositifs médicaux	54
B – Le fabricant de médicament.....	56
1 – Définition (Article R5124-2 CSP)	56
2 – Les responsabilités du fabricant de médicament.....	56
Section II : Les représentants des fabricants sur le territoire européen	59
A – Le mandataire pour le dispositif médical.....	59
1 – Définition (<i>Article 2, point 32 du R2017/745/CE</i>)	59
2 – Responsabilités du mandataire	59
B – Le titulaire de l’Autorisation de Mise sur le Marché pour le médicament	60
1 – Définition du titulaire d’Autorisation de Mise sur le Marché	60
2 – Cas particulier de l’Exploitant en France (Article R5124-2, point 3 du CSP).....	61
3 – Responsabilités.....	61
Section III : Importation, exportation et distribution	62
A – Importation, exportation et distribution du dispositif médical	62
1 – L’importateur de dispositifs médicaux (Art. 13 R2017/745 CE)	62
2 – Le distributeur de dispositifs médicaux.....	63
B – La distribution en gros de médicaments	64

1 – Distribution en gros par les fabricants et leurs dépositaires.....	66
2 – Les importateurs de médicaments.....	66
3 – Le grossiste répartiteur et le distributeur en gros à l’exportation	67
Section IV : Les organismes notifiés	67
Section V : Les autorités de santé et la Commission Européenne	69
A – La Commission Européenne	69
B – Responsabilités de l’Agence Européenne des médicaments	69
C – L’ANSM	71
1 – Dans le cadre du dispositif médical	72
2 – Dans le cadre du médicament	72
Chapitre III : Discussion	74
Conclusion	77
Références.....	78

Table des abréviations

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CE	Commission Européenne
CMS	Concerned Member State
CND	Classificazione Nazionale Dispositivi medici
DM	Dispositif Médical
DT	Documentation technique
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
EMA	European Medicines Agency
EMDN	European Medical Device Nomenclature
MDCG/ GCDM	Groupe de Coordination des Dispositifs médicaux
MDR	Medical Device Regulation/ Règlement CE 2017/745
ON	Organisme notifié
PIP	Poly Implant Prothese
RMS	Reference Member State
SNITEM	Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Table des figures

Figure 1 - Marquage CE (5).....	18
Figure 2 - Points clé du contenu de la documentation technique selon les annexes II et III du Règlement 2017/745 (5) [Figure originale].....	21
Figure 3 - Exigences requises pour la mise sur le marché d'un dispositif médical	25
Figure 4 - Les étapes du cycle du dispositif médical et les enjeux associés [Figure originale]	26
Figure 5 – Calendrier de déploiement du nouveau Règlement (5) – Figure originale.....	35
Figure 6 - Evolution du cadre juridique du médicament en Europe – [Figure originale]	45
Figure 7 : Cycle de vie du médicament – [Figure originale].....	47
Figure 8 – Cas prévus par le Règlement 2017/745 (5) où les obligations du fabricant incombent à l'opérateur économique qui les réalise (mandataire, importateur ou distributeur) – [Figure originale]	64
Figure 9 - Rôles de l'ANSM dans le cycle de vie du dispositif médical – [Figure originale]	72
Figure 10 - Rôles de l'ANSM dans le cycle de vie du médicament – [Figure originale]	73
Figure 11 – Exemple de deux cas de figure avec l'implication des différents opérateurs économiques en fonction de la localisation du fabricant à la commercialisation d'un DM en France – [Figure originale].....	74

Table des tableaux

Tableau 1 - Récapitulatif des possibilités d'évaluation de la conformité en fonction des classes de dispositifs médicaux selon l'article 52 du R2017/745 CE	23
Tableau 2 - Distinction entre évaluation et investigation clinique	28
Tableau 3 - Liste des chapitres du Règlement 2017/745.....	37
Tableau 4 - Liste des Annexes au Règlement 2017/745 (5).....	38
Tableau 5 – Sites fabricants et leurs responsabilités dans la fabrication du médicament X...	56

Remerciements

*A ma Directrice de thèse, Madame le Docteur Aulois-Griot,
Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse et pour les connaissances que vous
m'avez transmises durant mes études de Pharmacie.*

*A Madame le Docteur Pulon,
Merci pour vos précieux enseignements et pour votre accompagnement durant mes
études de Pharmacie et merci d'avoir accepté de faire partie de mon Jury.*

*A Madame le Docteur Chapuis-Reigadas,
Merci tout d'abord de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon Jury, et
merci également de m'accompagner et de me former au quotidien à ma pratique
professionnelle.*

*A mes parents,
Merci pour votre amour, pour le réconfort et l'appui que vous m'avez procurés depuis
toutes ces années.*

*A ma sœur et mon frère,
Merci pour votre soutien, vos conseils et votre écoute.*

*A mes Paillettes : Fanette, Fantine et Géraldine,
La plus belle rencontre de mes années en Pharmacie,
Merci pour ces belles années partagées et à toutes celles à venir.*

*A ma famille et à tout ceux qui s'en rapprochent,
Vous avez toute ma gratitude pour les moments partagés, les parcours qui se sont
croisés et les souvenirs qui se sont créés.*

Introduction

Alors que l'histoire du médicament est intimement liée à l'Histoire de l'Homme et des civilisations, celle du dispositif médical est quant à elle bien plus contemporaine. En effet, le premier dispositif médical commercialisé à grand échelle est la seringue en verre à la fin du 19^{ème} siècle (1). L'essor de cette industrie naissante arrive avant tout avec l'ère industrielle et ses avancées technologiques lors de la seconde moitié du 20^{ème} siècle. Parmi ces avancées technologiques, on retrouve la recherche et le développement de matériaux et biomatériaux qui permettront notamment de mettre au point des dispositifs tels que les prothèses de hanche et les stents implantables. Mais c'est surtout l'explosion des technologies de l'électronique, de l'informatique, et du numérique, qui aujourd'hui ne cessent de repousser les limites du possible de ce secteur : du pacemaker à la chirurgie robotisée. Toutes les applications semblent désormais imaginables pour qui s'en donne les moyens. Selon une étude commandée par le SNITEM, en 2019, le secteur du dispositif médical générait sur le marché français un chiffre d'affaires de 30 milliards d'euros dont 9 milliards à l'export (2). Cette même étude montrait une hausse d'environ 5% du nombre d'entreprises du secteur en France entre 2017 et 2019 (2). Et c'est bien dans ce contexte d'un secteur dynamique et en forte croissance, que la nécessité d'un meilleur encadrement législatif est apparue ces dernières années.

C'est un secteur très innovant, qui de fait a connu son lot de scandales au cours des dernières décennies. Pour n'en citer qu'un, on peut prendre en exemple le scandale des prothèses mammaires PIP. Ces prothèses commercialisées par la société française Poly Implant Prothese (PIP) ont fait l'objet d'une mesure de police sanitaire en mars 2010 venant de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), aujourd'hui remplacée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cette mesure faisait suite à différents signaux alertant sur le taux de rupture des implants qui était deux fois supérieur à celui de ses concurrents et a eu pour conséquence la suspension immédiate de la mise sur le marché et de la commercialisation des prothèses mammaires. Ce scandale n'a pas uniquement impacté la France puisque ces prothèses étaient commercialisées à l'international. A la suite des investigations, il s'est avéré que le gel siliconé de remplissage des prothèses n'était pas celui déclaré par le fabricant dans le dossier technique (3). Trois ans plus tard, l'ANSM dresse un état des lieux en Avril 2013 (4),

qui concentre les données collectées françaises mais également anglaises et australiennes.

De ces affaires qui ont fait la une des journaux, sont ressortis des questionnements notamment sur le système d'évaluation initiale des DM par les organismes notifiés, sur la gestion des déclarations des événements indésirables et la nécessité d'améliorer la matériovigilance ; mais également sur la responsabilité des différents acteurs de la chaîne.

Alors comment garantir l'efficacité du dispositif médical et la sécurité de ses utilisateurs ? Pour répondre à cette question et dans l'optique d'une harmonisation européenne et d'un renforcement de la législation entourant le dispositif médical, la Communauté Européenne a publié en 2017 un nouveau Règlement : le Medical device Regulation (MDR).

Dans le corps de cette thèse, nous aborderons dans une première partie la mise sur le marché des dispositifs médicaux et la mise en place du nouveau MDR. Nous verrons ensuite dans une seconde partie, les différents acteurs de la chaîne du dispositif médical et nous réaliserons une analyse comparative avec leurs équivalents de la chaîne du médicament. Enfin nous conclurons sur les challenges que représente l'application du MDR pour les entreprises du secteur.

Partie I : Le dispositif médical et les apports du nouveau règlement 2017/745/CE

Cette première partie permettra tout d'abord de définir ce qu'est un dispositif médical et de détailler les exigences qui permettent sa mise sur le marché européen. Dans un second temps, sera introduit le cadre juridique du dispositif médical en Europe ainsi que les raisons ayant menées à l'adoption et à l'entrée en vigueur de ce nouveau Règlement 2017/745 CE (5).

Chapitre I : Le dispositif médical, introduction

Le terme dispositif médical (DM) recouvre une vaste diversité de produits des plus banals tels que les pansements, cuillères doseuses, seringues, cannes à des dispositifs complexes comme des appareils de mesures et diagnostic ou des instruments chirurgicaux. Certains dispositifs peuvent être implantés dans le corps, c'est le cas des prothèses et des pacemakers par exemple. Plus récemment une nouvelle catégorie de produit est entrée sous la coupe de cette définition : les logiciels médicaux.

Face à l'explosion de ces nouveaux produits, s'est imposée la nécessité d'établir une définition juridique et une classification claire des DM.

Section I : Définition

Un dispositif médical est défini en Europe selon le Règlement 2017/745 CE (5) comme, « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, **implant, réactif**, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:*

- *diagnostic, prévention, contrôle, **prédiction**, **pronostic**, traitement ou atténuation d'une maladie,*
- *diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,*

- **investigation**, remplacement ou modification d'une **structure ou fonction anatomique** ou d'un processus **ou état** physiologique **ou pathologique**,
- **communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus**,

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

A noter que les produits suivants entrent également dans le champ d'application de cette définition : les dispositifs destinés à maîtriser ou assister la conception, et les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs précédemment mentionnés.

Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) font l'objet d'un règlement à part : le Règlement 2017/746 CE (6).

Les termes en gras soulignés sont les apports du MDR qui viennent étoffer la définition du DM selon la Directive 93/42/CEE (7) soulignant ainsi l'importante hétérogénéité qui existe dans le secteur du dispositif médical. On peut retenir l'entrée dans la définition d'une nouvelle catégorie de produits que sont les réactifs, ainsi qu'un élargissement général des destinations en ajoutant le pronostic, la prédiction et l'investigation.

Le champ d'application du Règlement s'applique également à des produits apparentés aux dispositifs médicaux par leur nature et caractéristiques, mais sans destination médicale. Les produits entrant dans ce groupe sont listés dans l'Annexe XVI du Règlement (5). On y retrouve surtout des produits à visée esthétique ou cosmétique tels que les lentilles de contact, les produits de comblement du visage, de la peau et des muqueuses, ou les appareils utilisés pour supprimer les tatouages ou l'épilation semi-définitive.

Section II : Catégories et classification

A - Catégories

Les catégories sont des grandes familles qui regroupent des DM présentant les mêmes caractéristiques. Se distinguent d'abord, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* puisqu'ils font l'objet d'un règlement à part (6). Sont considérés ensuite :

- Les « dispositifs actifs » qui dépendent d'une source d'énergie extérieure pour fonctionner ;
- Les « dispositifs implantables » sont destinés à être introduits intégralement dans le corps humain, ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil.

Le pacemaker est un exemple de dispositif actif implantable, puisqu'il est dépendant d'une pile électrique et est introduit au niveau thoracique.

- Les « dispositifs invasifs » sont des dispositifs qui pénètrent en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice, soit à travers la surface du corps. On retrouve dans cette catégorie par exemple du matériel chirurgical réutilisable.
- Les « dispositifs à usage unique » sont destinés à être utilisés sur une personne physique au cours d'une procédure unique. C'est par exemple le cas des seringues et aiguilles ou des sondes d'intubation.
- Les « dispositifs sur mesure » sont fabriqués expressément suivant la prescription écrite d'une personne habilitée, indiquant sous sa responsabilité les caractéristiques de conception spécifiques, et destinés à n'être utilisés que pour un patient déterminé et exclusivement en réponse aux besoins et à l'état de santé de ce patient. Dans cette catégorie, on retrouve par exemple les semelles et chaussures orthopédiques.

Il existe une autre catégorisation qui s'appuie d'avantage sur la finalité d'utilisation des DM (8) et qui sépare les DM hors DMDIV en deux catégories :

- Dispositifs médicaux à usage individuel,

- Dispositifs médicaux dits d'équipement, incluant la e-santé. Cette catégorie comprend beaucoup d'équipement hospitalier tel que la machinerie d'imagerie médicale (scanner, radiographie, IRM, etc.), les appareils d'assistance respiratoire ou les appareils de dialyse.

B - Classification

Les règles de classification des DM sont au nombre de 22 et elles sont décrites dans l'Annexe VIII du Règlement 2017/745 CE (5). La classification compte quatre classes de criticité croissante : I, IIa, IIb et III.

C'est au fabricant du DM de déterminer à quelle classe appartient le DM qu'il veut commercialiser. Ce choix est ensuite contrôlé puis validé le cas échéant par l'organisme notifié en charge de la certification.

L'approche choisie pour mettre en place cette classification est basée sur l'évaluation du risque généré par, ou associé au dispositif, vis-à-vis du corps et de sa vulnérabilité. Cette approche prend en compte différents critères tels que :

- La durée d'utilisation : temporaire (utilisation continue pendant moins de 60 minutes), à court terme (utilisation continue pendant 60 minutes à 30 jours) ou à long terme (utilisation continue pour une durée supérieure à 30 jours) ;
- Le caractère invasif ou non ;
- La partie du corps exposée ou en contact ;
- La combinaison ou non à un actif thérapeutique.

La classification peut être résumée de la sorte : la classe I, est celle des DM au risque associé le plus faible. C'est le cas de la majorité des DM dits non invasifs.

La classe III quant à elle est celle des DM présentant le plus haut niveau de risque. Cette classe est divisée en deux : les non implantables de classe III et les implantables de classe III.

Entre ces deux, on trouve les DM de classe II qui présentent eux un risque potentiel modéré pour la classe IIa et considéré comme élevé pour la classe IIb.

Lorsqu'il y a un doute sur la classification ou les règles applicables, c'est la règle la plus stricte qui devra être appliquée.

Avec la mise en application du nouveau Règlement, un certain nombre de dispositifs ont vu leur classification évoluer. Exemples de reclassement (9):

- Les lunettes à oxygène qui sont des dispositifs d'oxygénothérapie par voie inhalée nasale, étaient jusque-là des dispositifs de classe IIa. Elles passent désormais en classe IIb ;
- Les défibrillateurs automatiques externes qui étaient en classe IIb évoluent en classe III non implantables ;
- Les implants articulaires qui étaient également en classe IIb sont désormais des classe III implantables.

On Octobre 2021, le Groupe de Coordination en matière de Dispositifs médicaux (GCDM ou MDCG en anglais), issue de la CE a publié la guide suivant : *MDCG 2021-24 Guidance on classification of medical devices* (10). Ce guide explicite une à une les 22 règles de classification mentionnées à l'annexe VIII afin d'aider les fabricants à déterminer à quelle classe appartient leur DM.

Le GCDM est un groupe de coordination issue de la Commission Européenne qui en assure la présidence. Les membres qui le composent sont spécialisés dans le DM ou dans le DMDIV et sont nommés par les Etats membres. En date d'Octobre 2021, la France était représentée par un total de six membres : quatre membres du Ministère de la santé et des Solidarités et deux membres de l'ANSM (11).

Le champ d'expertise de ce groupe vaste, et a pour but d'apporter des réponses sur des problématiques qui peuvent être soulevées par l'entrée en vigueur du Règlement telles que la supervision des organismes notifiés, les investigations cliniques ou la surveillance du marché (12). Il permet également d'échanger entre Etats membre et de procéder à des retours d'expérience.

Le *MDCG 2021-24 Guidance on classification of medical devices* (10) ainsi que tous les guides produits par le GCDM ne sont pas des documents opposables légalement, ils ont pour objectifs d'apporter des clarifications et lever des doutes d'interprétation afin d'assurer une implémentation la plus effective et harmonisée qui soit des Règlements.

Section III : Marquage CE et conditions de mise sur le marché d'un dispositif médical en France

Il convient de préciser en préambule de cette section, que le marquage CE n'est pas spécifique au dispositif médical. Il s'agit en effet d'une indication sur le produit sur lequel il est apposé, signifiant que ce dernier est conforme à la législation européenne dont il dépend. Ainsi, une ampoule lumineuse, un ordinateur ou un appareil électroménager possèdent eux aussi un marquage CE. Toutefois, le marquage CE dans le cadre du dispositif médical répond aux mêmes principes généraux énoncés dans le Règlement CE 765/2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produits (13).

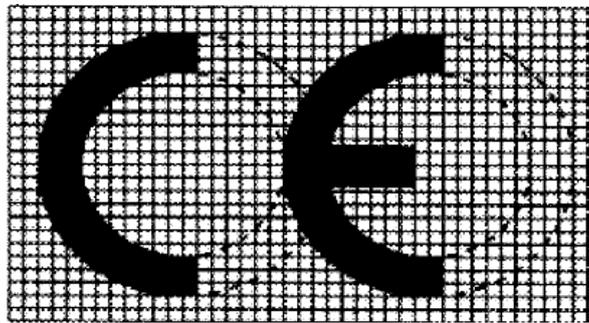


Figure 1 - Marquage CE (5)

A - Définition du marquage CE dans le cadre des dispositifs médicaux

Tout fabricant qui souhaite commercialiser son dispositif médical sur le marché européen, doit au préalable pouvoir attester de sa conformité aux exigences de sécurité et de performance définies par la réglementation de l'Union Européenne, en lui apposant le marquage CE. Ainsi, en Europe, un dispositif sur lequel ne figure pas de marquage CE, ne peut prétendre appartenir à la catégorie des dispositifs médicaux.

Le marquage CE est apposé par le fabricant à l'issue d'une procédure d'évaluation et avant toute mise sur le marché, de façon visible sur le DM ou le cas échéant, sur son conditionnement et sa notice d'utilisation.

L'évaluation de la conformité s'appuie sur la documentation technique fournie et tenue à jour par le fabricant. Ces deux éléments permettent de déterminer si le dispositif pourra bénéficier d'une déclaration UE de conformité. Cette déclaration est signée par le fabricant ou son représentant, elle atteste de la conformité du dispositif à la législation européenne et engage la responsabilité de son signataire.

Pour faire la démonstration de cette conformité aux exigences européennes, le fabricant dispose de deux types d'évaluations :

- Soit la classe du dispositif le permet et le fabricant est autorisé à effectuer lui-même l'évaluation de la conformité ;
- Soit la classe du DM exige que l'évaluation soit conduite par un organisme indépendant, dans ce cas-là le fabricant choisit un organisme notifié pour la réaliser.

B - Obtention du marquage CE

1 – La documentation technique

Le fabricant qui souhaite obtenir le marquage CE pour son dispositif doit au préalable avoir préparé sa documentation technique. Le contenu de cette dernière est décrit dans l'annexe II du MDR (5). Les exigences harmonisées relatives aux informations à fournir par le fabricant sont également spécifiées dans la norme ISO 20417:2021(14). On retrouve ainsi dans la documentation technique d'un dispositif médical sa description et ses spécifications ; cela comprend notamment sa dénomination commerciale, la population cible, la justification de la classification, le fonctionnement et le mode d'action du dispositif et ses spécifications techniques.

La documentation doit également contenir :

- La notice d'utilisation et la proposition d'étiquetage (« artworks ») ;
- Des informations relatives à la conception et à la fabrication ;
- Des informations permettant de démontrer la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances ;
- L'analyse bénéfice/ risque et le plan de gestion des risques ;

- Les données précliniques et cliniques.

Le fabricant est ensuite tenu de maintenir à jour cette documentation technique tout au long du cycle de vie du DM.

L'annexe III du MDR (5) décrit quant à elle le contenu de la documentation technique relative à la surveillance après commercialisation. Cela constitue un apport majeur de la nouvelle réglementation. En effet, le fabricant est désormais tenu de mettre à disposition de façon facilement consultable un plan de surveillance après commercialisation qui permet de recueillir les données cliniques en vie réelle. Le plan de surveillance définit la façon dont sont collectées et analysées les données, les protocoles de gestion des événements et de communication aux autorités mais aussi les procédures à mettre en place en cas de nécessité de mise en place de mesures correctives.

Ajoutés au plan de surveillance après commercialisation, les fabricants doivent fournir :

- Pour les DM de classe I, un Rapport sur la surveillance après commercialisation [Article 85 du MDR (5)] qui est la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance et mis à jour en fonction des besoins ;
- Pour les DM des classes IIa, IIb et III, un Rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) [Article 86 du MDR (5)] qui est la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance collectées dans le cadre du plan de surveillance après la commercialisation. Le rapport est mis à jour tous les ans pour les DM des classes IIb et III, et tous les deux ans pour les DM de la classe IIa.

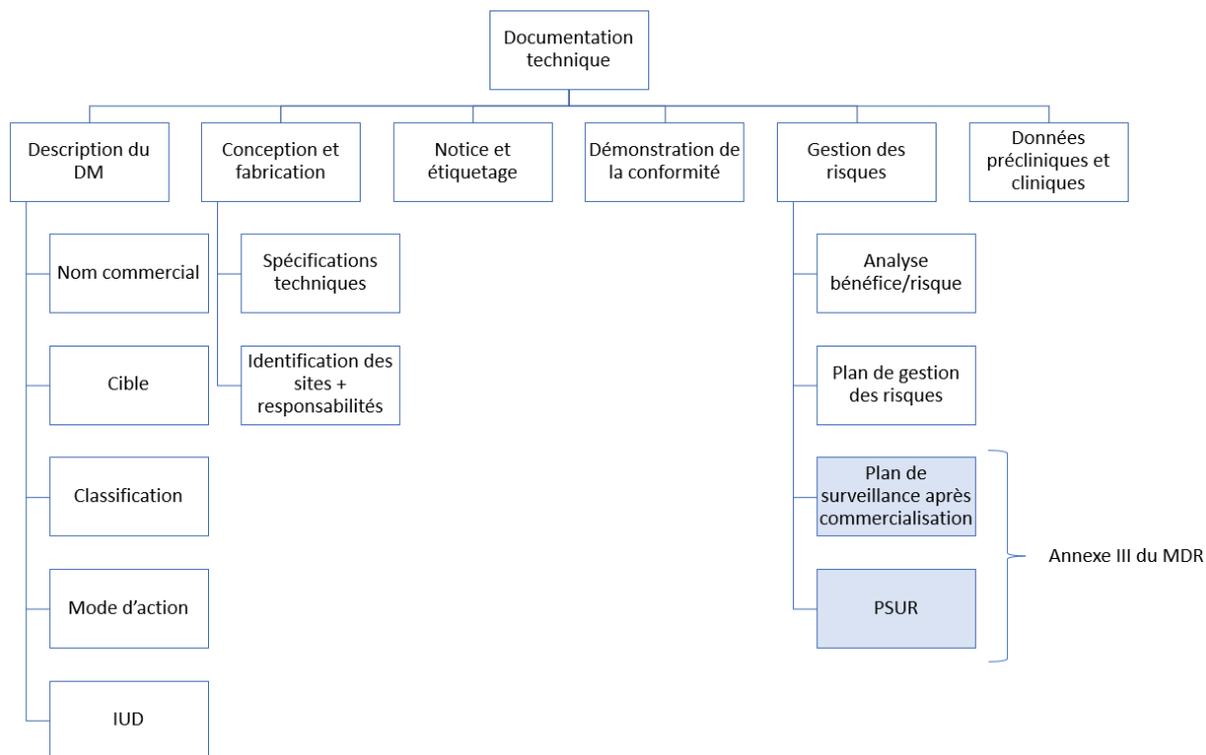


Figure 2 - Points clé du contenu de la documentation technique selon les annexes II et III du Règlement 2017/745 (5) [Figure originale]

2 – Evaluation par un Organisme Notifié

Le fabricant souhaitant mettre sur le marché un dispositif de classe autre que classe I, choisit l'Organisme Notifié (ON) en Europe auprès duquel il souhaite déposer sa demande. A noter que pour les dispositifs de classe I, sauf cas particuliers mentionnés dans le Règlement 2017/745, le fabricant fait une auto-certification. Ces dispositifs n'ont donc pas de certificat de conformité mais uniquement une déclaration de conformité du fabricant.

L'organisme notifié réalise ensuite l'évaluation de la conformité du dispositif. Il existe trois types d'évaluation de la conformité selon le nouveau règlement :

- 1- Evaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique décrite par l'Annexe IX du MDR
- 2- Evaluation de la conformité sur la base de l'examen de type décrite par l'Annexe X du MDR
- 3- Evaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit décrite par l'Annexe XI du MDR.

En fonction de la classe du DM, le fabricant dispose de différentes possibilités pour faire évaluer son dispositif (exception faite des dispositifs sur mesures et ceux faisant l'objet d'une investigation) :

- Pour les DM de classe I non stériles et hors cas prévus par le Règlement, le fabricant se contente de faire la déclaration de conformité telle que décrite par l'Article 19 du Règlement. Pour ces dispositifs, une évaluation de la conformité selon l'une des trois procédures prévues en annexe n'est pas requise.
- Pour les DM de classe I stérile, ou ayant une fonction de mesurage ou si ces DM sont des instruments chirurgicaux réutilisables, le fabricant dispose de deux possibilités : soit il applique les procédures prévues à l'Annexe IX (chapitres I à III), soit il applique celles prévues à l'Annexe XI (partie A).
- Pour les DM de classe IIa, il existe là aussi deux possibilités prévues par le Règlement : soit le fabricant applique les procédures de l'Annexe IX simplifiées c'est-à-dire limitées aux chapitres I et III, et évaluation de la documentation technique telle que décrit par la section 4. Soit il applique celles prévues par l'Annexe X soit en assurant la qualité de la production, soit en faisant une vérification du produit. Pour cette classe de DM, au moins un dispositif représentatif de chaque catégorie doit être évalué selon les modalités décrites.
- Pour les DM de classe IIb, deux possibilités sont décrites : soit une évaluation suivant les procédures de l'Annexe IX simplifiées, soit une évaluation associant l'évaluation sur la base de l'examen de type tel que décrit par l'Annexe X, associé aux procédures prévues par l'Annexe XI. Pour cette catégorie, l'évaluation est faite pour un dispositif représentatif du groupe générique du DM.
- Pour les DM de classe III, tous les dispositifs sont soumis à évaluation. Là encore deux possibilités pour le fabricant : soit une évaluation complète selon les procédures de l'Annexe IX, soit évaluation sur la base de l'examen de type (Annexe X) associé à une vérification complète de la conformité du produit (Annexe XI).

Les différents cas de figure requérant une évaluation de la conformité sont résumés dans le [Tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 - Récapitulatif des possibilités d'évaluation de la conformité en fonction des classes de dispositifs médicaux selon l'article 52 du R2017/745 CE

	Classe I* Stérile/ avec fonction de mesurage/ instruments chirurgicaux	Classe IIa*	Classe IIb*	Classe III*
Annexe IX	Sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la DT (Chapitres I – système de gestion de la qualité, et III – dispositions administratives)	Sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la DT (Chapitres I – système de gestion de la qualité, et III – dispositions administratives + évaluation de la DT section 4)	Sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la DT (Chapitres I – système de gestion de la qualité, et III – dispositions administratives + évaluation de la DT section 4)	Sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la DT
	Ou	Ou	Ou	Ou
Annexe X	↓	↓	Sur la base de l'examen de type	Sur la base de l'examen de type
			Associé à	Associé à
Annexe XI	Vérification de la conformité du produit (Partie A : assurance de la qualité de la production uniquement)	Vérification de la conformité du produit (Section 10 : assurance de la qualité de la production, ou 18 : vérification du produit)	Vérification de la conformité du produit	Vérification de la conformité du produit
Dispositifs concernés par l'évaluation	-	Au moins un dispositif représentatif pour chaque catégorie de dispositifs	Au moins un dispositif représentatif par groupe générique de dispositifs, à l'exception des dispositifs implantables ¹ : évaluation de la DT pour tous les dispositifs	Chaque dispositif de cette classe est soumis à une évaluation

* A l'exception des dispositifs sur mesure et des dispositifs soumis à investigation

¹ Liste des produits exonérés de cette disposition à l'article 52.4. du R217/745 CE

DT : Documentation technique

Si l'évaluation par l'ON est concluante, elle aboutit à la certification du dispositif médical. Cette certification est valable maximum 5 ans et doit être renouvelée passée ce délai pour poursuivre la commercialisation. L'ON délivre donc un certificat de conformité UE et le numéro de l'ON certificateur sera apposé conjointement au marquage CE. Le règlement prévoit la possibilité pour le fabricant de changer volontairement d'ON en cours de validité d'un certificat délivré ; dans ce cas-là, un accord est établi entre le fabricant, le nouvel ON et si possible l'ancien ON.

Le règlement précise également qu'un fabricant ne peut déposer qu'une seule demande d'évaluation à la fois. Il ne peut donc pas déposer une demande pour un même dispositif auprès de deux organismes notifiés différents. Si un fabricant retire une demande d'évaluation, l'ON notifie aux autres ON via l'enregistrement du retrait dans la base de données EUDAMED. Il s'agit de la base de données européenne dédiée aux dispositifs médicaux et aux acteurs de sa chaîne, elle est instaurée par le règlement. Si le fabricant souhaite redéposer sa demande initiale, il devra alors pouvoir justifier des raisons du premier retrait.

C - Exigences pour mettre sur le marché un dispositif médical



*Figure 3 - Exigences requises pour la mise sur le marché d'un dispositif médical
[Figure originale]*

La [Figure 3](#) ci-dessus, résume les exigences essentielles pour la mise sur le marché d'un dispositif médical, que sont :

- Le marquage CE
- La déclaration de conformité est un document produit par le fabricant et fourni aux autorités nationales compétentes.
- L'enregistrement du DM dans la base de données EUDAMED
- L'enregistrement des opérateurs économiques :

Une nouvelle exigence du Règlement 2017/745 CE (5) est l'enregistrement du fabricant, le cas échéant du mandataire, et de l'importateur dans la base de données EUDAMED. Les informations à fournir sont décrites dans l'Annexe VI, partie A du

Règlement (5). Les opérateurs économiques doivent fournir leur statut ainsi que leurs coordonnées et ceux de la personne chargée du respect de la réglementation au sein de l'entreprise. En retour, ils reçoivent un numéro d'enregistrement unique.

Section IV : Cycle de vie du dispositif médical

Le cycle de vie du DM comporte quatre phases majeures qui se scinderont elles même en différentes étapes, chaque phase apportera son lot de problématiques aux différents acteurs qui entrent en jeu. Ces quatre phases sont représentées dans le diagramme suivant :

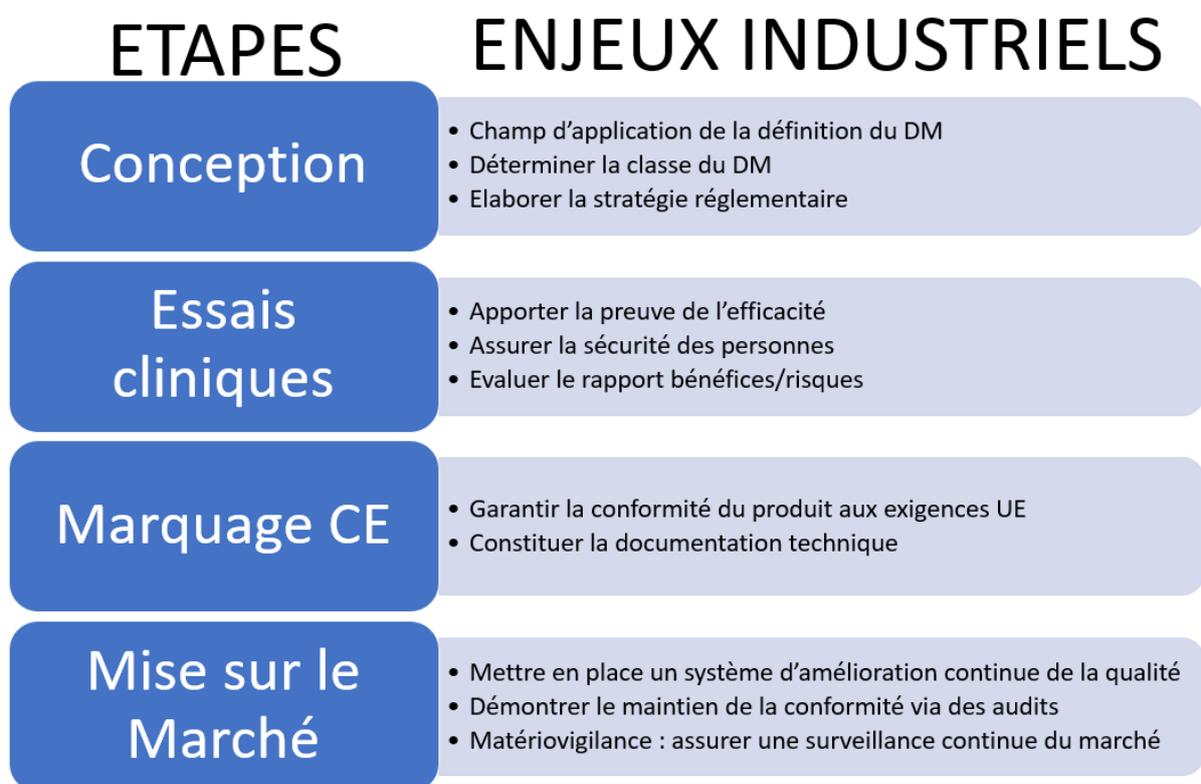


Figure 4 - Les étapes du cycle du dispositif médical et les enjeux associés [Figure originale]

A – La Conception

La conception est déterminante puisque le fabricant doit en premier lieu s'assurer que le produit qu'il souhaite concevoir entrera bien dans le champ d'application de la définition du DM. Il construit un cahier des charges avec la visée du produit, sa destination, et tous les éléments qui lui permettront de définir la famille et la classe

auxquelles appartiendront le DM. Tous ces éléments permettent au fabricant de réaliser une analyse de risque et de compiler la documentation technique nécessaire.

Cette phase est souvent accompagnée de dépôt de brevet auprès des organismes compétents.

C'est aussi durant cette phase que le fabricant élabore de sa stratégie commerciale et réglementaire.

B – Les essais cliniques

Les essais cliniques réalisés pour la mise sur le marché de dispositifs médicaux sont encadrés par les principes de la recherche biomédicale ou recherche interventionnelle (Loi Jardé (15)). A ce titre, ils se doivent d'en respecter les principes fondamentaux afin de garantir la sécurité et le libre arbitre des volontaires impliqués dans l'essai et d'assurer l'intégrité des résultats. Les essais cliniques sont réalisés par un promoteur pour le compte du fabricant. Avec l'entrée en vigueur du nouveau Règlement, les essais cliniques font l'objet d'une attention renforcée par les autorités de santé. Ces derniers, tous comme les essais cliniques de médicaments sont soumis à des autorisations préalables. Le promoteur doit notifier et soumettre un dossier auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel se déroulera l'essai clinique. Les documents composant le dossier sont listés dans le chapitre II de l'Annexe XV du MDR (5). On y retrouve :

- Un formulaire de demande contenant les informations administratives,
- Une brochure pour l'investigateur, qui regroupe les données cliniques et non cliniques sur le DM. L'investigateur est un professionnel de santé devant justifier d'une expérience appropriée pour la direction et la conduite de l'essai clinique.
- Le protocole d'investigation clinique. Il présente la justification, les objectifs, la conception, les méthodologies, le contrôle, la conduite, la documentation des résultats et la méthode d'analyse.

L'évaluation clinique du dispositif médical a pour but d'apporter la preuve clinique appropriée et nécessaire à la démonstration de la conformité aux exigences générales

en matière de sécurité et désormais aussi la performance du DM par rapport aux revendications de son fabricant.

Les performances cliniques sont définies dans la nouvelle réglementation (5) telles que « *la capacité d'un dispositif, du fait de tout effet médical direct ou indirect résultant de ses caractéristiques techniques ou de fonctionnement, y compris en matière de diagnostic, à atteindre sa destination comme indiqué par le fabricant, et à produire de ce fait un bénéfice clinique pour les patients, lorsqu'il est utilisé comme prévu par le fabricant* ».

Le **Tableau 2** apporte des éléments permettant de distinguer la différence entre l'investigation clinique de l'évaluation clinique selon le nouveau Règlement (5).

Tableau 2 - Distinction entre évaluation et investigation clinique

Evaluation clinique [Art. 61 du MDR]	Investigation clinique [Art. 62 du MDR]
<p>Ensemble d'éléments apportant la confirmation de la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances dans les conditions normales d'utilisation, ainsi que l'évaluation des effets secondaires indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/ risque fondés sur des données cliniques apportant la preuve clinique suffisante.</p> <p>L'évaluation clinique suit une méthodologie fondée sur 3 principes :</p> <p>1- L'évaluation critique des publications scientifiques pertinentes actuellement disponibles ;</p>	<p>Est le processus conçu dans le respect des droits des participants, autorisé par le ou les Etats membres dans lesquels il est conduit et évalué par des comités d'éthique, documenté et notifié, effectué dans le cadre de l'évaluation clinique en vue de l'évaluation de la conformité, aux fins d'un des objectifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etablir ou vérifier que le DM atteint les performances prévues ; - Etablir ou vérifier les bénéfices cliniques ; - Etablir ou vérifier la sécurité clinique et les éventuels effets indésirables dans les conditions normales d'utilisation afin de

<p>2- L'évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques disponibles ;</p> <p>3- La prise en compte des alternatives de traitement, s'il en existe.</p>	<p>déterminer le rapport bénéfice/risque.</p> <p>L'investigation clinique est conduite par un promoteur établi au sein de l'UE ou le cas échéant disposant d'un représentant légal ou d'une personne contact sur le territoire.</p>
---	---

En outre, un apport majeur du Règlement (5) en matière d'investigations cliniques concerne le recours aux données d'équivalence. Alors que l'utilisation de ces dernières était bien souvent la règle sous les directives, elle est désormais l'exception avec l'entrée en application du Règlement (5). En effet, le fabricant d'un dispositif médical, pour pouvoir avoir recours à des données d'équivalence pour apporter la preuve clinique de la conformité et de la sécurité devra pouvoir démontrer que son DM est équivalent à un dispositif déjà commercialisé par un autre fabricant, et respecter les exigences suivantes :

- Conclure un contrat entre les deux fabricants donnant un accès total et permanent à la documentation technique du DM de référence ;
- Le fabricant requérant doit pouvoir justifier que l'évaluation clinique de référence a été effectuée conformément aux dispositions du nouveau Règlement ;
- L'évaluation clinique du DM déjà commercialisé suffit à démontrer la conformité du DM modifié avec les exigences pertinentes en matière de sécurité et de performances.

C – Le Marquage CE et la Mise sur le marché

Ce paragraphe a été traité ci-dessus, voir pages 18 à 23.

D – La Mise à disposition

Durant cette phase du cycle de vie du dispositif médical, le fabricant doit être en mesure d'assurer une production conforme aux spécifications de la documentation

technique. Il doit en outre être en mesure de gérer les événements qui pourraient avoir un impact sur la qualité du produit et prendre les mesures qui conviennent. Pour cela, il doit disposer d'un système de gestion de la qualité qui aura notamment pour tâche la réalisation d'audits internes des procédés de fabrication par exemple mais également auditer les différents fournisseurs. Le fabricant a également la responsabilité de s'assurer qu'une surveillance de son produit sur le marché est en place. La surveillance après commercialisation est un ensemble d'activités qui comprennent l'enregistrement des cas d'effets indésirables, il s'agit là de la matériovigilance. Mais également le traitement des plaintes et réclamations clients, c'est par exemple le cas des signalements de matériels défectueux ou présentant un défaut de fabrication. Le fabricant doit alors mener des investigations afin de déterminer l'origine du problème et mettre en place des actions correctives.

Selon la nouvelle réglementation [Art. 87 (5)], le fabricant est tenu d'informer les autorités compétentes concernées de tout incident grave concernant un DM mis à disposition sur le marché européen, et de toute mesure corrective de sécurité y compris si elle a été prise par un pays tiers. Le délai de notification tient compte de la sévérité de l'évènement allant de la notification immédiate dès prise de connaissance et établissement d'un lien de causalité envisageable, à quinze jours. L'enregistrement des cas se fait dans le système électronique relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation [Art. 92 (5)], qui est le système établi par la Commission Européenne pour la centralisation et le traitement de ces informations.

Le fabricant peut aussi dans le cadre de la surveillance après commercialisation, être amené à conduire des investigations cliniques supplémentaires. Ces études de suivi clinique après commercialisation (études « SCAC ») permettent de consolider les évaluations cliniques initiales en confirmant le rapport bénéfice/risque ainsi que les performances mais aussi de lever des incertitudes qui auraient pu persister et/ou identifier de nouveaux risques.

Enfin, s'il existe un risque de rupture de stock ou d'approvisionnement d'un marché, le fabricant est tenu d'en informer les autorités compétentes et de prendre des mesures en concertation avec les autres opérateurs économiques impliqués.

Chapitre II : Cadre juridique du dispositif médical en Europe

Ce chapitre abordera les différents éléments et évènements qui ont conduit au cadre juridique européen que nous connaissons actuellement avec l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation et ses apports.

Section I : Historique réglementaire

Aux Etats-Unis, dès 1976, un nouvel amendement au Federal Food Drug and Cosmetic Act est publié dans le but d'assurer la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux.

En Europe, c'est au cours des années 80' qu'on voit apparaître les premières mesures d'encadrement nationales pour certaines catégories de produits notamment en lien avec l'arrivée des tests VIH.

Dans un premier temps, la Directive 90/385/CEE (16) du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs. En effet, cette directive a pour but d'harmoniser les spécifications de sécurité qui pouvaient être présentées dans certains pays européens à l'ensemble des pays membres afin de garantir la libre circulation des produits entre ces derniers.

A – Directives « Nouvelle Approche »

La « Nouvelle Approche » (17) est l'option choisie par les institutions européennes pour faire face aux évolutions du secteur du dispositif médical. Cette Nouvelle Approche est motivée par les constats suivants :

- L'obligation pour l'Union Européenne de garantir un niveau minimum de sécurité des DM mis sur le marché identique dans tous ses Etats membres;
- Pour cela, la nécessité d'imposer aux fabricants des exigences minimales harmonisées de sécurité ;
- A la discrétion du fabricant de mettre en œuvre les moyens qu'il juge appropriés pour atteindre ces exigences essentielles.

De cette philosophie, découlent une vingtaine de directives qui seront transposées en droit national, et parmi lesquelles : la Directive 93/42 CE (7) dont l'Annexe 1 liste les exigences essentielles et obligatoires auxquelles doivent satisfaire les DM mis sur le marché. Ces exigences essentielles sont complétées par des spécifications techniques, sous forme de normes européennes harmonisées qui sont elles à caractère non obligatoire. Ces normes ayant pour but d'aider le fabricant à respecter ses exigences essentielles sans toutefois lui être imposées.

Cette directive est construite autour de 6 axes (17):

- La libre circulation des marchandises et le principe de reconnaissance mutuelle entre les différents Etats membres de l'Union Européenne,
- La nécessité pour le fabricant d'indiquer par le marquage CE la conformité aux exigences européennes du produit qu'il met sur le marché,
- En découle, la nécessité de réaliser, avant la mise sur le marché, une évaluation de la conformité aux exigences essentielles.
- L'examen par des Organismes notifiés de cette évaluation de la conformité,
- L'obligation de mettre en place des moyens de surveillance du marché après commercialisation,
- La responsabilité du fabricant.

Une autre directive vient apporter des compléments concernant une catégorie particulière de dispositifs médicaux : La Directive 98/79/CEE relative aux Dispositifs médicaux de Diagnostic In Vitro (18).

Par la suite, la Directive 2007/47 CE (19) viendra modifier les Directives 90/385/CEE (16) relative aux DM implantables actifs et 93/42 CE (7) relative aux DM, dans le but de consolider et approfondir les axes listés ci-dessus, en particulier sur les aspects relatifs à la preuve clinique.

Enfin, d'autres dispositions européennes seront prises sur des sujets plus spécifiques au cours de la première de décennie des années 2000 (20) :

- Deux directives 2000/70/CE (21) et 2001/104/CE (22) relatives aux DM contenant des dérivés stables du sang ou de plasma humain ;
- La Directive 2003/12/CE (23) relative aux implants mammaires
- La Directive 2003/32/CE (24) relative aux DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale.

B – Scandales sanitaires et échec des directives

1 – Le scandale des implants mammaires PIP

En 2010, le secteur des dispositifs médicaux est touché par un scandale majeur, celui des prothèses PIP. Ces implants mammaires en gel siliconé contrefait présentant un risque de rupture plus important, seront retirés du marché français en mars 2010 suite à une décision de police sanitaire de l'AFSSAPS qui avait observé une remontée inhabituelle de cas de matériovigilance. Il faudra attendre 2013 pour que l'ANSM publie un état des lieux (25) des données recueillies à l'international. En préambule de ce dernier, il est indiqué qu'à la date de suspension de la commercialisation, 30 000 femmes s'étaient fait implanter des prothèses de la société PIP. Au total, l'ANSM a recensé environ 5 000 femmes pour lesquelles un dysfonctionnement d'au moins un implant est avéré et presque 2 700 femmes ayant signalé un effet indésirable. A la suite de ces révélations, près de 15 000 femmes ont dû subir une explantation de leurs prothèses soit à titre préventif, soit suite à un dysfonctionnement de la prothèse. Le pouvoir irritant du gel siliconé contenu dans la prothèse a été mis en cause dans certains cas d'adénocarcinomes mammaires détectés chez des femmes porteuses de ces prothèses, sans toutefois qu'un lien de cause à effet ne soit clairement mis en évidence.

2 – L'enquête des *Implant Files*

En 2018, une enquête journalistique menée par un consortium international de plus de 250 journalistes fait découvrir au grand public les défaillances connues du secteur des dispositifs médicaux. Il s'agit là de l'affaire des *Implant files*. (26) (27)

L'enquête se concentre sur les dispositifs implantables tels que les prothèses mammaires texturées ou les implants vaginaux. Les chiffres présentés dans cette étude sont les données américaines de matériovigilance, la FDA disposant alors d'un système plus performant de remontée des cas avec notamment 3,6 millions de cas de défaillances de dispositifs médicaux rapportés entre 2007 et 2018.

Cette affaire révèle également que la journaliste Jet Schouten est parvenue à obtenir 3 avis préliminaires favorables d'organismes notifiés européens, concernant l'évaluation pour l'obtention du marquage CE de son dispositif médical : un filet à agrumes détourné en prothèse contre les descentes d'organes sur la base d'une documentation technique alarmante pour la sécurité des utilisateurs finaux.

L'affaire a mis en exergue les points suivants :

- Le manque de contrôle des Organismes Notifiés par les autorités compétentes nationales ;
- Les conflits d'intérêts qui existent entre des fabricants qui décident du choix de l'ON auquel ils soumettent leur dossier et le rémunèrent en direct ;
- Les lacunes à la fois dans les systèmes de remontée des cas de matériovigilance et dans les systèmes de traçabilité des dispositifs implantés : une très faible proportion des cas d'effets indésirables liés à des DM serait en réalité signalée, et la mauvaise traçabilité des dispositifs rendant impossible le suivi des personnes en cas de remontée anormale de cas.
- Une réglementation du secteur insuffisante.

3 – L'échec des directives

En effet, obtenir un marquage CE et commercialiser un DM dans l'environnement réglementaire des directives est relativement simple. Les essais cliniques ne sont pas imposés et la preuve de l'efficacité n'est pas à fournir. En outre, le recours aux données permettant de démontrer l'équivalence par rapport à des dispositifs déjà sur le marché, est dans la majorité des cas, suffisant pour montrer que le dispositif est sûr pour les utilisateurs et qu'il fonctionne conformément à ce qui est décrit dans sa documentation

technique. Le tout sans disposer en Europe de systèmes performants ni de traçabilité des dispositifs médicaux, ni de matériovigilance.

Section II : Règlement EU 2017/745

A la différence des directives qui doivent être transposées dans le droit national des Etats membres, laissant ainsi une part à l'interprétation de chaque gouvernement, le Règlement est lui applicable tel quel rendant ainsi uniforme la législation relative aux dispositifs médicaux sur le territoire européen avec comme objectif le renforcement de la sécurité sanitaire.

Sa date initiale d'entrée en vigueur était fixée au 26 mai 2017, et sa mise en application au 26 mai 2020. Dans le contexte de la crise sanitaire liée au COVID, le Règlement 2020/561/CE (28) prévoit un report de cette date de mise en application d'un an, portant la mise en application au 26 mai 2021.

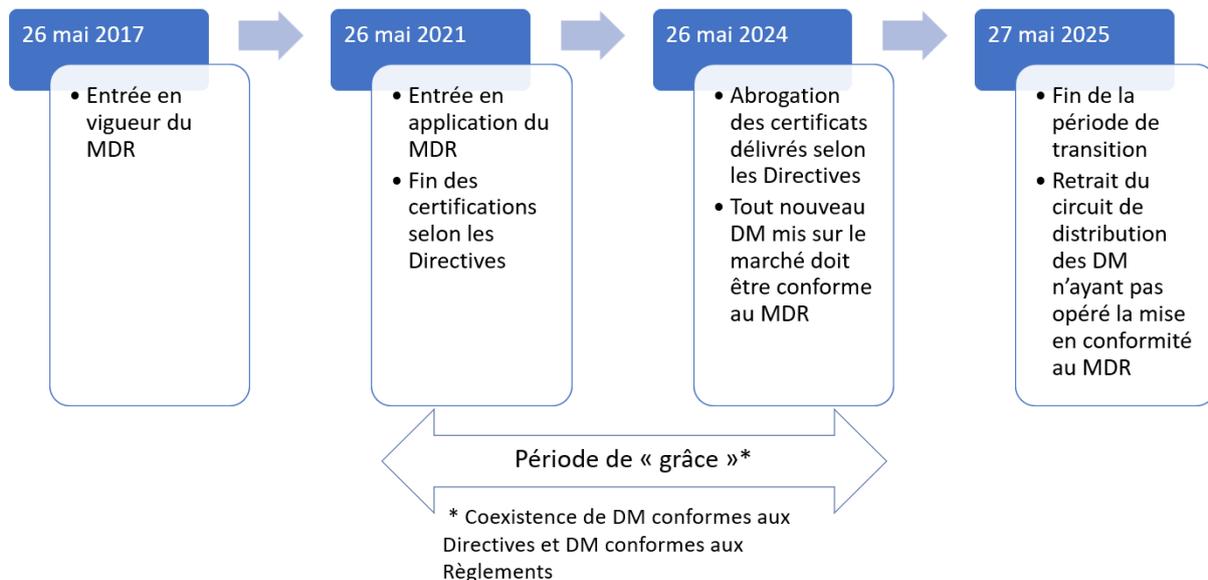


Figure 5 – Calendrier de déploiement du nouveau Règlement (5) – Figure originale

A – Présentation du texte

Le règlement entré en vigueur en 2017, est un texte de 175 pages, composé de 10 chapitres listés dans le

[Tableau 3](#) et traitants chacun d'un thème spécifique. Il comporte également 17 annexes listées dans le

Tableau 4.

Tableau 3 - Liste des chapitres du Règlement 2017/745

Chapitre I	Champ d'application et définitions
Chapitre II	Mise à disposition sur le marché et mise en service des dispositifs, obligations des opérateurs économiques, retraitement, marquage CE et libre circulation
Chapitre III	Identification et traçabilité des dispositifs, enregistrement des dispositifs et des opérateurs économiques, résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques et base de données européenne sur les dispositifs médicaux
Chapitre IV	Organismes notifiés
Chapitre V	Classification et évaluation de la conformité
Chapitre VI	Evaluation clinique et investigations cliniques
Chapitre VII	Surveillance après commercialisation, vigilance et surveillance du marché
Chapitre VIII	Coopération entre les états membres, le groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux, les laboratoires spécialisés, les groupes d'experts et les registres de dispositifs
Chapitre IX	Confidentialité, protection des données, financement et sanctions
Chapitre X	Dispositions finales

Tableau 4 - Liste des Annexes au Règlement 2017/745 (5)

Annexes	
I	Exigences générales en matière de sécurité et de performances
II	Documentation technique
III	Documentation technique relative à la surveillance après commercialisation
IV	Déclaration de conformité UE
V	Marquage de conformité CE
VI	Informations à fournir lors de l'enregistrement des dispositifs et des opérateurs économiques conformément à l'article 29, paragraphe 4, et à l'article 31, principaux éléments de données à fournir à la base de données IUD avec l'IUD-ID conformément aux articles 28 et 29, et système IUD
VII	Exigences auxquelles doivent satisfaire les organismes notifiés
VIII	Règles de classification
IX	Evaluation de la conformité sur la base d'un système de gestion de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique
X	Evaluation de la conformité sur la base de l'examen de type
XI	Evaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit
XII	Certificats délivrés par un organisme notifié
XIII	Procédure pour les dispositifs sur mesure
XIV	Evaluation clinique et suivi clinique après commercialisation
XV	Investigations cliniques
XVI	Liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue visés à l'article 1er, paragraphe 2
XVII	Tableau de correspondance

B - Medical Device Coordination Group

Le Medical Device Coordination Group (MDCG) ou Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (GCDM) en français, est un groupe de travail qui a pour vocation d'assister la Commission Européenne et les Etats membres à mettre en

œuvre de façon harmonisée les deux nouveaux règlements. Il est créé sur les bases de l'Article 103 du Règlement 2017/745 (5) et de l'Article 98 du Règlement 2017/746 (6). L'objectif de ce groupe s'inscrit dans la continuité du travail de la Commission et des guides MEDDEVs qui étaient réalisés en concertation avec les différents acteurs impliqués (autorités, organismes notifiés, associations de professionnels de santé et d'industriels du secteur) afin d'apporter des précisions et des guidelines sur l'application des différentes directives.

Le MDCG est quant à lui un organe de la Commission Européenne, constitué d'au moins deux représentants de chaque état membre (un titulaire et un suppléant), choisis pour leurs compétences dans le domaine du DM et du DMDIV. Il est présidé par un représentant de la Commission.

Les tâches attribuées au MDCG sont listées dans l'Article 105 du MDR (5) et comptent notamment :

- Le rendu d'avis sur demande de la Commission ;
- L'évaluation des candidats à la fonction d'organismes notifiés ;
- L'assistance des autorités compétentes des Etats membres sur des questions spécifiques, telles que la classification d'un DM ou des questions relatives aux investigations cliniques ;
- La coordination et la synthèse des informations contribuant à l'harmonisation de la mise en œuvre des nouveaux règlements.

C – Nomenclature européenne du Dispositif Médical

L'article 26 du MDR (5) prévoit l'instauration d'une nomenclature des dispositifs médicaux gratuite d'accès et qui soit reconnue internationalement. C'est la nomenclature italienne, la CND ou « Classificazione Nazionale Dispositivi medici » qui a finalement été choisie comme base à la création de cette nomenclature de référence : European Medical Device Nomenclature (EMDN).

Cette nomenclature à la structure complexe est construite sur plusieurs niveaux hiérarchiques sous forme de ramifications en catégories, groupes et types. Elle est organisée autour de règles de classification et de codes d'identification.

Le choix de la nomenclature de référence est loin d'être anecdotique pour la mise en œuvre du nouveau Règlement. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit une nomenclature standardisée comme un langage commun reconnu internationalement (29). Elle est importante car elle permet de classer, regrouper et évaluer les dispositifs que ce soit pour des besoins réglementaires, de matériovigilance, de logistique ou d'achat par exemple. Selon l'OMS, les critères importants à inclure sont :

- La facilité d'accès et la gratuité,
- Une structure flexible mise à jour en continu laissant ainsi la possibilité de moduler la nomenclature en fonction de l'entrée des nouvelles technologies,
- La transparence,
- L'utilisation de termes mutuellement exclusifs,
- La possibilité de l'interfacer aux différents systèmes de santé

Cette nomenclature est donc un outil primordial qui sera repris dans la base de données EUDAMED et utilisée à tous les niveaux que ce soit par les fabricants et industriels du secteur, les autorités de santé, les institutions hospitalières et les patients et ce en Europe et à l'international.

D – Base de données EUDAMED

EUDAMED [Art. 33 MDR (5)] est la nouvelle base de données européenne des dispositifs médicaux visant à améliorer la traçabilité des DM en centralisant les informations qui lui sont relatives tout au long de son cycle de vie. L'entrée en vigueur de cette nouvelle base de données fait partie des mesures centrales des deux nouveaux Règlements 2017/745/CE (5) et 2017/746/CE (6). Elle permettra notamment au public de pouvoir avoir accès à des informations sur les dispositifs commercialisés en Europe.

Les objectifs affichés selon le nouveau Règlement (5) sont donc avant tout une amélioration de la transparence, une simplification des processus via la centralisation des données dans un portail unique et ainsi une meilleure coordination des différents acteurs.

EUDAMED est constituée de différents modules :

- Enregistrement des opérateurs économiques
- Enregistrement des dispositifs médicaux et Identification unique (IUD)
- Organismes notifiés et certificats CE
- Essais cliniques
- Matéριοvigilance et surveillance du marché

Chaque DM sera tracé au travers de son identifiant unique (IUD ou UDI) qui lui est attribué.

E – Traçabilité et vigilance

Une contribution majeure de cette nouvelle réglementation à l'amélioration de la traçabilité des DM mis à disposition est la mise en place d'un système d'identification unique de ces dispositifs. Dans ce système, chaque DM dispose d'un identifiant unique (IUD) qui lui est propre. Ce système est décrit dans l'Annexe VI du MDR (5). Cet IUD est composé en deux parties :

- Un IUD-ID qui est le code propre à au modèle de dispositif et chaque niveau de conditionnement dispose de son propre IUD-ID.
- Un IUD-IP qui est le code qui correspond lui à l'unité de production.

L'IUD est attribué par le fabricant et doit permettre une identification formelle d'un DM donné sur le marché. Les fabricants sont également responsables de l'introduction initiale, de la vérification périodique et de la mise à jour des données d'identification dans la base IUD.

La base de données IUD [Art. 28 du MDR (5)] est quant à elle établie et gérée par la Commission Européenne. Elle est intégrée à la base EUDAMED et elle permet un accès gratuit au public des données enregistrées en garantissant la protection des données à caractère confidentiel.

Un second élément qui contribue à l'amélioration de la vigilance est le Système électronique relatif à la vigilance et à la surveillance après commercialisation [Art. 92 MDR (5)]. Ce système est également intégré à la base de données EUDAMED. Mis en place par la Commission Européenne, il permet notamment de collecter les

informations suivantes et de les rendre disponibles aux différentes autorités compétentes et aux organismes notifiés :

- Les rapports des fabricants sur les incidents graves et les mesures correctives de sécurité ;
- Les PSUR ;
- Les informations échangées avec les autorités compétentes et la Commission.

Partie II : Analyse comparative des responsabilités des acteurs de la chaîne du dispositif médical avec les ceux de la chaîne du médicament

Cette seconde partie débutera par une présentation du médicament au regard de la législation européenne. Puis une analyse comparative des responsabilités des différents opérateurs économiques sera faite par rapport aux acteurs de la chaîne du médicament. Enfin, nous reviendrons sur différents points marquants et sur les premières observations quant à l'entrée en vigueur de cette nouvelle réglementation au cours d'un chapitre de discussion.

Chapitre I : Le médicament, introduction

Alors que l'histoire des dispositifs médicaux peut être qualifiée de contemporaine, celle des remèdes qui deviendront plus tard des médicaments remonterait au-delà de l'Antiquité. A cette époque-là, les remèdes médicaux étaient principalement réalisés à base de plantes, pour panser les blessures de guerre et soulager les maux du quotidien tels qu'une fièvre ou une toux. Ces remèdes, d'abord transmis par la tradition orale, ont ensuite pu faire l'objet de recueils grâce à l'arrivée de l'écriture. Les observations empiriques ont alors laissé place à la recherche scientifique et c'est à partir de ce point qu'est née la science du médicament.

Tout comme la mise sur le marché d'un dispositif médical, la mise sur le marché d'un médicament fait l'objet d'un cadre juridique élaboré.

Section I : L'agence Européenne des médicaments

L'agence Européenne des médicaments (EMA) est l'agence chargée de la régulation du médicament humain et vétérinaire pour le compte de l'Union Européenne (UE). Sa principale mission est la promotion de la santé publique et son rôle est d'assurer la fiabilisation du circuit du médicament sur son territoire.

Elle entre en activité en 1995 mais est instaurée par le Règlement 2309/93/CEE (30) de 1993, qui établit les procédures communautaires pour l'autorisation et la

surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire et instituant une agence qui s'appelle alors Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments. C'est avec ce règlement qu'est née la procédure centralisée de mise sur le marché d'un médicament, basée sur des critères d'évaluation communs.

L'EMA est une agence indépendante de la Commission Européenne, qui joue un rôle central au sein de l'Union Européenne avec des prérogatives spécifiques. Mais elle peut également s'appuyer sur un réseau d'agences nationales qui sont les points relais de chaque pays membres de l'UE. En France il s'agit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Section II : Cadre juridique du médicament

A – En Europe

Le cadre juridique du médicament en Europe est apparu en 1965 avec l'adoption par le Conseil de la Communauté Européenne de la première directive définissant le médicament en tant que tel : la Directive 65/65/CEE (31). Elle concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relative aux spécialités pharmaceutiques. Cette directive établit également les bases de l'Autorisation de mise sur le marché que nous connaissons actuellement et ce dans le but de prévenir l'apparition de nouveaux drames. En effet, il s'agit d'une mesure prise à la suite du scandale de la Thalidomide, un médicament donné dans les années 1960 aux femmes enceintes et ayant provoqué nombre de malformations chez les foetus et les bébés.

L'année 1993 marque un tournant décisif pour l'Europe : il s'agit de la création de l'Union Européenne avec l'entrée en vigueur du traité de Maastricht et ainsi du libre-échange des marchandises sur le sol européen. Cela implique une réelle harmonisation des procédures de mise sur le marché jusqu'alors régies par la Directive 65/65/CEE (31) complétée par la Directive 75/319/CEE (32) et par la Directive 75/318/CEE (33) toutes deux adoptées en 1975. C'est aussi au cours de cette même année qu'est instaurée l'Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments par le Règlement 2309/93/CEE (30). Ce règlement permet également la création de la

procédure centralisée alors destinée uniquement aux médicaments issus de hautes technologies.

Le cadre juridique alors instauré devient commun à l'ensemble des pays faisant partie de l'Union Européenne. Il s'articule autour d'une directive centrale : la Directive 2001/83 CE (34) instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Cette dernière afin d'être applicable est retranscrite dans le droit national de chaque pays de l'UE.

Ainsi désormais, en cas de désaccord entre les Etats membres concernant des prises de positions, les décisions prises par l'Agence sont communautaires et contraignantes pour les tous les Etats membres.

En 2004, l'expansion de l'Union Européenne et la nécessité d'accroître l'harmonisation des législations nationales européennes autour du médicament donnent lieu à l'adoption par la Commission Européenne du Règlement 726/2004/CE (35) établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

La [Figure 6](#) reprend les éléments clés mentionnés ci-dessus participant à l'évolution du cadre juridique du médicament en Europe par des actes contraignants.

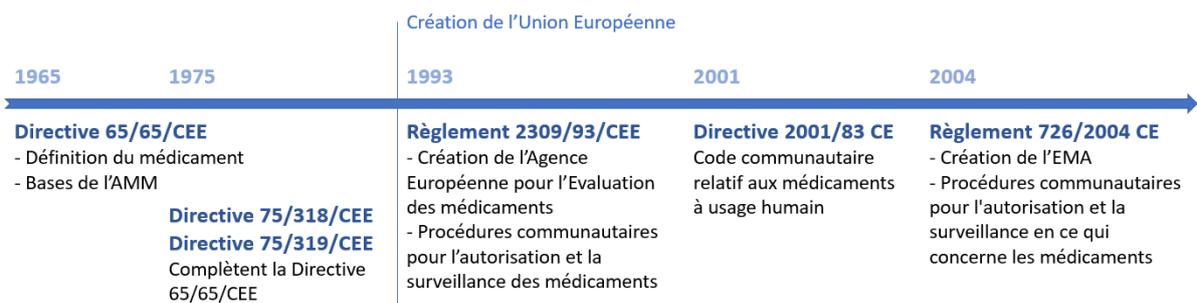


Figure 6 - Evolution du cadre juridique du médicament en Europe – [Figure originale]

A noter qu'il existe aussi en Europe des actes non contraignants, dont l'application n'est donc pas obligatoire. Ce sont par exemple des lignes directrices européennes (*guidelines*) ou l'Avis aux demandeurs (*Notice to applicants*) (36).

B – En France

En France, le cadre juridique du médicament est défini dans le Code de la Santé Publique (CSP). Il est divisé en deux parties : une partie législative (transposition en droit français des Directives Européennes) et une partie réglementaire.

A cela, les industriels et professionnels du médicament sont tenus de respecter les Bonnes Pratiques se référant à leur activité : Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), de Distribution (BPD), etc.

Enfin, les pharmacopées constituent un référentiel en ce qui concerne les matières premières, les produits finis et les méthodes analytiques. Ainsi, lorsqu'une monographie est décrite dans une pharmacopée, les entreprises ont le devoir de s'y conformer et de l'appliquer. Il existe une pharmacopée française, mais la pharmacopée qui sert majoritairement de référence pour les produits commercialisés en France est la Pharmacopée Européenne.

C - Définition du médicament

En Europe, le médicament est défini à l'article 1^{er} de la Directive 2001/83 CE (34), modifié par la Directive 2004/27 CE (37). Cette définition est transposée en France à l'article L5111-1 du code de la santé publique : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » (38)

On distingue différentes catégories de médicaments telles que les médicaments génériques, les médicaments biologiques ou encore les médicaments à base de plantes. A noter que les gaz médicaux entrent également dans le champ de la définition des médicaments et disposent donc à ce titre d'une AMM. Chaque catégorie de médicament dispose de sa propre définition dans le CSP.

D – Cycle de vie du médicament

Le cycle de vie du médicament est beaucoup plus long que celui du dispositif médical. Il est aussi bien souvent plus coûteux. Il faut compter en moyenne une dizaine d'années entre le début de la phase de recherche et l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Les grandes étapes qui conduisent à la commercialisation d'un médicament sont présentées dans le diagramme suivant :

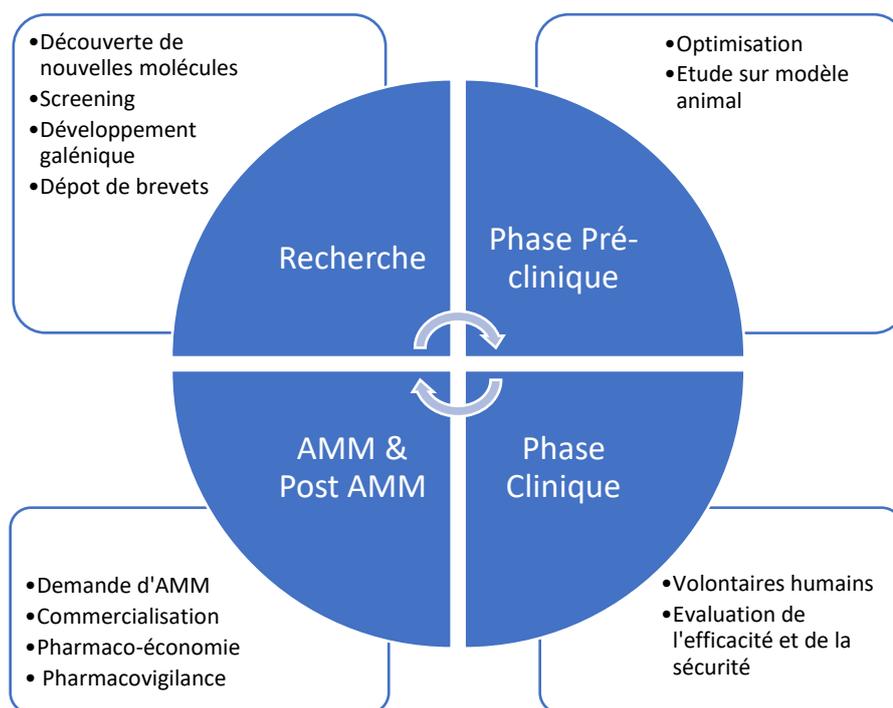


Figure 7 : Cycle de vie du médicament – [Figure originale]

En phase de recherche, en moyenne, 10 000 molécules seront testées par screening. C'est-à-dire qu'elles seront mises en présence de cibles potentielles par exemple des récepteurs cellulaires, afin de voir s'il y a des interactions qui ont lieu. Si tel est le cas, la molécule candidate passe aux étapes supérieures et pourra notamment faire l'objet de modélisation pour augmenter les interactions avec sa cible, réduisant ainsi le nombre des candidats médicaments à une dizaine.

La phase galénique permet d'obtenir une forme pharmaceutique (comprimé, suspension, gélule, etc...). Parallèlement les essais pré-cliniques pourront débuter afin de déterminer entre autres les paramètres toxicologiques et de sécurité.

L'arrivée au stade des essais cliniques ne signifie pas l'aboutissement du parcours. Le candidat médicament doit encore démontrer sa bonne tolérance chez le volontaire sain, c'est la phase I des essais cliniques. Il doit démontrer son efficacité sur des volontaires malades, c'est la phase II. Enfin, lors des essais de phase III, on valide le rapport bénéfice/risque sur une plus large population de patients.

A noter que des essais cliniques pourront avoir lieu après commercialisation dans le cas notamment d'une extension d'indication ou de cible thérapeutique, mais également dans le cas d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque lors d'une remontée d'informations.

En parallèle des différentes étapes mentionnées ci-dessus, il y aura des étapes clés réglementaires qui interviendront tout au long du cycle de vie :

- Demandes d'autorisation d'essais cliniques
- Constitution du dossier de d'autorisation de mise sur le marché (AMM)
- Commercialisation et maintien des AMM
- Elaboration des stratégies économiques de vente

Lors de la commercialisation, un point essentiel est la surveillance du marché et la remontée de cas de pharmacovigilance qui permettront le cas échéant la réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Section III : Autorisation de mise sur le marché et conditions de mise sur le marché d'un médicament

Le parcours est long pour un candidat médicament avant l'obtention de son AMM. De la phase de formulation galénique, aux études précliniques sur des modèles animaux adéquates, jusqu'aux études cliniques chez l'homme. Toutes ces étapes doivent permettre de pouvoir démontrer au travers du dossier déposé de demande d'AMM, un rapport bénéfice/risque favorable pour le patient.

A - Définition de l'Autorisation de mise sur le marché

En France, l'Article L5121-8 du CSP (38) statue que toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'ANSM. Cette autorisation peut être assortie de conditions appropriées, notamment l'obligation de réaliser des études de sécurité ou d'efficacité post-autorisation.

Si un fabricant souhaite commercialiser son médicament uniquement dans un seul pays d'Europe, il aura recours à une procédure nationale de demande d'AMM. En revanche, s'il souhaite mettre son médicament sur le marché dans plus d'un pays européen, il sera contraint de recourir à une procédure européenne. En Europe, il existe trois voies pour obtenir une AMM :

- La procédure centralisée : Les candidats médicaments qui passent par cette procédure ne doivent pas déjà être enregistrés dans un pays européen. De plus elle est à caractère obligatoire pour certains médicaments répondant aux critères listés dans l'annexe du Règlement CE 726/2004 (35) ; c'est par exemple le cas des médicaments dits « orphelins ». L'avantage de cette procédure est l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché valable dans l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne. Pour cela, un état membre de référence est désigné afin de réaliser l'évaluation de la demande pour le compte de l'ensemble des Etats. Une fois l'AMM obtenue par cette voie, l'ensemble des événements qui pourront l'impacter que ce soient des variations ou une demande de restriction des indications ou de suspension, seront appliqués à l'ensemble des pays de l'UE.
- La procédure décentralisée définie par la Directive 2004/27/CE (37) : cette procédure s'adresse aux candidats médicaments que le fabricant souhaite enregistrer dans plusieurs pays européens, mais ne rentrant pas dans le champ d'application de la procédure centralisée. Dans ce cas-là aussi, un état de référence est choisi pour réaliser l'évaluation du dossier pour le compte de tous les pays listés, il s'agit du Reference Member State (RMS) ; les autres états sont des Concerned Member States (CMS) ou états concernés.

- La procédure par reconnaissance mutuelle (MRP) également définie par la Directive 2004/27/CE (37) : est assez similaire à la procédure décentralisée à la différence que pour la MRP, le médicament est déjà enregistré lors d'une phase nationale dans un état européen. Lors de la phase européenne, cet état est désigné comme étant le RMS et les états que le fabricant souhaite ajouter sont les CMS.

Néanmoins, quelque soit la procédure nationale ou européenne ayant permis l'obtention de l'AMM, le niveau d'exigence et les documents devant être fournis sont identiques.

L'AMM peut être refusée à un médicament dans plusieurs cas :

- Si ce dernier ne démontre pas un rapport bénéfices/ risques favorable, c'est-à-dire que les effets thérapeutiques ne priment pas au vu des risques encourus par le patient ou pour la santé publique ;
- Si la composition qualitative et/ ou quantitative n'est pas celle déclarée dans le dossier soumis ;
- Si l'efficacité espérée n'est pas démontrée ou est insuffisante ;
- Si le dossier soumis n'est pas complet.

B – Dossier de soumission et Common Technical Document

Tout comme la certification CE est basée sur la documentation technique du dispositif médical ; la demande d'AMM est soutenue par le *Common Technical Document* (CTD) qui regroupe en 5 modules toute la documentation technique du médicament. Il s'agit d'un format réglementaire de dossier commun qui peut être soumis dans une majorité de pays. La trame du dossier a été élaborée en collaboration par l'Agence Européenne des médicaments (EMA), la *Food Drug Administration* (FDA) qui est l'agence américaine du médicament et l'agence Japonaise du médicament.

Les 5 modules sont les suivants :

- Module 1 : qui ne fait pas partie à proprement parler du CTD, puisqu'il s'agit des informations régionales qui sont donc spécifiques à la zone où est soumis le dossier.
- Module 2 : il regroupe les résumés des modules 3, 4 et 5.
- Module 3 : le module Qualité. On retrouve notamment en section 2, les informations relatives aux substances actives et à leurs fabricants et celles relatives au produit fini et à son ou ses fabricants. Ces informations concernent par exemple le procédé de fabrication, la liste des ingrédients entrant dans la composition du produit fini avec leur quantité, les méthodes de contrôle ou encore les données de stabilité.
- Module 4 : est le module des informations pré-cliniques.
- Module 5 : les informations cliniques.

Il s'agit d'une documentation qui évolue avec le médicament et doit donc être mise à jour dès que cela est nécessaire via des dossiers de variation qui sont soumis aux autorités compétentes pour approbation, ou de façon périodique lors des demandes de renouvellement d'AMM ou des rapports annuels en fonction des réglementations locales.

Si le dossier attendu lors d'une soumission de demande d'AMM est standardisé au format CTD, en fonction de la catégorie du médicament, s'il s'agit par exemple d'un médicament générique ou d'un biosimilaire d'une spécialité pharmaceutique possédant déjà une AMM, la base pour la constitution de son dossier peut être adaptée ou allégée. La Directive 2001/83/CE (34) avec son Annexe I définit les différentes bases de constitution de dossier qui peuvent exister.

C - Exigences pour la mise sur le marché d'un médicament

En vue de sa commercialisation sur le territoire européen, un médicament doit donc disposer d'une autorisation de mise sur le marché valable dans l'état dans lequel son fabricant souhaite le commercialiser, si l'AMM n'a pas été obtenue par la procédure

centralisée. Cette AMM a été délivrée suite à l'examen du CTD et est maintenue à jour tout au long du cycle de vie.

Le médicament doit disposer d'un titulaire d'AMM sur le territoire européen et ou d'un exploitant en France dans le cas français.

En fonction des systèmes nationaux de prise en charge de la santé, le médicament peut également subir une évaluation médico-économique visant à statuer sur son prix de vente et le cas échéant son taux de remboursement. En France, cette évaluation est réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS), via la commission de la Transparence.

Chapitre II : Analyse comparative des responsabilités des différents acteurs de la chaîne du dispositif médical et de la chaîne du médicament en France

Le règlement 2017/745/CE (5) définit cinq acteurs économiques pour le dispositif médical que sont :

- Le fabricant,
- Le mandataire,
- L'importateur,
- Le distributeur,
- La personne visée à l'article 22 (pour des raisons de pertinence vis-à-vis de l'analyse comparative avec les acteurs du médicament, cet opérateur ne sera pas détaillé).

Nous aborderons également dans ce cadre, le rôle et les responsabilités des organismes notifiés et des autorités nationales compétentes également impactées par l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation.

Nous verrons en parallèle la comparaison avec les acteurs équivalents du secteur du médicament.

Section I : Le fabricant

A – Le fabricant de dispositifs médicaux

1 – Définition (Article 2 du R2017/745/CE)

Le fabricant est une personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sous sa marque (5). De ce fait, il est le premier acteur de la chaîne du dispositif et il occupe une place centrale étant données ses responsabilités.

2 – Les responsabilités du fabricant de dispositifs médicaux

L'article 10 du MDR liste les obligations générales des fabricants. Il va de soi que ces derniers sont tenus de concevoir et fabriquer des dispositifs conformes aux exigences CE, sûrs d'utilisation et efficaces. Pour cela, ils doivent réaliser une évaluation clinique de leur DM, constituer et tenir à jour la documentation technique, et le cas échéant lorsque le fabricant est situé hors de l'UE, il doit veiller à faire en sorte que son mandataire ait en permanence à sa disposition ladite documentation.

Le fabricant a la responsabilité de garantir la conformité du dispositif aux exigences réglementaires tout au long de son cycle de vie. Cela passe par la maîtrise et la mise à jour de son système de management de la qualité, le maintien de procédures garantissant une production conforme et la prise de mesures correctives si un doute est soulevé quant à la conformité ; les fabricants ont une obligation de coopération avec les autorités compétentes.

Pour résumer, le fabricant a des responsabilités vis-à-vis du dispositif qu'il entend commercialiser et tout au long du cycle de vie :

- Fournir, mettre à jour et tenir à disposition des différents opérateurs impliqués la documentation technique ;
- Détenir une déclaration de conformité CE faisant suite à la procédure d'évaluation et au marquage CE ;
- Constituer et mettre à disposition le résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques, qui sera ensuite disponible sur la base de données EUDAMED ;
- Attribuer et enregistrer sur la base EUDAMED un Identifiant Unique du Dispositif (IUD) ;
- Veiller à ce que chaque dispositif soit mis sur le marché avec les éléments de packaging qui conviennent en fonction de la classe de risque (étiquetage et notice le cas échéant).

A cela, s'ajoute les obligations spécifiques du fabricant durant la période de commercialisation, après la mise sur le marché du dispositif. En effet, lorsque le DM est sur le marché, le fabricant a la responsabilité de s'assurer d'une bonne traçabilité

du dispositif et qu'un système de matériovigilance est en place et assure la surveillance du marché.

Avec l'entrée en vigueur du nouveau Règlement, le fabricant dispose également de responsabilité concernant l'organisation de son entreprise :

- Il doit veiller à être enregistré dans la base de données EUDAMED ;
- Disposer en son sein d'une personne chargée de veiller au respect de la réglementation dont l'identité est enregistrée par le fabricant dans la base EUDAMED ;
- Il doit disposer d'un système de management de la qualité, un système de veille réglementaire et un système d'archivage ;
- Il doit également disposer d'une couverture financière suffisante dans le cas où des réparations pour des dommages causés par un dispositif défectueux relèverait de sa responsabilité ;
- Si le fabricant est établi hors de l'Union Européenne, il a la responsabilité de désigner le mandataire qui le représentera au sein du territoire.

A noter que la personne chargée de veiller au respect de la réglementation doit pouvoir attester posséder l'expertise requise pour exercer cette fonction. Ses missions sont définies à l'Article 15 du MDR (5) et doit faire en sorte que :

- La conformité soit correctement vérifiée ;
- La documentation technique et la déclaration de conformité UE soient établies et tenues à jour ;
- Les obligations en matière de surveillance après commercialisation soient remplies ;
- Les obligations en matière de notification des autorités compétentes des incidents graves et des mesures correctives soient remplies.

B – Le fabricant de médicament

1 – Définition (Article R5124-2 CSP)

Un fabricant de médicament est selon sa définition : une entreprise ou un organisme qui fabrique des médicaments en vue de les vendre en gros, de les céder à titre gratuit ou de les expérimenter sur l'Homme.

Les opérations qui sont qualifiées de fabrication sont les suivantes :

- L'achat des matières premières et des articles de conditionnement ;
- Les opérations de productions, de contrôle de la qualité et de la libération des lots ;
- Les opérations de stockage qu'elles soient de la matière première, des vracs ou produits de production intermédiaires ou des produits finis.

Ainsi il n'est pas rare de trouver plusieurs sites fabricants listés dans le module 3.2 en partie produit fini du CTD, assurant chacun différentes responsabilités. Le [Tableau 5](#) présente un exemple de ce qu'on pourrait retrouver en partie 3.2.P.3.1 du CTD présentant les différents fabricants impliqués dans la fabrication d'un médicament X.

Tableau 5 – Sites fabricants et leurs responsabilités dans la fabrication du médicament X

Sites fabricant	Responsabilités
Site fabricant A	Production du vrac
Site fabricant B	Packaging
Site fabricant C	Contrôle qualité et libération de lots

A noter, que le fabricant mentionné sur la notice du médicament est le fabricant responsable de la libération du lot sur le marché, ce n'est donc pas nécessairement le fabricant de la forme galénique sous forme de vrac ou produit semi fini.

2 – Les responsabilités du fabricant de médicament

Les établissements pharmaceutiques fabricants en Europe doivent disposer d'une autorisation d'ouverture délivrée par l'autorité compétente du pays dans lequel ils sont

établis et ce, que leur production soit destinée à un marché intérieur ou à l'export. Cette obligation est spécifiée à l'Article 40 de la Directive 2001/83/CE (34) «1. Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments sur leur territoire soit soumise à la possession d'une autorisation. Cette autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation.

2. L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division, de conditionnement ou de présentation. »

Afin d'assurer que le médicament produit est conforme aux exigences de qualité, sécurité et efficacité définies par la législation européenne, le fabricant est tenu de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practices (GMP) en anglais.

Les BPF sont définies dans la Directive 2001/83/CE (34) sur la base de l'Article 47 qui est amendé par la Directive 2004/27/CE (37).

Le fabricant doit donc disposer d'un certificat de compliance aux GMP délivré par une autorité compétente à la suite d'une inspection. Ce certificat est renouvelable périodiquement et est libre d'accès dans la base de donnée de la Commission Européenne : EudraGMP (39).

Les BPF/GMP sont donc le cadre réglementaire qui régit la fabrication des produits pharmaceutiques. Il s'agit d'un texte opposable lors des inspections.

La partie 1 des BPF se décompose en 9 chapitres généraux (40) qui décrivent les critères à respecter pour les items suivants :

- 1) Système qualité pharmaceutique ;
- 2) Personnel ;
- 3) Locaux et matériel ;
- 4) Documentation ;
- 5) Production ;
- 6) Contrôle de la qualité ;
- 7) Activités externalisées ;

- 8) Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments ;
- 9) Auto-inspection.

Sur une base plus juridique, un fabricant qui met sur le marché un lot de son médicament engage la responsabilité propre de la personne responsable (pharmacien responsable en France) qui libère le lot.

La personne responsable est le garant de la qualité au sein d'un établissement pharmaceutique. Selon l'Art. L5124-2 du CSP (38), il est personnellement responsable du respect des dispositions prises par le CSP et partage la responsabilité civile et pénale avec le dirigeant de l'entreprise. Les opérations pharmaceutiques sont sous sa responsabilité, de la fabrication au suivi et retrait de lots, en passant par la promotion, la distribution et le stockage mais aussi les opérations d'importation et exportation. La personne responsable est déclarée auprès de l'EMA pour les médicaments ayant une AMM communautaire et de l'autorité compétente du pays où se situe le site.

En France, en cas de faute ou manquement grave, le pharmacien risque des poursuites au civil et au pénal mais aussi devant l'ordre des pharmaciens.

Le fabricant est également responsable de s'assurer que ses fournisseurs et sous-traitants sont en conformité de leurs obligations respectives via notamment la mise en place de contrats qualité ou accords entre les différentes parties, et la vérification par des audits périodiques.

Section II : Les représentants des fabricants sur le territoire européen

A – Le mandataire pour le dispositif médical

1 – Définition (*Article 2, point 32 du R2017/745/CE*)

Le mandataire est toute personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier (5).

Le mandat est donc un contrat écrit entre le fabricant et le mandataire encadrant l'activité de ce dernier.

2 – Responsabilités du mandataire

Si le fabricant se doit de conserver la responsabilité de certaines tâches, il peut en déléguer d'autres à un mandataire de son choix. L'article 11 du MDR (5) décrit les tâches dont le mandataire doit au minima s'acquitter dans le cadre de son mandat :

- Vérifier que le DM dispose d'une déclaration de conformité et d'une documentation technique et le cas échéant, qu'une procédure d'évaluation de la conformité appropriée a été appliquée par le fabricant ;
- Tenir à disposition des autorités compétentes une copie de la documentation technique, de la déclaration de conformité UE et le cas échéant du certificat applicable ainsi que toute modification ou document complémentaire ;
- S'enregistrer électroniquement dans la base de données EUDAMED, vérifier périodiquement l'exactitude des données renseignées et le cas échéant les mettre à jour. Le mandataire doit également s'assurer que le fabricant s'est acquitté de ses obligations d'enregistrement de son produit dans la base de données.
- Travailler en collaboration avec les autorités compétentes et répondre à leurs sollicitations :

- Sur leur demande, communiquer les éléments nécessaires à la démonstration de la conformité,
 - Faire la liaison avec le fabricant lors d'une demande d'échantillons ou d'accès à un dispositif,
 - Coopérer à toute mesure préventive ou corrective lorsqu'un risque est décelé sur un dispositif,
 - Les informer ainsi que l'organisme notifié, s'il venait à mettre fin au mandat dans le cas où le fabricant ne respecterait pas ses obligations.
- Informer immédiatement le fabricant des réclamations et signalements d'incidents provenant de professionnels de santé, de patients ou d'utilisateurs.

En plus des obligations spécifiques au mandataire, le Règlement (5) prévoit des obligations qui incomberont soit au fabricant, soit au mandataire le cas échéant. C'est par exemple le cas lors de la remontée des cas de matériovigilance et de l'analyse des données qui, si elles mettent en évidence une augmentation du risque ou l'émergence d'un nouveau risque, l'article 90 (5) prévoit alors que le fabricant ou le mandataire prenne les mesures correctives de sécurité nécessaires.

Et comme le fabricant, le mandataire doit disposer au sein de son entreprise d'une personne chargée de veiller au respect de la réglementation.

B – Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le médicament

1 – Définition du titulaire d'Autorisation de Mise sur le Marché

Le titulaire d'AMM tel qu'il est mentionné à l'Article L5121-8 du CSP (38), est la société ou l'entité légale qui détient l'autorisation de commercialiser le médicament dans un ou plusieurs pays membre de l'Union Européenne.

Le titulaire d'AMM est le relai entre le fabricant et les autorités compétentes. C'est lui qui est en charge de déposer le dossier de demande d'AMM et qui sera donc en communication avec les autorités lors de la procédure. Par la suite, le titulaire aura la responsabilité de soumettre les variations et les différentes documentations

nécessaires au maintien de l'AMM. Il est aussi tenu de communiquer aux autorités nationales compétentes et à l'EMA le cas échéant toute information qui pourrait avoir un impact sur la qualité ou la sécurité du médicament.

A la différence du fabricant, le titulaire de l'AMM n'est pas nécessairement un établissement pharmaceutique.

Dans le cas des groupes pharmaceutiques multinationaux, le modèle économique souvent choisi est d'attribuer le rôle de titulaire d'AMM aux entités ou filiales locales.

2 – Cas particulier de l'Exploitant en France (Article R5124-2, point 3 du CSP)

Le statut d'exploitant est une spécificité française au sein de l'Union Européenne. Il s'agit des entreprises ou organismes qui en France se livrent aux activités d'exploitation de médicaments. Ces activités comprennent : les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

L'exploitation des médicaments est formalisée par des licences d'exploitation. Elle est assurée soit par le titulaire de l'AMM, soit par un autre tiers pour le compte de ce titulaire d'AMM. Les différentes catégories des activités d'exploitation peuvent le cas échéant être réparties entre le titulaire de l'AMM et un exploitant.

3 – Responsabilités

Le titulaire de l'AMM et l'exploitant ont la responsabilité de la mise sur le marché européen du médicament visé par cette AMM.

L'exploitant doit avoir une connaissance approfondie des activités dont il a la licence. Cela implique un échange de données, la tenue à jour des informations et la communication avec les différents acteurs de la chaîne du produit exploité (le fabricant, la maison mère et le titulaire de l'AMM en premier lieu, les importateurs, distributeurs et différents prestataires concernés). Cela implique également de maîtriser le circuit

du médicament et des points critiques, il doit aussi avoir accès aux données de pharmacovigilance qui sont remontées via les différents acteurs au niveau mondial.

Section III : Importation, exportation et distribution

A – Importation, exportation et distribution du dispositif médical

1 – L'importateur de dispositifs médicaux (Art. 13 R2017/745 CE)

L'importateur est toute personne physique ou morale établie dans l'Union qui met un dispositif provenant d'un pays tiers sur le marché de l'Union (5).

L'importateur est impérativement établi sur le sol de l'Union Européenne. Son activité peut être résumée en l'achat de DM conformes à la réglementation européenne à des fabricants établis hors de l'UE ; et à la revente de ces dispositifs sur le sol européen. L'activité est formalisée via un contrat signé des deux parties.

L'importateur est celui qui fait entrer pour la première fois un dispositif dans l'UE, s'il le distribue ensuite, il peut également être distributeur. Dans ce cas-là c'est le statut d'importateur qui prime.

Le nouveau règlement impose à l'importateur :

- De devoir s'enregistrer en tant que tel sur la base EUDAMED et maintenir ses données à jour tout au long de la commercialisation du DM,
- De spécifier ses coordonnées sur le dispositif,
- De s'assurer que le fabricant auquel il achète sa marchandise s'est bien acquitté de ses obligations. C'est-à-dire que l'importateur vérifie les points suivants :
 - Le dispositif médical dispose bien d'un marquage CE associé à une déclaration de conformité, que l'étiquetage est conforme et qu'il a bien une notice associée.
 - Dans la base de données EUDAMED : le dispositif est enregistré avec son IUD. Le fabricant y est inscrit et a désigné son mandataire.

- De veiller à ce que les conditions de stockage et de transport ne compromettent pas la sécurité et les performances du DM, conformément aux conditions du fabricant.
- Prendre les mesures qui s'imposent et coopérer avec les autorités compétentes en cas de découverte de la non-conformité du dispositif et en informer le fabricant, le mandataire et l'organisme notifié.

Afin de pouvoir démontrer qu'il est en capacité de tenir ses obligations, l'importateur doit disposer de processus documentés et appliqués en interne.

Enfin, dans certains cas particuliers, l'importateur peut être assimilé au statut de fabricant avec les obligations qui lui incombent. C'est par exemple le cas lorsque l'importateur opère des opérations de reconditionnement ; il doit alors disposer d'un système de gestion de la qualité certifié par un organisme notifié. C'est aussi le cas lorsque l'importateur :

- Met à disposition le dispositif sous son nom propre ou sa marque déposée,
- Modifie le DM ou le met en service de telle sorte que sa conformité peut en être impactée,
- Modifie la destination d'un dispositif déjà en circulation.

2 – Le distributeur de dispositifs médicaux

Le distributeur est défini selon le nouveau règlement 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 (5).

Dans le cas du distributeur, le DM a déjà été introduit sur le marché européen par l'importateur. On distingue ainsi la mise sur le marché d'un dispositif médical qui est la première mise à disposition du dispositif sur le sol européen, et la mise à disposition qui s'opère lorsque le dispositif est déjà présent sur le marché.

Avant l'arrivée du nouveau règlement, tout comme l'importateur, le distributeur n'était pas directement visé par les directives et ses responsabilités faisaient l'objet des réglementations nationales. En France, il était ainsi défini dans le Code de la Santé

Publique à l'article R. 5211-4, comme toute personne physique ou morale se livrant au stockage de dispositifs médicaux et à leur distribution ou à leur exportation, à l'exclusion de la vente au public.

Le Règlement 2017/745 apporte donc en France une évolution au niveau de la définition du distributeur de dispositifs médicaux en élargissant son champ d'activité à sa vente au détail.

De même que pour l'importateur et le mandataire, le distributeur peut être assimilé au statut de fabricant lorsqu'il réalise certaines actions présentées par la [Figure 8](#).

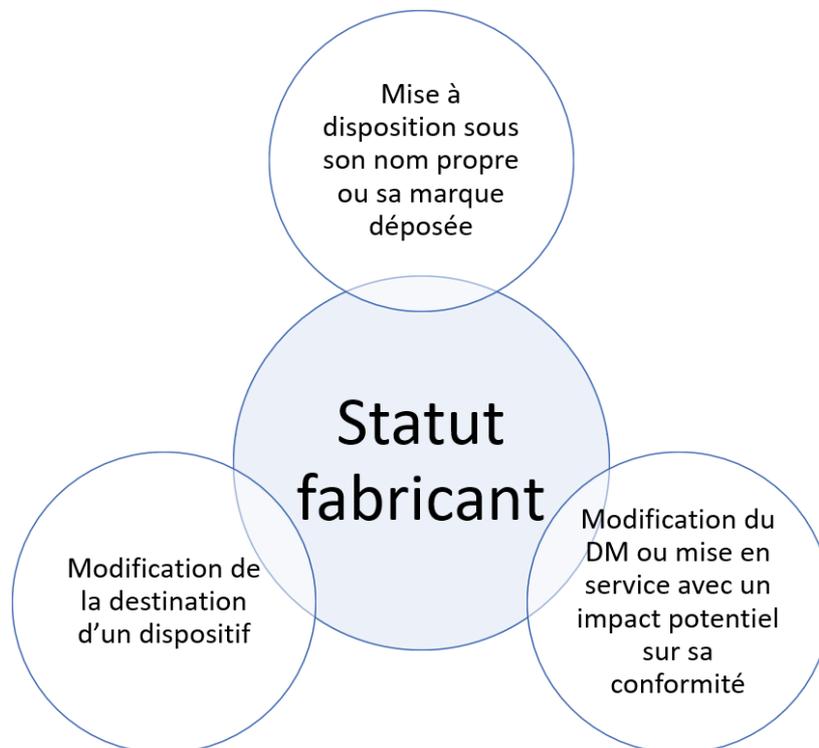


Figure 8 – Cas prévus par le Règlement 2017/745 (5) où les obligations du fabricant incombent à l'opérateur économique qui les réalise (mandataire, importateur ou distributeur) – [Figure originale]

B – La distribution en gros de médicaments

On entend par «distribution en gros des médicaments» telle que définie à l'article 1^{er} de la directive 2001/83/CE (34) «*toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public; ces activités sont réalisées avec :*

- *Des fabricants ou leurs dépositaires,*

- *Des importateurs,*
- *D'autres grossistes ou avec les pharmaciens et les personnes autorisées ou habilitées, dans l'État membre concerné, à délivrer des médicaments au public. »*

L'article 77 de la Directive (34) précise que « *Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la distribution en gros des médicaments soit soumise à la possession d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments, précisant le lieu pour lequel elle est valable* ».

Pour obtenir une autorisation de distribution en gros, les demandeurs doivent au moins répondre aux exigences suivantes (34) :

- a) Disposer des locaux, d'installations et d'équipements, adaptés et suffisants, de façon à assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments ;
- b) Disposer d'un personnel et notamment d'une personne responsable désignée, qualifiée dans les conditions prévues par la législation de l'État membre concerné ;
- c) S'engager à respecter les obligations qui lui incombent en vertu de l'article 80 (34) c'est-à-dire : « *ne se procurer ses approvisionnements de médicaments qu'auprès de personnes qui, soit possèdent elles-mêmes l'autorisation de distribution, [...] ne fournir des médicaments qu'à des personnes qui, soit possèdent elles-mêmes l'autorisation de distribution, soit sont autorisées ou habilitées dans l'État membre concerné à délivrer des médicaments au public* ».

En France, la distribution en gros de médicaments relève du monopole pharmaceutique. Ce dernier a pour but la préservation de la santé publique ; il est défini dans le CSP à l'Article L.4211-1(41) et réserve entre autres aux pharmaciens le monopole de :

« *1° La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;*
[...]

4° La vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ; [...]

8° La vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public, à l'exception des tests destinés au diagnostic de la grossesse ainsi que des tests d'ovulation. »

Cela implique pour le pharmacien inscrit à l'ordre National des Pharmaciens, qu'en échange de l'exclusivité sur les activités listées ci-dessus, qu'il engage à respecter la réglementation et met en jeu sa responsabilité personnelle.

1 – Distribution en gros par les fabricants et leurs dépositaires

Les fabricants disposent de plusieurs circuits pour écouler leur stock de production. Ils peuvent tout d'abord vendre directement leurs médicaments à des officines, groupements officinaux ou des pharmacies à usage intérieur (PUI). Le deuxième circuit est la vente de leur stock à un intermédiaire que sont les grossistes répartiteurs qui approvisionnent à leur tour les officines.

Enfin, le dernier circuit fait intervenir un nouvel intermédiaire : le dépositaire qui est un partenaire logistique qui gère pour le compte du fabricant la distribution en gros. Dans ce cas, le fabricant reste propriétaire de son stock.

La directive (34) précise toutefois que « *La possession d'une autorisation de fabrication emporte celle de distribuer en gros les médicaments concernés par cette autorisation. La possession d'une autorisation d'exercer l'activité de grossiste en médicaments ne dispense pas de l'obligation de posséder l'autorisation de fabrication et de respecter les conditions fixées à cet égard, même lorsque l'activité de fabrication ou d'importation est exercée accessoirement* ».

2 – Les importateurs de médicaments

Selon sa définition réglementaire, l'importateur est « *l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur*

expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments (...) en provenance :

a) D'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ;

b) Ou d'autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les médicaments, produits ou objets ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre l'article 40 de la directive 2001/83 du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ».

3 – Le grossiste répartiteur et le distributeur en gros à l'exportation

Les grossistes répartiteurs et distributeurs en gros à l'exportation sont des établissements pharmaceutiques devant donc disposer d'une autorisation d'ouverture correspondant à leur activité.

Le grossiste répartiteur est une l'entreprise qui se livre à l'achat et au stockage de médicaments en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Les grossistes répartiteurs ont une obligation de service public avec des contraintes pour la constitution de leur stock dont ils sont propriétaires ; ils constituent un réseau sur le territoire national français qui permet l'approvisionnement des officines.

Les distributeurs en gros à l'exportation sont quant à eux des entreprises qui se livrent à l'achat et au stockage de médicaments en vue de leur exportation et en l'état.

Section IV : Les organismes notifiés

L'organisme notifié (ON) est une entité en Europe qui a la charge de réaliser l'évaluation de conformité de toutes les classes de DM exceptés les DM de classe I.

L'ON est désigné sur demande par une autorité responsable des ON en Europe ; en France cette autorité responsable est l'ANSM et le seul ON au titre des deux nouveaux Règlements est le GMED.

Les organismes notifiés et leur personnel ont une obligation d'indépendance et d'impartialité vis-à-vis des différents opérateurs économiques du dispositif médical. Toutes les exigences auxquelles ils doivent répondre sont spécifiées dans l'Annexe VII du Règlement 2017/745/CE (5).

Leur mission première est l'évaluation des demandes de conformité déposées par les fabricants. Cela passe par l'évaluation de la documentation technique fournie par le fabricant, mais l'ON peut également décider de procéder à un audit du système de gestion de la qualité chez le fabricant afin de garantir que l'intégralité du processus est conforme au nouveau Règlement (5). A noter qu'il existe deux types d'évaluation de la conformité par un ON :

- L'évaluation sur la base de l'examen de type, décrite à l'Annexe X du règlement (5),
- L'évaluation sur la base de la vérification de la conformité du produit, décrite Annexe XI du règlement (5).

Il évalue également l'évaluation préclinique et clinique fournie par le fabricant. Au terme de la procédure d'évaluation, l'ON rend un rapport qui documente clairement et avec transparence au travers de ses conclusions, les résultats de son investigation. Il communique alors sa décision au fabricant quant à la délivrance ou non d'un certificat de conformité.

Mais l'organisme notifié a également un rôle en amont de l'évaluation de la demande de certification en accompagnant les fabricants qui le sollicitent. Il a aussi un rôle en aval, notamment lorsqu'une modification du certificat de conformité délivré est nécessaire ou lors de la re-certification. Il assure également des activités de surveillance et de contrôle.

A noter, qu'on retrouve le numéro l'ON certificateur au niveau du logo du marquage CE. Avec l'entrée en vigueur du nouveau Règlement (5), chaque ON se voit attribué par la Commission Européenne un numéro unique d'identification. On peut retrouver tous les ON désignés en application du Règlement (5) sur la base NANDO (New Approach Notified and Designated Organisations) (42) tenue à jour par la Commission Européenne.

Section V : Les autorités de santé et la Commission Européenne

A – La Commission Européenne

La Commission Européenne est l'une des principales institutions de l'Union Européenne. Elle est instituée par le traité de Rome en 1957 et ses compétences actuelles sont listées dans le Traité sur l'Union européenne [Art. 17](43).

Dans le cadre des produits des santé, elle est à l'initiative de la législation dans ce domaine et veille à ce que le droit communautaire soit respecté.

Concernant les demandes d'AMM par procédure centralisée, elle est aussi une instance décisionnaire. C'est à elle qu'incombe la décision finale d'octroi de l'AMM sur avis rendu par le comité de l'EMA en charge de l'évaluation.

Concernant le dispositif médical, la Commission a la gestion de la base de données EUDAMED, en d'autres termes elle a la charge d'assurer la centralisation et la gestion des données de l'ensemble du secteur du DM sur la base des nouvelles réglementations 2017/745 (5) et 2017/746 (6).

B – Responsabilités de l'Agence Européenne des médicaments

L'EMA comme son nom l'indique a comme scope principal les médicaments humains et vétérinaires. Mais l'entrée en vigueur des nouveaux Règlements (5,6) lui confère de nouvelles responsabilités dans l'évaluation de certaines catégories de produits. Ainsi, l'EMA pourra être saisie par les organismes notifiés pour intervenir dans l'évaluation des produits suivants :

- Les médicaments combinés à des dispositifs médicaux,
- Les dispositifs médicaux combinés à substance active auxiliaire,
- Les dispositifs de diagnostic in-vitro,
- Les dispositifs médicaux composés de substances résorbées au niveau systémique par l'organisme,
- Les produits frontières.

Concernant le médicament, les principales responsabilités de l'agence européenne sont donc premièrement, l'évaluation des demandes d'AMM selon la procédure dite centralisée. Cette procédure vise à rendre accessible le candidat médicament sur l'entièreté du territoire européen. L'évaluation est réalisée sur la base de critères scientifiques par des comités spécialisés au sein de l'agence qui sont au nombre de sept (44) :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Comité des thérapies avancées (CAT)
- Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)
- Comité pédiatrique (PDCO)
- Comité des médicaments à base de plantes (HMPC)
- Comité des médicaments orphelins (COMP)
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)

Ces comités rendent un avis favorable ou défavorable à la demande d'AMM et la décision d'octroi ou non de l'AMM revient *in fine* à la Commission Européenne qui est l'instance décisionnaire.

L'EMA est également responsable de la surveillance post commercialisation des médicaments en Europe. Elle joue un rôle de centralisation des remontées d'informations et de coordination des agences nationales. C'est au PRAC qu'incombe la responsabilité de l'évaluation et de la gestion du risque, et de la surveillance de la sécurité des médicaments en Europe (45).

L'EMA peut aussi être saisie par les industriels du médicament afin de fournir un avis scientifique sur le développement d'un médicament en cours. Elle est aussi responsable de la publication de lignes directrices afin d'aider les acteurs des secteurs concernés à respecter la réglementation et les normes qualité.

Enfin, il existe certains cas particuliers autour de l'AMM pour lesquels le rôle de l'EMA est renforcé : c'est le cas par exemple des médicaments pour lesquels une demande de désignation orpheline est soumise ; ou si le candidat médicament est reconnu comme ayant potentiellement un intérêt majeur pour la santé publique par le CHMP,

son évaluation peut être réalisée selon une procédure dite accélérée, réduisant ainsi les délais de chaque phase de l'évaluation. L'octroi de l'AMM peut également être assortie de conditions appropriées. C'est le cas des AMM délivrées pour des circonstances exceptionnelles et des AMM conditionnelles. Ces AMM doivent répondre à des critères très précis.

L'AMM conditionnelle peut être délivrée dans le cas des thérapies visant des maladies orphelines, des traitements pour des maladies graves/ mortelles ou des médicaments pour des maladies émergentes comme ça a été le cas en 2020 avec les vaccins contre la COVID-19. Cette AMM est valide pour une durée d'un an, renouvelable. Elle est délivrée lorsque les données cliniques ne sont pas encore disponibles mais seront fournis dès que disponibles, et avec un rapport bénéfices/ risques présumé favorable. Les mesures qui accompagnent cette AMM engagent le fabricant à rendre des études de suivi clinique. La tenue de ses engagements et des résultats cliniques probants permettront de basculer d'une AMM conditionnelle à une AMM classique.

A la différence de l'AMM conditionnelle, l'AMM pour circonstances exceptionnelles est délivrée lorsque les données cliniques ne sont pas disponibles car elles visent des maladies extrêmement rares ne permettant pas la réalisation d'essais cliniques autant d'un point de vue statistique que sur le plan éthique. Cette AMM valide pour une durée de cinq ans mais fait l'objet d'une réévaluation tous les ans.

C – L'ANSM

L'ANSM est l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé, c'est un établissement public sous la tutelle du Ministère chargé de la santé. Elle existe depuis le 1^{er} mai 2012 et est instaurée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (46) dans les buts entre autres d'améliorer la transparence envers le public et de renforcer la gestion des conflits d'intérêt. Elle dispose dans son champ de compétences des médicaments et dispositifs médicaux, mais également des produits biologiques tels que les produits sanguins labiles, les organes, les tissus et les cellules ; des produits biocides, cosmétiques et de tatouage.

1 – Dans le cadre du dispositif médical

L'ANSM a plusieurs rôles dans le cadre des dispositifs médicaux qui sont résumés par la [Figure 9](#). Elle est donc premièrement, l'agence responsable des organismes notifiés en France. Elle reçoit à ce titre les demandes de désignation d'organismes d'évaluation de la conformité conformément aux Règlements 2017/745 et 2017/746 CE.

Elle reçoit et évalue également les demandes d'autorisation d'essais cliniques se déroulant sur le territoire français.

Enfin, elle a un rôle primordial dans la surveillance du marché français aussi bien sur le volet de la matériovigilance avec la remontée des cas d'effets indésirables et de défaillance des DM, que sur le volet de contrôle et d'inspection des industriels.

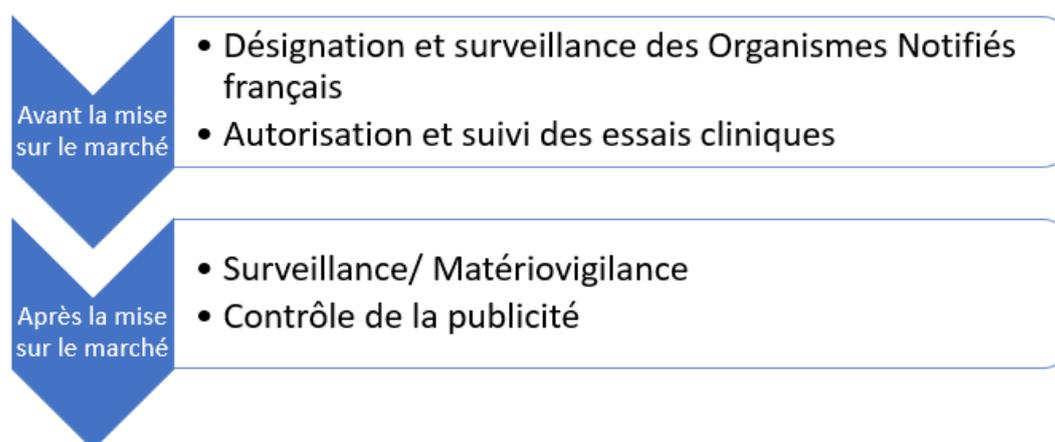


Figure 9 - Rôles de l'ANSM dans le cycle de vie du dispositif médical – [Figure originale]

2 – Dans le cadre du médicament

L'ANSM intervient en France à toutes les étapes du cycle de vie du médicament. La [Figure 10](#) présente les différents rôles de l'ANSM au cours du cycle de vie du médicament. A la différence du secteur des DM où c'est l'organisme notifié qui évalue la demande de certification, l'ANSM au travers de son organisation matricielle et de ses Directions Produits, est amenée à évaluer des soumissions de demandes d'AMM soit en procédure nationale, soit car la France a été désignée comme état de référence lors d'une procédure européenne pour l'évaluation de la demande d'AMM.

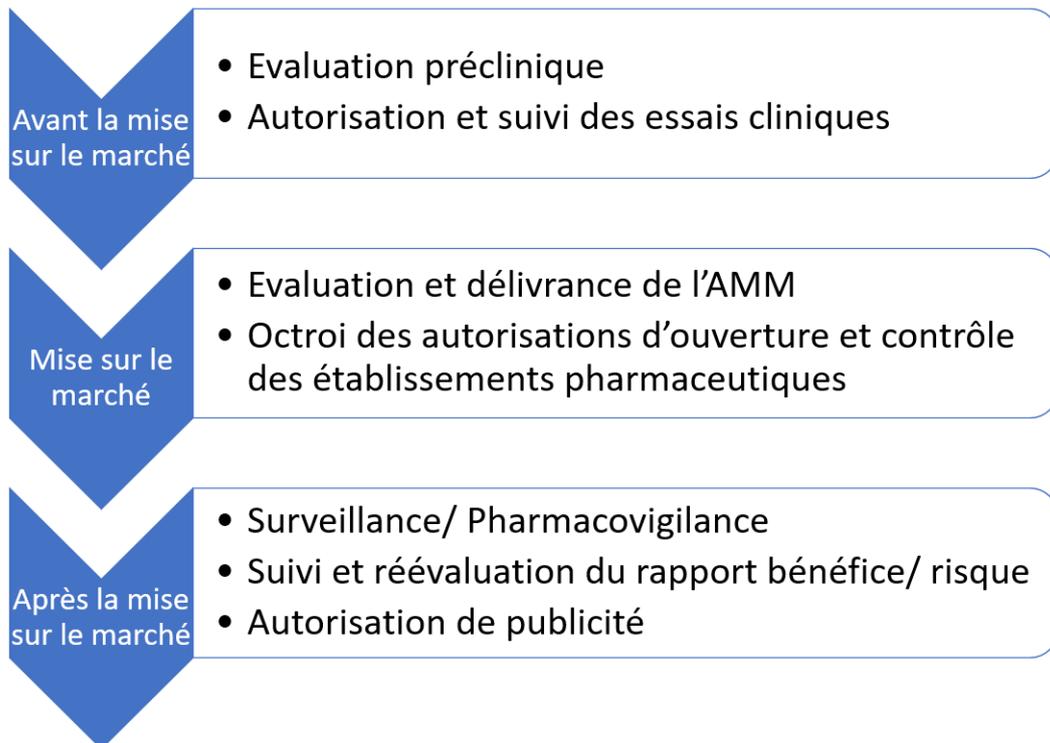


Figure 10 - Rôles de l'ANSM dans le cycle de vie du médicament – [Figure originale]

Chapitre III : Discussion

Ce nouveau Règlement a été adopté avec le but premier d'harmoniser la réglementation relative aux dispositifs médicaux sur le territoire de l'Union Européenne, et ainsi d'améliorer la sécurité des patients, utilisateurs et de la santé publique tout en garantissant une meilleure traçabilité et d'avantage de transparence. Son entrée en vigueur et sa mise en œuvre représentent un challenge important pour le secteur du dispositif médical mais pas seulement ; les entreprises de la santé et du médicament, les autorités compétentes, les organismes notifiés, les hôpitaux et les patients sont aussi impactés notamment par l'arrivée de nouveaux outils.

Alors que la période de transition des directives au nouveau Règlement est toujours en cours, un premier constat apparaît concernant le nombre d'opérateurs économiques impliqués dans le circuit du dispositif médical. Ce dernier peut fortement varier en fonction de la localisation géographique du fabricant. Dans la [Figure 11](#) ci-dessous 2 cas pratiques illustrant cette complexité :

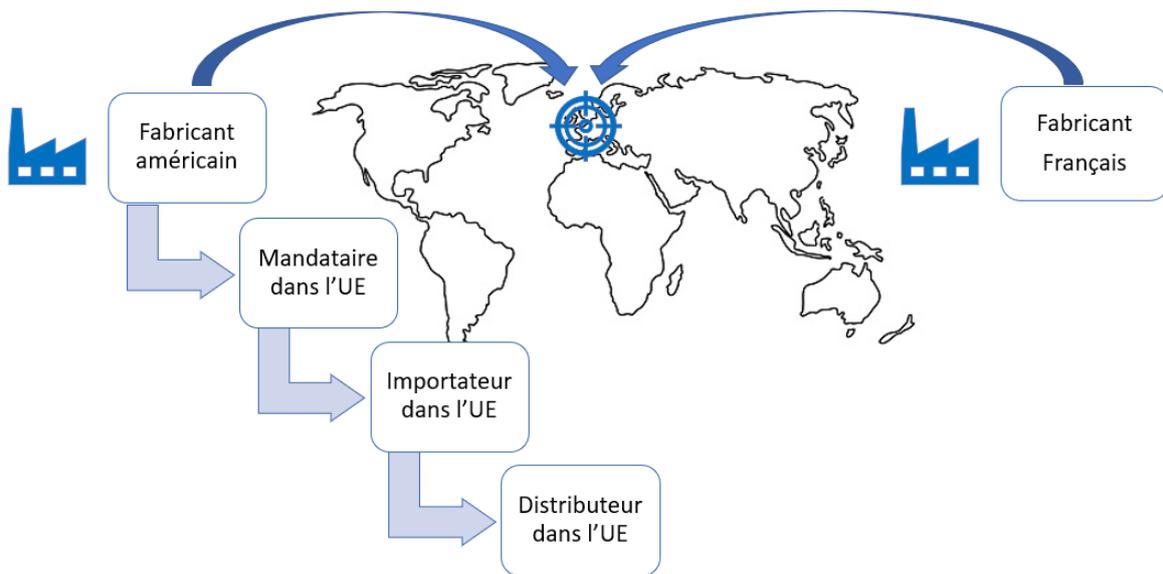


Figure 11 – Exemple de deux cas de figure avec l'implication des différents opérateurs économiques en fonction de la localisation du fabricant à la commercialisation d'un DM en France – [Figure originale]

En effet, si un fabricant basé en France souhaite commercialiser son dispositif en France et qu'il est en capacité d'effectuer la distribution, il sera alors le seul opérateur économique impliqué dans la chaîne et son statut de fabricant primera d'un point de vue de ses responsabilités sur les autres rôles. En revanche, lorsque le fabricant est

basé hors de l'Union Européenne, on observe une multiplication des opérateurs impliqués avec des opérateurs parfois non spécialisés dans le secteur du dispositif médical.

Un deuxième constat est que l'entrée en vigueur de ce nouveau règlement représente une charge de travail et un surcoût important pour les entreprises, elle nécessite aussi une profonde réflexion des industriels de ce secteur quant à l'organisation même de leur entreprise et leur gamme de produits. En effet, les fabricants ayant déjà dans leurs gammes des dispositifs médicaux ont dû dans un premier temps procéder à la réévaluation des classes en fonction de la nouvelle classification en vigueur. Les fabricants dont les produits commercialisés entrent désormais dans le champ d'application de la définition ont quand eux dû réaliser une mise en conformité totale par rapport à cette nouvelle réglementation.

Au niveau organisationnel, l'instauration d'une personne chargée de veiller au respect de la réglementation peut imposer une embauche si aucun collaborateur ne dispose des compétences nécessaires, ou le recours à la sous-traitance dans le cas des petites entreprises.

Le recours de façon quasi systématique aux études cliniques est aussi un poste de dépenses conséquent dans le budget de la recherche et développement.

Il est légitime de penser que selon le contexte économique actuel associé au fait qu'une large majorité des entreprises du secteur ont le statut de Petite ou Moyenne Entreprise (PME), l'augmentation des coûts ne sera pas sans répercussion et pourrait se révéler être un frein à la recherche et à l'innovation.

Un troisième constat est que à la différence du rôle de coordinateur de l'EMA pour le secteur du médicament en Europe, les dispositifs médicaux ne disposent pas à proprement parler de leur instance européenne. C'est la base de données EUDAMED qui devra permettre de centraliser les ressources et informations pour le dispositif médical.

A noter également que l'entrée en vigueur de ce nouveau Règlement s'est accompagnée de difficultés techniques notamment au niveau de la création de cette

base de données et du choix de la nomenclature de référence qui a retardé sa mise en œuvre.

Un dernier constat est que de nombreuses zones de flou persistent notamment autour des définitions énoncées dans le Règlement qui sont sujettes à l'interprétation des acteurs. Peut être cité en exemple le cas des fabricants de médicaments associant à leur médicament un dispositif médical. Un fabricant de médicament qui fabrique un médicament sous forme de suspension orale ; bien souvent ces formes orales sont mises sur le marché et commercialisées en association avec un dispositif médical de type cuillère doseuse, seringue ou gobelet doseur gradué. Ces dispositifs médicaux sont achetés en vrac par le site fabriquant le médicament en question à un fabricant, un importateur ou un distributeur de dispositifs médicaux, et sont ensuite introduits lors des opérations de packaging en phase finale de fabrication. Le DM choisi est introduit avec le flacon et la notice dans l'emballage secondaire de la forme pharmaceutique. Se pose alors la question du statut du fabricant de médicament ; doit-il être considéré comme un distributeur de dispositifs médicaux au titre du Règlement ?

Des lacunes ont donc déjà été identifiées dans le Règlement 2017/745, à la charge de la Commission Européenne et des instances compétentes de les pallier notamment au travers de lignes directrices (*Guidelines*).

Enfin, avec ce nouveau Règlement, on observe une volonté de la part du législateur européen de se rapprocher du circuit du médicament tout en gommant les disparités nationales qui existent de par la transposition des directives en droit national. Le Règlement met l'accent sur les responsabilités de chacun des opérateurs, quand les directives du médicament définissent les exigences élémentaires à respecter, à la charge des états de définir les moyens de les atteindre.

Conclusion

Pour conclure, la base fondatrice des réglementations aussi bien en matière de dispositifs médicaux que de médicaments est avant tout la préservation de la santé publique et des patients ou utilisateurs. Elles visent aussi à garantir un bon fonctionnement du marché intérieur européen.

Le Règlement 2017/745 CE (5) vient donc consolider et structurer la base réglementaire constituée jusque-là de différentes directives qui régissent le secteur du dispositif médical et apporter des outils d'harmonisation plus performants. Peuvent être retenus comme axes importants de renforcement par le règlement :

- L'élargissement de la définition du dispositif médical et la reclassification de certaines catégories de dispositifs ;
- Les exigences relatives aux investigations et à l'évaluation clinique ;
- La supervision des organismes notifiés par les autorités compétentes ;
- La création d'une base de données centralisée EUDAMED permettant, entre autre d'améliorer la remontée des cas de vigilance, un meilleur accès aux informations relatives au dispositif et à son circuit et une transparence envers les différents acteurs ;
- L'instauration d'un identifiant unique (IUD) sécurisant ainsi la traçabilité des marchandises.

Néanmoins, en 2022, en l'absence de guides pratiques de la part de l'Europe rien ne permet d'assurer que le MDR pourra faire l'objet d'une application stricte. En effet, comme vu ci-dessus, de nombreuses zones de flou persistes, laissant place malgré elles à de l'interprétation. Ces adaptations demandent également un effort important d'ajustement aux entreprises du secteur. Et alors que la période de transition est encore en cours, l'accroissement des responsabilités des opérateurs, leur répartition et contractualisation dans un contexte où les situations de contentieux se multiplient, et afin d'opérer une mise en œuvre cohérente et harmonisée représentent sans nul doute un challenge majeur pour l'ensemble du secteur et des acteurs cités.

Références

1. Audry A, Ghislain JC. L'histoire du dispositif médical et de son environnement réglementaire. *Que Sais-Je*. 2009;9-39.
2. Snitem Panorama Chiffre Des Dm 2019 [Internet]. calameo.com. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/snitem/read/0006105424e05e637bda8>
3. Carillon MA, Giard S, Emmanuelli V, Houpeau JL, Ceugnart L, Chauvet MP. Alerte sanitaire et implants mammaires PIP : expérience du centre régional de lutte contre le cancer de Lille. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2012;99(2):147-53.
4. Dossier thématique - Etat des lieux en 2013, un an après les de - ANSM [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/implants-mammaires-pip-pre-remplis-de-gel-de-silicone/etat-des-lieux-en-2013-un-an-apres-les-dernieres-recommandations>
5. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE [Internet]. OJ L, 32017R0745 mai 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
6. 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 [Internet]. OJ L, 32017R0746 mai 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/fra>
7. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux [Internet]. 169, 31993L0042 juill 12, 1993. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj/fra>
8. Livret Dispositifs Médicaux 2018 [Internet]. calameo.com. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/snitem/read/0006105423defc68e433c>
9. Mise à jour du guide Impact du RDM 2017/745 sur les Etablissements de santé... [Internet]. Euro-Pharmat.com. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.euro-pharmat.com/breves-actualites/5214-mise-a-jour-du-guide-impact-du-rdm-2017-745-sur-les-etablissements-de-sante>
10. mdcg_2021-24_en.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/mdcg_2021-24_en.pdf
11. mdcg_md-ivd_members_en_0.pdf [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-10/mdcg_md-ivd_members_en_0.pdf
12. Groupes de travail du groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/medical-devices-dialogue-between-interested-parties/medical-device-coordination-group-working-groups_fr
13. EUR-Lex - 32008R0765 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=celex%3A32008R0765>
14. 14:00-17:00. ISO 20417:2021 [Internet]. ISO. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/06/79/67943.html>

15. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). 2012-300 mars 5, 2012.
16. Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A31990L0385>
17. Nouvelle_approche_dans_le_secteur_des_dispositifs_medicaux___principes_generaux_-_Direction_generale_de_la_sante_DGS_.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Nouvelle_approche_dans_le_secteur_des_dispositifs_medicaux___principes_generaux_-_Direction_generale_de_la_sante_DGS_.pdf
18. EUR-Lex - 31998L0079 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 331 du 07/12/1998 p. 0001 - 0037; OPOCE; [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31998L0079>
19. Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L sept 5, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2007/47/oj/fra>
20. DM et DMIA - Principaux textes législatifs et réglementaires - ANSM [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv/dm-et-dmia-principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires>
21. Directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains [Internet]. OJ L nov 16, 2000. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/70/oj/fra>
22. Directive 2001/104/EC of the European Parliament and of the Council of 7 December 2001 amending Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L déc 7, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/104/oj/eng>
23. Directive 2003/12/CE de la Commission du 3 février 2003 concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L févr 3, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/12/oj/fra>
24. Directive 2003/32/CE de la Commission du 23 avril 2003 introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L avr 23, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/32/oj/fra>
25. Les prothèses mammaires implantables PIP : état des lieux un an après les dernières recommandations - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 avr 2022]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les->

protheses-mammaires-implantables-PIP-etat-des-lieux-un-an-apres-les-dernieres-recommandations-Point-d-information

26. «Implant files»: 10 questions pour comprendre l'affaire des implants médicaux [Internet]. 2018 [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/-implant-files-10-questions-pour-comprendre-l-affaire-des-implants-medicaux/>
27. #ImplantFiles : comprendre le scandale des dispositifs médicaux - YouTube [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=kbFnah4PitI&t=16s&ab_channel=LeMonde
28. Règlement (UE) 2020/561 du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2020 modifiant le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux en ce qui concerne les dates d'application de certaines de ses dispositions (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32020R0561 avr 24, 2020. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2020/561/oj/fra>
29. Nomenclature of medical devices [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/assistive-and-medical-technology/medical-devices/nomenclature>
30. Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments [Internet]. OJ L, 31993R2309 août 24, 1993. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/1993/2309/oj/fra>
31. Union PO of the E. Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, CELEX1 [Internet]. Publications Office of the European Union; 1965 [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <http://op.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/a761f2b9-d398-4fc5-a2fe-f1f7bebdb9b4/language-fr>
32. Deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques [Internet]. 147, 31975L0319 juin 9, 1975. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1975/319/oj/eng>
33. Directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques [Internet]. 147, 31975L0318 juin 9, 1975. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1975/318/oj/eng>
34. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 311, 32001L0083 nov 28, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
35. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32004R0726 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra>

36. EudraLex - Volume 2 [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en
37. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 136, 32004L0027 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/eng>
38. Livre Ier : Produits pharmaceutiques (Articles L5111-1 à L5161-1) - Légifrance [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140630/#LEGISCTA000006140630
39. Eudra GMP - Public Layout [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur:
<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do>
40. DAUE R. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. Public Health - European Commission. 2017 [cité 7 déc 2021]. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
41. Article L4211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028747979/
42. EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34
43. Traité sur l'Union européenne - Wikisource [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur:
https://fr.wikisource.org/wiki/Trait%C3%A9_sur_l%E2%80%99Union_europ%C3%A9enne
44. EMA. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>
45. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 juin 2022]. Disponible sur:
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
46. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1). 2011-2012 déc 29, 2011.