



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

ENJEUX ET PROBLÉMATIQUES DE LA NOUVELLE RÉGLEMENTATION 2017/746 RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

Présenté par **Clément DANG**

Soutenu le **mardi 7 novembre 2023** devant le jury constitué de

Professeur Jean-Yves PABST, Président et Directeur de thèse

Professeur Bruno VAN OVERLOOP, Maître de conférences, Membre du jury de thèse

Docteur Martin HEID, Docteur en pharmacie, Membre du jury de Thèse

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

Doyen

Esther KELLENBERGER

Directeurs adjoints

Julien GODET / Béatrice HEURTAULT / Emilie SICK

Directeur adjoint étudiant

Léo FERREIRA-MOURIAUX

Liste du personnel enseignant

Professeurs

- Philippe BOUCHER, Physiologie
- Nathalie BOULANGER, Parasitologie
- Line BOUREL, Chimie thérapeutique
- Pascal DIDIER, Biophotonique
- Saïd ENNAHAR, Chimie analytique
- Valérie GEOFFROY, Microbiologie
- Philippe GEORGEL Bactériologie, Virologie
- Jean-Pierre GIES, Pharmacologie moléculaire
- Béatrice HEURTAULT, Pharmacie galénique
- Esther KELLENBERGER, Bio-Informatique
- Maxime LEHMANN, Biologie cellulaire
- Eric MARCHIONI, Chimie analytique
- Francis MEGERLIN, Droit et économie pharm.
- Yves MELY, Physique et Biophysique
- Jean-Yves PABST, Droit Economie pharm.
- Françoise PONS, Toxicologie
- Valérie SCHINI-KERTH, Pharmacologie
- Florence TOTI, Pharmacologie
- Thierry VANDAMME, Biogalénique
- Catherine VONTHRON, Pharmacognosie
- Pascal WEHRLÉ, Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

- Julien GODET, Biostatistiques-science des données
- Jean-Marc, LESSINGER Biochimie
- Bruno MICHEL, Pharm. clinique santé publique
- Pauline SOULAS-SPRAUEL, Immunologie
- Geneviève UBEAUD-SÉQUIER, Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

- Alexandra CHAMPERT, Pharmacie d'officine
- Matthieu FOHRER, Pharmacie d'officine
- Philippe GALAIS, Droit et économie pharm.
- Philippe NANDE, Ingénierie pharmaceutique
- Caroline WILLER – WEHRLÉ, Pharmacie d'officine

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

- Julie BRUNET, Parasitologie
- Nelly ÉTIENNE-SELLOUM, Pharmacologie-pharm. Clinique

Assistant hospitalier universitaire

- Damien REITA, Biochimie

Maîtres des conférences :

- Nicolas ANTON, Pharmacie biogalénique
- Fareeha BATOOL, Biochimie
- Martine BERGAENTZLÉ, Chimie analytique
- Elisa BOMBARDA, Biophysique
- Aurélie BOURDERIOUX, Pharmacochimie
- Emmanuel BOUTANT, Virologie et Microbiologie
- Véronique BRUBAN, Physiologie et physiopath.
- Anne CASSET, Toxicologie
- Thierry CHATAIGNEAU, Pharmacologie
- Manuela CHIPER, Pharmacie biogalénique
- Guillaume CONZATTI, Pharmacie galénique
- Marcella DE GIORGI, Pharmacochimie
- Serge DUMONT, Biologie cellulaire
- Gisèle HAAN-ARCHIPOFF, Plantes médicinales
- Célien JACQUEMARD, Chémoinformatique
- Julie KARPENKO, Pharmacochimie
- Sonia LORDEL, Chimie analytique
- Clarisse MAEHLING, Chimie physique
- Rachel MATZ-WESTPHAL, Pharmacologie
- Cherifa MEHADJI, Chimie
- Nathalie NIEDERHOFFER, Pharmacologie
- Sergio ORTIZ AGUIRRE, Pharmacognosie
- Sylvie PERROTEY, Parasitologie
- Romain PERTSCHI, Chimie en flux
- Frédéric PRZYBILLA, Biostatistiques
- Patrice RASSAM, Microbiologie
- Eléonore REAL, Biochimie
- Andreas REISCH, Biophysique
- Ludivine RIFFAULT-VALOIS, Analyse du médicament
- Carole RONZANI, Toxicologie
- Emilie SICK, Pharmacologie
- Yaouba SOUAIBOU, Pharmacognosie
- Maria-Vittoria SPANEDDA, Chimie thérapeutique
- Jérôme TERRAND, Physiopathologie
- Nassera TOUNSI, Chimie physique
- Aurélie URBAIN, Pharmacognosie
- Bruno VAN OVERLOOP, Physiologie
- Maria ZENIOU Chimio génomique



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement mon Directeur de thèse et Président du jury, Professeur Jean-Yves Pabst, pour m'avoir fait confiance et avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de ce manuscrit. Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à ce projet et pour les précieux conseils que vous m'avez donnés.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers Professeur Bruno Van Overloop pour me faire l'honneur de participer à ma soutenance de thèse en tant que membre du Jury.

Un grand merci à Docteur Martin Heid pour avoir accepté de faire partie du jury de la soutenance de cette thèse.

Je tiens exprimer mon immense gratitude envers mes parents, qui sont le moteur de ma réussite. Merci à vous de m'avoir constamment motivé et inspiré.

Je remercie mes amis de Strasbourg pour avoir rendu ces années d'études inoubliables. Merci à Jérémie et Aymeric de m'avoir pris sous votre aile durant ces six années d'études.

Merci à Sara et Lucas pour votre soutien et vos conseils pendant l'écriture de ma thèse.

Mes derniers remerciements vont à Dianne, pour son amour et son soutien inconditionnels dans les bons moments comme dans les moments difficiles.

SOMMAIRE

TABLE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	7
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX	8
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : LES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO ..	11
CHAPITRE 1 : PRESENTATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO	11
SECTION 1 : DEFINITION D'UN DISPOSITIF DE DIAGNOSTIC IN VITRO	11
SECTION 2 : UNE GRANDE DIVERSITE DE DMIDV	12
SECTION 3 : QUELQUES EXEMPLES DE DMDIV ILLUSTRANT CETTE DIVERSITE.....	12
CHAPITRE 2 : PRESENCE DES DM ET DMDIV DANS LE MARCHE DU SECTEUR DE LA SANTE	14
SECTION 1 : GENERALITES ET PERSPECTIVES	14
SECTION 2 : LE SECTEUR DES DMDIV EN FRANCE [4].....	14
CHAPITRE 3 : LES DMDIV, UN ROLE ESSENTIEL	15
SECTION 1 : LES DMDIV, UNE PLACE IMPORTANTE DANS LE SECTEUR DE LA SANTE	15
SECTION 2 : LES ENJEUX DU DMDIV	16
SECTION 3 : TODA PHARMA, UN LABORATOIRE DE DMDIV BASE A STRASBOURG.	17
CHAPITRE 4 : SCANDALES SANITAIRES RELATIFS AUX DM ET DMDIV	19
SECTION 1 : SCANDALE DES PROTHESES PIP	19
SECTION 2 : REMISE EN CAUSE DU SYSTEME D'EVALUATION DES DM ET DMDIV D'UN POINT DE VUE NORMATIF ET REGLEMENTAIRE	20
DEUXIEME PARTIE : L'APPLICATION DE LA DIRECTIVE 98/79/CE (IVDD)	22
CHAPITRE 1 : LE CADRE REGLEMENTAIRE DE LA DIRECTIVE 98/79/CE.....	22
SECTION 1 : LE CONTEXTE ET L'OBJECTIF DE LA DIRECTIVE 98/79/CE.....	22
SECTION 2 : LA CLASSIFICATION DES DMDIV.....	23
SECTION 3 : LE DOSSIER TECHNIQUE OU DOSSIER DE MARQUAGE CE	24
SECTION 4 : LES DIFFERENTS ACTEURS DE LA MISE SUR LE MARCHE DU DISPOSITIF	25
CHAPITRE 2 : LE CYCLE DE VIE D'UN DMDIV SELON LA DIRECTIVE 98/79/CE.....	27
SECTION 1 : MISE SUR LE MARCHE D'UN AUTOTEST	28
SECTION 2 : MISE SUR LE MARCHE D'UN TEST RAPIDE D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE (TROD)	32
SECTION 3 : DISCUSSION ET ANALYSE DES LIMITES DE LA DIRECTIVE	34

TROISIEME PARTIE : LE RÈGLEMENT 2017/746 : UNE TRANSITION AMBITIEUSE	36
.....	
CHAPITRE 1 : OBJECTIF ET ENJEU DU NOUVEAU REGLEMENT	36
SECTION 1 : ADOPTION DU NOUVEAU REGLEMENT	36
SECTION 2 : PRINCIPAUX OBJECTIFS DU REGLEMENT	37
CHAPITRE 2 : LES PRINCIPAUX CHANGEMENTS	38
SECTION 1 : CLARIFICATION DES EXIGENCES, MOINS SUJET A PLUSIEURS INTERPRETATIONS, DEFINITIONS CLAIRES DE CHAQUE ACTEUR DE LA REGLEMENTATION	39
SECTION 2 : RENFORCEMENT DES EXIGENCES RELATIVES AU MARQUAGE CE D’UN PRODUIT	42
SECTION 3 : AMELIORATION DES NIVEAUX DE TRANSPARENCE ET DE TRAÇABILITE DES DMDIV	47
SECTION 4 : RENFORCEMENT DE LA SURVEILLANCE APRES COMMERCIALISATION ET DE LA SURVEILLANCE DU MARCHE	49
SECTION 5 : RENFORCEMENT DES EXIGENCES CONCERNANT LES EVALUATIONS DE PERFORMANCES DU PRODUIT	51
CHAPITRE 3 : MISE EN PLACE DE CE NOUVEAU REGLEMENT	53
SECTION 1 : LES DATES CLES DE LA MISE EN PLACE DU NOUVEAU REGLEMENT	53
SECTION 2 : PERIODE DE TRANSITION ET DISPOSITIONS TRANSITOIRES	54
QUATRIEME PARTIE : LA MISE EN PLACE DU RÈGLEMENT : SOURCE DE PROBLÉMATIQUES	57
.....	
CHAPITRE 1 : LE FABRICANT : UNE REMISE EN QUESTION TOTALE	57
SECTION 1 : RECLASSIFICATION DES DMDIV : AUGMENTATION PROBLEMATIQUE DES CERTIFICATS DE CONFORMITE CE	57
SECTION 2 : PROBLEME ORGANISATIONNEL ET FINANCIER : UNE STRATEGIE A DEVELOPPER	58
CHAPITRE 2 : LES ORGANISMES NOTIFIES : PENURIE DE CAPACITE	61
SECTION 1 : CHUTE DU NOMBRE D’ON, DE NOMBREUX ON EN ATTENTE DE DESIGNATION	61
SECTION 2 : CONSEQUENCE CRITIQUE POUR LE FABRICANT, ET LE MARCHE DU DMDIV	63
CHAPITRE 3 : MODIFICATIONS DES DISPOSITIONS TRANSITOIRES	64
SECTION 1 : MEDTECH EUROPE : RAPPORT	64
SECTION 2 : L’IMPACT DE L’EPIDEMIE DU COVID-19	65
SECTION 3 : PROPOSITION DE REGLEMENT : UNE ENTREE EN APPLICATION PAR PALIER	66
CONCLUSION	69
.....	
BIBLIOGRAPHIE	71
.....	
RÉSUMÉ	74
.....	

TABLE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
CE	Conformité européenne
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DIV / IVD	Diagnostic In Vitro / In Vitro Diagnostic
DM	Dispositif Médical
DMDIV	Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro
EE	Exigences Essentielles
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EUDAMED	EUropean DAtabase for MEDical Device
HAS	Haute Autorité de Santé
ISO	International Organization for Standardization
IUD / UDI	Identifiant Unique du Dispositif / Unique Device Identification
IVDD	In Vitro Diagnostic Directive
IVDR	In Vitro Diagnostic Regulation
MDCG / GCDM	Medical Device Coordination Group / Groupe de Coordination des Dispositifs Médicaux
ON / NB	Organisme Notifié / Notified Body
PIP	Poly Implant Prothèse
PME	Petite ou Moyenne Entreprise
PRRC	Personne Chargée de veiller au Respect de la Réglementation
PSUR	Periodic Safety Update Report (Rapport périodique actualisé de sécurité)
SAC	Surveillance Après Commercialisation
SIDIV	Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro
SMQ / QMS	Système de Management de la Qualité / Quality Management System
TPE	Très Petite Entreprise
UE	Union Européenne
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les principaux marchés européens du DIV selon le SIDIV	15
Figure 2: L'intervention du DMDIV dans les étapes du parcours de soins	16
Figure 3 : Relations entre les différents acteurs économiques	40
Figure 4 : Nouvelle classification des DMDIV selon le Règlement 2017/746	43
Figure 5 : Règles de classification selon le Règlement 2017/746.....	43
Figure 6 : Evaluation de la conformité du dispositif en fonction de sa classe	46
Figure 7 : Période de transition et dispositions transitoires en fonction de la classe du dispositif	54
Figure 8 : Situation avant/après de la proportion des dispositifs à valider par un ON.....	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemples de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro	13
Tableau 2 : Classification des DMDIV selon la Directive 98/79/CE	24
Tableau 3 : Classification des exemples de DMDIV selon l'IVDD et selon l'IVDR.....	44
Tableau 4 : Résumé des changements apportés par le Règlement	52

INTRODUCTION

Le secteur de la santé se distingue par son étendue et ses particularités. En effet, il discerne plusieurs domaines, complémentaires entre eux afin de maintenir le bon fonctionnement d'un système de santé au sein d'un pays. Tout d'abord, les fournisseurs de soin de santé, en contact direct avec le patient dans le but de lui apporter un soin, un diagnostic ou un traitement, sont la principale branche qui compose l'offre de soin. Cette branche est systématiquement complétée par la branche des produits de santé. La synergie découlant de l'association entre professionnels de santé et produits de santé permet au patient d'être pris en charge de façon optimale. Cette complémentarité est régulée par un maillon principal : le pharmacien. En effet, le pharmacien a la responsabilité d'être le dernier rempart entre le produit de santé et le patient. D'industrie, d'officine ou à l'hôpital, le pharmacien a la responsabilité de gérer le secteur des produits de santé et d'en faire le lien avec l'utilisateur, le patient, afin d'en assurer sa sécurité. Cette régulation est effectuée depuis la conception du produit jusqu'à sa vigilance, en passant par sa délivrance au patient, qu'il soit à l'officine ou à l'hôpital.

Les produits de santé existent sous plusieurs formes, allant du médicament au vaccin en passant par le dispositif médical. Ces produits de santé fabriqués par les industries pharmaceutiques font l'objet d'une réglementation rigoureuse quant à leur mise sur le marché. Les textes régissant ces derniers varient en fonction du territoire sur lequel ils sont commercialisés. Encore une fois, le pharmacien est responsable de la compréhension de ces textes afin de garantir la bonne circulation du produit de santé.

Dans ce présent mémoire, un intérêt particulier est porté sur le cycle de vie du Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro (DMDIV), faisant partie de la large famille des produits de santé. En effet, le secteur des DMDIV présente un fort intérêt pour l'enjeu de santé publique, et est marqué par une très forte innovation. Ces dispositifs jouent une fonction indispensable dans la chaîne de soins. L'intérêt pour le DMDIV a été exacerbé par les enjeux sanitaires de ces dernières années. Compte tenu de son indication de « diagnostic », il permet aux professionnels de santé de fluidifier et d'optimiser la prise en charge des patients. Cependant, ce secteur a été bouleversé par l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation (UE) 2017/746 visant à garantir un niveau élevé de santé publique et de sécurité des patients en tenant compte des progrès scientifiques. Ce règlement est entré en vigueur le 25 mai 2017 et remplace l'initiale Directive 98/79/CE, un texte beaucoup moins rigide que le présent Règlement. De ce fait, la mise en place d'un tel Règlement peut avoir des effets considérables pour la mise sur le marché

des DMDIV, sur les acteurs du DMDIV, et en particulier les fabricants. Les enjeux de la mise en place de ce texte sont nombreux et ce dernier peut potentiellement engendrer des problématiques et d'énormes impacts sur les différents acteurs du DMDIV.

Quels sont les enjeux relatifs à la mise en place de cette nouvelle réglementation relative aux DMDIV ? Quels peuvent être les problématiques et impacts liés à cette réglementation pour les différents acteurs du DMDIV ?

Etant moi-même directement confronté à cette réglementation dans le cadre de mon expérience professionnelle, il est primordial de prévenir et avertir mes confrères ou mes futurs confrères souhaitant entrer dans le milieu du DMDIV, afin qu'ils disposent de toutes les connaissances nécessaires pour mener à bien leurs différentes missions. C'est pourquoi, ce mémoire est composé de quatre parties dans lesquelles seront abordés, dans un premier temps, les dispositifs de diagnostic in vitro de façon générale en France et en Europe, puis, dans un deuxième temps, le cadre réglementaire du dispositif ainsi que sa transition vers le nouveau règlement. Les deux dernières parties sont consacrées aux enjeux de ce Règlement ainsi qu'aux problématiques et impacts engendrés par ce dernier.

PREMIERE PARTIE : LES DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

Chapitre 1 : Présentation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Section 1 : Définition d'un dispositif de diagnostic in vitro

Par définition, un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) est un produit ou instrument, y compris les accessoires et logiciels, destiné par son fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain (sang, urine, tissus), dans le but de fournir une information, notamment sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale [1]. A la différence des dispositifs médicaux (DM), les DMDIV sont utilisés à des fins diagnostiques. Pour rappel, un dispositif médical correspond à tout instrument, appareil, équipement y compris les accessoires et logiciels, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques. L'un est utilisé à des fins diagnostiques, l'autre est utilisé à des fins médicales. La frontière est donc très bien délimitée entre les deux dispositifs compte tenu de leur indication respective.

Le dispositif médical de diagnostic in vitro a donc pour seul et unique but de fournir une information. Cependant, l'information fournie par ce dernier a été élargie par la nouvelle définition proposée par le nouveau Règlement [2] :

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

Ainsi la définition du DMDIV est très précise et se distingue totalement des DM. Malgré cette définition très précise, les dispositifs que composent le secteur des DMDIV sont d'une très grande diversité.

Section 2 : Une grande diversité de DMIDV

Cette définition du DMDIV regroupe donc une très large diversité de produits, très différents les uns les autres. En effet, un DMDIV peut se différencier par son type de produit, sa technique d'analyse, son champ d'application et par la nature de son utilisateur final pour lequel le dispositif est utilisé.

Les différents types de produits dont un DMDIV peut prendre la forme sont explicités exhaustivement dans la définition de la Directive 98/79/CE et de la Réglementation 2017/746 : un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement, un logiciel ou un système.

Cependant, les différentes techniques d'analyses n'y sont pas listées, seul le terme « examen d'échantillon » a été cité. En pratique, l'examen d'échantillon peut prendre de nombreuses formes et se caractérise par une grande pluralité de techniques d'analyse : chimie clinique, diagnostic immunologique, diagnostic moléculaire, hématologie, etc.

Son champ d'application est également très varié, ce dernier se caractérisant par le cadre dans lequel le dispositif est sollicité pour fournir l'information : maladies infectieuses, maladies auto-immunes, diabète, oncologie, cardiologie, gynécologie, etc.

Enfin, le DMDIV est aussi qualifié par la destination de son utilisation : son utilisateur final. Les principaux utilisateurs sont des professionnels de santé, il s'agit des laboratoires de diagnostic ainsi que des hôpitaux et des cliniques. Cependant, depuis l'émergence de la maladie du COVID-19 et compte tenu de la responsabilisation individuelle de chacun dans le cadre de la pandémie, un type d'utilisateur final s'est significativement démarqué des autres : la personne profane, le patient lui-même. Les autotests sont destinés à être réalisés par le patient lui-même dans son environnement domestique en vue d'obtenir une information sur son état de santé, ou de contrôler l'évolution d'une pathologie.

Section 3 : Quelques exemples de DMDIV illustrant cette diversité

Avec ces définitions, des exemples de DMDIV peuvent être cités parmi cette grande diversité :

Les sérums test anti-A et anti-B sont des réactifs. Ils permettent la détermination des groupes sanguins ABO. Ces réactifs réagissent avec le sang par une technique d'immunohématologie permettant de donner un résultat intelligible pour son utilisateur. Ces produits sont destinés aux laboratoires et aux hôpitaux dans le cadre d'une transfusion sanguine ou d'une greffe d'organe.

Le lecteur de glycémie, combine l'utilisation d'un appareil et d'un logiciel. A partir d'une goutte de sang, il permet de doser le taux de glucose grâce à une réaction enzymatique. Le lecteur de glycémie est destiné aux personnes souffrant du diabète dans le cadre de leur surveillance de la glycémie.

Le test de grossesse urinaire prend la forme d'un produit réactif. Il permet la détection de l'hormone bêta-hCG dans l'urine. Cette hormone est sécrétée 7 à 8 jours après la fécondation par les cellules placentaires lorsque commence à s'installer dans l'utérus. Ainsi, par réaction immunochromatographique, le test devient positif ou négatif en fonction de la présence de cette hormone dans l'urine. Ce test est destiné au grand public.

Les tests covid antigéniques sont des tests immunochromatographiques permettant de détecter les antigènes du virus SARS-CoV-2 à partir d'un prélèvement nasal ou nasopharyngé et ainsi, diagnostiquer la maladie du covid-19. Ce test est destiné aux professionnels de santé : pharmacies, médecins du travail, hôpitaux et cliniques. Ces tests sont à distinguer de l'autotest covid antigénique, bien que le type de produit, la technique d'analyse et le champ d'application soient les mêmes. En effet, la destination de ce dernier est différente et est adressée au profane.

Ainsi l'autotest et les DMDIV dans leur globalité prennent une place de plus en plus importante dans le secteur de la santé et dans le marché mondial. Cette diversité s'exprime ainsi dans leur présence grandissante sur le marché.

Produit	Type de produit	Technique d'analyse	Champ d'application	Destination
Sérum test Anti-A / Anti-B	Réactif	Immuno-hématologie	Hématologie / dans le cadre d'une transfusion ou greffe	Laboratoires Hôpitaux
Lecteur de glycémie	Appareil + logiciel	Réaction enzymatique	Surveillance du diabète	Patient Laboratoire
Test de grossesse	Produit réactif	Immuno-chromatographie	Gynécologie	Grand public
Test Covid antigénique	Produit Réactif	Immuno-chromatographie	Maladie infectieuse	Pharmacies Laboratoires Hôpitaux

Tableau 1 : Exemples de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Chapitre 2 : Présence des DM et DMDIV dans le marché du secteur de la santé

Section 1 : généralités et perspectives

Selon le rapport « In Vitro Diagnostics/IVD Market By Product, Technique, Application, End User - Global Forecast To 2024 » publié en 2019, le marché du mondial du diagnostic in vitro devrait croître à un taux de croissance annuel composé de 5,9% à partir de 2018 pour atteindre 87,21 milliards de dollars d'ici 2024 [3].

Cette croissance dans le marché s'explique par la combinaison de plusieurs facteurs rencontrés à notre ère. En effet, le vieillissement de la population ainsi que la croissance de la prévalence des maladies chroniques et infectieuses encouragent à l'utilisation de dispositifs permettant d'établir un diagnostic précoce d'un état de santé.

De plus, le secteur de l'innovation et la R&D étant au premier plan, couplé à une concurrence considérable parmi les industriels, permettent à notre génération de bénéficier et d'adopter plus facilement des instruments entièrement automatisés. Tous ces facteurs contribuent à une réelle croissance du marché du DMDIV.

En outre, la pandémie de COVID-19 a eu une influence conséquente sur le marché des DMDIV. Cet événement devrait significativement augmenter le taux de croissance annuel de ce marché, prévu initialement par le rapport cité ci-dessus. En effet, cette pandémie a suscité une demande croissante de tests de diagnostic moléculaire tels que les techniques de la RT-PR ou des tests de diagnostic rapide tels que les tests antigéniques et autotests.

Cependant, cette croissance est régulée par des réglementations de plus en plus contraignantes d'un point de vue international et national. C'est dans ce contexte-là que la nouvelle réglementation 2017/746 entre en action.

Section 2 : le secteur des DMDIV en France [4]

En France, le secteur du DIV est composé d'une centaine d'entreprises (90% de TPE/PME) et génère plus de 12 000 emplois sur le territoire. Il constitue le 2^{ème} plus grand marché Européen avec 18% des parts de marché, se plaçant juste après l'Allemagne.

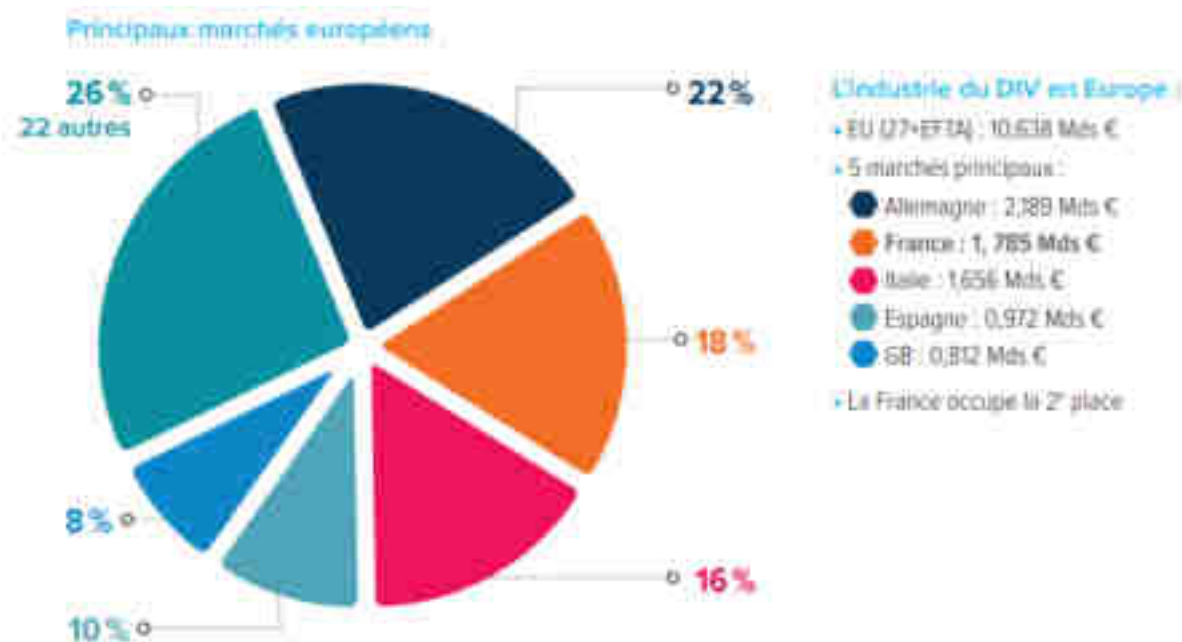


Figure 1: Les principaux marchés européens du DIV selon le SIDIV

Le DMDIV n'est pas un produit anodin : selon le Syndicat de l'Industrie du Diagnostic In Vitro (SIDIV), il intervient dans 70% des prises de décision médicale en médecine de ville et dans plus de 80% à l'hôpital. Cependant, son poids économique reste mineur face aux autres industries du secteur de la santé (DM et pharmaceutique). Le secteur des DMDIV occupe donc une place de plus en plus importante dans le secteur de la santé⁴.

Chapitre 3 : Les DMDIV, un rôle essentiel

Section 1 : les DMDIV, une place importante dans le secteur de la santé

Les produits de Diagnostic In Vitro (DIV) tiennent une place à part dans le secteur de la santé aux côtés des médicaments et des dispositifs médicaux (DM). Le secteur du DIV regroupe l'ensemble des techniques analytiques réalisées sur des prélèvements issus du patient (sang, urine, tissus humains...) permettant au professionnel de santé d'orienter ses décisions thérapeutiques en fonction des résultats obtenus. Le patient lui-même peut également y avoir recours dans le cas des autotests (autosurveillance glycémique, tests de grossesse...).

Le DMDIV intervient à toutes les étapes du parcours de soins du fait des nombreuses fonctions qu'il peut avoir : dépistage, diagnostic, pronostic, suivi de traitement, ou encore diagnostic compagnon, et ceci durant toutes les étapes de vie d'un individu.

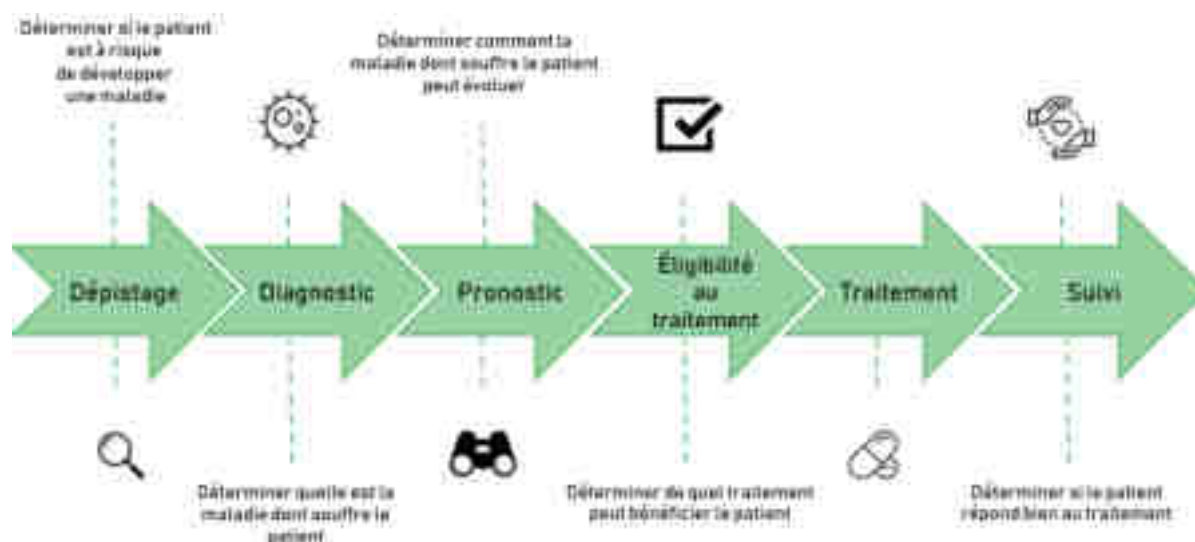


Figure 2: L'intervention du DMDIV dans les étapes du parcours de soins

Le DMDIV est donc indispensable à la prise de décision, et il a permis ces dernières années des avancées majeures dans l'évolution des pratiques médicales : il permet dans certains cas de détecter une infection au VIH avant l'apparition même de signes cliniques. La mesure de la charge virale, réalisée par des tests DIV de biologie moléculaire, sert ainsi en matière de décision (présence du virus), de monitoring (réponse du patient au traitement) et de suivi du traitement (rechute du patient).

Section 2 : les enjeux du DMDIV

Pour finir, le secteur du DMDIV fait face à de grands défis actuels : outre le vieillissement de la population et la chronicité des maladies, trois enjeux épidémiologiques peuvent être mis en avant, et le DIV fait partie intégrante des de la stratégie de réponse à ces enjeux [4]:

Risque pandémique : afin d'être prêt et de pouvoir faire face à de nouvelles crises sanitaires, l'industrie du DIV doit se montrer très réactive et être capable de fournir des tests de dépistage afin de pouvoir maîtriser la propagation d'une infection. La pandémie de SARS-CoV-2 que nous traversons depuis 2020 nous a montré l'importance de disposer de tests de diagnostic rapide (à usage professionnel ou sous forme d'autotest) pour maîtriser la pandémie.

L'antibiorésistance : l'usage abusif des antibiotiques a résulté en une augmentation du nombre de souches bactériennes multirésistantes, et cela constitue un danger sanitaire mondial important. Combattre ce problème nécessite de développer des outils de diagnostic des

infections aux bactéries multirésistantes (et que la prescription d'antibiotique soit réalisée sur preuve issue d'un examen microbiologique), ainsi que le développement de tests permettant d'exclure une infection bactérienne.

Les maladies auto-immunes : ces maladies sont en nette augmentation ces dernières années (ex : diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde) et représentent la 3^{ème} cause de morbidité après les cancers et les maladies cardiovasculaires. La possibilité de pouvoir diagnostiquer ces maladies précocement à l'aide d'un diagnostic immunologique en laboratoire (recherche d'auto-anticorps spécifiques) permet de mettre en place un traitement rapidement, et d'obtenir une rémission chez 30 à 50% des patients avant le stade de destructions articulaires.

Afin de comprendre réellement le rôle d'un dispositif médical de diagnostic in vitro, ses enjeux et les problématiques rencontrées, une mise en situation chez un laboratoire français fabricant de DMDIV est proposée dans ce mémoire.

Section 3 : Toda Pharma, un laboratoire de DMDIV basé à Strasbourg.

Toda Pharma est un laboratoire de DMDIV spécialisé dans la fabrication de tests de diagnostic rapide depuis 2007. Un grand nombre d'établissements de Santé (CHU, Cliniques, EHPAD, ...), la police, les douanes ou encore des entreprises du secteur privé font appel aux tests de diagnostic rapide de Toda Pharma.

Basé à Strasbourg en Alsace, l'entreprise livre ses produits sur l'ensemble du territoire français. Toda Pharma est également présent sur la scène internationale notamment en Europe, au Moyen-Orient, en Afrique et en Amérique du Sud.

Toda Pharma œuvre au quotidien dans le but de fournir aux professionnels de santé et aux entreprises des outils de diagnostic rapide toujours plus fiables et pratiques. L'expertise de l'entreprise nous permet notamment de répondre aux besoins des professionnels dans de plusieurs domaines, comme le diagnostic de nombreuses pathologies ou encore le dépistage des drogues par exemple.

La gamme de produits TODA PHARMA couvre les domaines suivants :

- Le diagnostic obstétrique
- Le diagnostic des maladies tropicales
- Le diagnostic des maladies infectieuses

- Le dépistage des drogues et alcool

Le diagnostic de maladies infectieuses a déjà fait ses preuves lors de la pandémie de COVID-19. Toda Pharma a notamment participé en tant qu'acteur majeur dans le cadre de la gestion de cette pandémie. Les fabricants de DMDIV ont été confrontés du jour au lendemain à une demande considérable de tests dépistant le virus du COVID-19 (SARS-CoV-2). Au vu de l'ampleur de la crise sanitaire, les fabricants de DMDIV ont dû collaborer étroitement avec les autorités sanitaires afin d'apporter leur expertise et de permettre à ces dernières de prendre la meilleure décision dans le cadre de cette gestion. En effet, cet événement exceptionnel a permis de constater l'importance de l'industrie du DMDIV à l'égard de la richesse des solutions proposées par cette dernière dans le cadre d'élaboration de stratégie de crise sanitaire.

Un dialogue a été initié entre fabricant et autorité avant la mise en place de texte réglementaire permettant l'utilisation de tels produits. Concrètement, dès l'émergence du virus en Europe, les industries de DMDIV, étant des experts dans le diagnostic, ont su très rapidement mettre en place et à disposition les tests antigéniques détectant le virus.

Quant à elles, les autorités sanitaires avaient pour rôle d'évaluer la pertinence de l'utilisation de ces tests et ainsi de les inclure dans une stratégie nationale. L'évaluation des tests et l'élaboration d'une stratégie via la rédaction de textes réglementaires demandent beaucoup de temps. Il y avait donc un temps de latence relativement important entre la disponibilité des tests et l'autorisation à leur mise à disposition.

Ces faits illustrent parfaitement la situation des industries de DMDIV à l'égard des autorités sanitaires et des textes réglementaires : bien qu'une situation urgente de crise sanitaire engendre une attente et une demande très importante de tests de la part du secteur des professionnels de santé, dans le cadre de la gestion de la pandémie, la mise à disposition de tels produits ne peut être effective qu'après avoir été approuvée par les autorités sanitaires par l'intermédiaire de textes réglementaires.

Ainsi, les autorités sanitaires encadrent très rigoureusement la mise à disposition d'un nouveau dispositif ainsi que son suivi après commercialisation, tant à l'échelle nationale (ministère des solidarités et de la santé, ANSM, HAS, Haut Conseil de santé publique) qu'à l'échelle régionale (les agences régionales de santé). En effet, malgré les dispositions rigoureuses mises en place, ces dernières ne sont pas à l'abri d'un scandale sanitaire qui toucheraient les patients, dans le cadre d'un dispositif mal évalué ou non contrôlé.

Chapitre 4 : Scandales sanitaires relatifs aux DM et DMDIV

La nécessité d'un cadre réglementaire plus strict a été motivée par l'augmentation considérable de la survenue de scandales liés aux DM et DMDIV ces dernières années. Les scandales sanitaires relatifs aux prothèses de hanches et aux prothèses mammaires PIP ont contribué à alerter le grand public et la presse sur le manque de contrôle relatif à la sécurité de ces dispositifs, et leur processus de mise sur le marché qui pouvait présenter des lacunes. En effet, ces scandales relèvent généralement plus des dispositifs médicaux que des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Le grand scandale sanitaire relatif aux prothèses mammaires PIP a fait l'objet d'une remise en cause totale du système de surveillance et de suivi des dispositifs médicaux.

Section 1 : Scandale des prothèses PIP

Poly Implant Prothèses, PIP est une société française fabricante de prothèses mammaires. En mars 2010, l'AFSSAPS prononce l'interdiction de la vente des implants de PIP et annonce le retrait du marché des implants mammaires. En effet, une augmentation anormale de signalements de matériovigilance a été observée. La matériovigilance décrite est majoritairement une rupture de prothèse.[5]

Deux enquêtes ont été ouvertes simultanément : la première pour identifier réellement l'origine et la cause de ces matériovigilances, la deuxième pour identifier les potentielles défaillances du système de suivi et de surveillance des dispositifs de la part de l'Organisme Notifié TÜV Rheinland, responsable de la mise sur le marché de ce tel dispositif.[6]

Après plusieurs mois d'enquête, il a été démontré que le gel utilisé dans la prothèse était un gel de silicone non homologué (gel PIP), différent de celui déclaré lors de sa mise sur le marché (gel Nusil). En effet, en 2009, le prix du gel PIP était de 5 euros par litre, contre 35 euros pour le Nusil, soit un gain d'un million d'euros par an pour une production de cent mille prothèses.[7] Les investigations menées par l'Afssaps ont permis d'établir que non seulement l'enveloppe des implants était de mauvaise qualité, mais aussi que le processus de fabrication était inadéquat et que le gel contenu dans les prothèses avait une composition très particulière, avec des ingrédients différents selon les lots, ce qui empêchait les victimes de connaître précisément la nature des produits qui étaient libérés dans leur organisme.[8]

Plusieurs dépôts de plainte alertent sur la gravité de la situation. Plusieurs cas de cancers ont été signalés chez les femmes porteuses de prothèses PIP. Un décès a été signalé sur une ancienne

porteuse de prothèse PIP. Au total, 4919 femmes ont subi un retrait à cause d'évènements indésirables.

En parallèle, les enquêtes menées sur le système de contrôle de l'Organisme Notifié TÜV sur les prothèses mammaires ont montré que la société PIP a fait l'objet d'une fraude à la certification et avait dissimulé toute trace de donnée de gel PIP non homologuée lors de l'inspection de l'organisme notifié. Ainsi, la Cour de cassation met en garde les Organismes Notifiés contre les défaillances de contrôle. Ceci aura un impact majeur sur les procédés de mise en conformité des DM et DMDIV pour leur marquage CE et leur mise sur le marché. Finalement, l'organisme notifié allemand TÜV Rheinland a été condamné à verser 60 millions d'euros à 20 000 plaignantes.[9]

Section 2 : Remise en cause du système d'évaluation des DM et DMDIV d'un point de vue normatif et réglementaire

Ainsi, les différents scandales sanitaires sur les DM et DMDIV soulèvent donc désormais des interrogations relatives aux systèmes de contrôle. De ce fait, la presse développe un intérêt croissant pour les enjeux réglementaires relatifs aux DM et DMDIV afin de souligner toute défaillance de certains dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Le magazine « Le Monde » dénonce même une absence de contrôle de ces DM avant leur mise sur le marché. « Ces dispositifs médicaux bénéficient facilement du certificat « Conformité Européenne » permettant de les vendre dans toute l'Europe [...] et ce, quasiment sans aucun contrôle ». [10]

Dans ce cadre-là, une enquête nommée « Implant Files », a été menée par un consortium de journalistes, et dénonce des défaillances au niveau de la réglementation et de la surveillance des dispositifs médicaux.[11]

Ainsi, au vu des résultats et dénonciations de cette enquête, et du grand scandale des prothèses PIP, la question sur la sécurité des DM et DMDIV est donc soulevée.

C'est ainsi que les propositions de nouveaux règlements sur les dispositifs médicaux et sur les dispositifs de diagnostic in vitro fournissent un nouveau cadre réglementaire pour les dispositifs médicaux dans l'UE pour les décennies à venir. Ces dernières avaient tout d'abord commencé comme une modeste mise à jour des directives existantes. Cependant, elles ont été considérablement modifiées à la suite d'une évaluation d'impact supplémentaire liée à plusieurs

problèmes très médiatisés concernant des dispositifs médicaux sur le marché de l'UE, qui ont suscité un souhait politique en faveur de contrôles plus centralisés et avant la mise sur le marché de dispositifs médicaux à haut risque. Ainsi, concernant le cadre réglementaire des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, la directive 98/79/CE (IVDD) est donc remplacée par le nouveau règlement 2017/746 (IVDR).

Cependant, avant d'analyser et de discuter des principaux changements qu'annonce la mise en place de la nouvelle réglementation 2017/746, il est nécessaire de comprendre le contexte et le fonctionnement du cycle de vie du DMDIV sous l'application de la Directive 98/79/CE. En effet, au-delà des scandales sanitaires, un certain nombre d'éléments de la Directive ont pu soulever la question de légitimité de cette directive à l'égard de son application.

DEUXIEME PARTIE : L'APPLICATION DE LA DIRECTIVE 98/79/CE (IVDD)

Chapitre 1 : Le cadre réglementaire de la Directive 98/79/CE

Section 1 : Le contexte et l'objectif de la Directive 98/79/CE

Bien que la mise sur le marché d'un DMDIV selon la Directive ait pu faire l'objet de plusieurs polémiques, force est de constater que la procédure d'accès au marché des DMDIV en Europe selon cette directive est tout de même un processus encadré par des exigences bien définies.

En Europe, de nombreuses directives sont rédigées par la Commission Européenne et fixent de manière réglementaire et obligatoire des exigences essentielles en matière de sécurité, de santé, d'environnement et de protection du consommateur pour les produits fabriqués dans l'Union Européenne et dans les autres Etats membre de l'Espace Economique Européen. Ainsi, la directive européenne 98/79/CE est le texte réglementaire élaboré par la Commission Européenne qui encadre la mise sur le marché des DMDIV en Europe. Les DMDIV présents sur le marché en Europe doivent systématiquement avoir le marquage CE, gage de conformité aux exigences essentielles de la directive.

Une directive européenne est un texte réglementaire transposable au droit national d'un Etat membre. De ce fait, la transposition de la directive 98/79/CE en droit français est effective depuis le 1^{er} mars 2001. Cette transposition permet à l'Etat d'avoir une certaine flexibilité quant aux moyens et aux méthodes d'application de la directive.

Bien que la transposition au droit national permette une certaine flexibilité, tout fabricant d'un produit destiné à être commercialisé en Europe doit respecter les exigences essentielles relatives au produit développé. Les exigences essentielles de la Directive 98/79/CE sont énoncées en Annexe I, et permettent de garantir la sécurité et les performances du dispositif à l'égard de son utilisateur.

La conformité aux exigences essentielles est évaluée par des procédures d'évaluation de la conformité présentes de l'annexe III à l'annexe VIII de la directive. Cette évaluation est effectuée par les Organismes Notifiés, entités tierces désignées officiellement par les autorités nationales respectives. Lorsque la conformité d'un dispositif est attestée conformément aux procédures, le fabricant peut apposer le marquage CE sur le dispositif en question et le mettre sur le marché.

Il existe donc plusieurs procédures d'évaluation de la conformité pour évaluer la conformité aux EE. Ce sont des procédures plus ou moins exigeantes. Dans ce mémoire, il n'est pas nécessaire d'entrer dans le détail sur les différentes démarches de chaque procédure. Il faut principalement retenir que le choix d'une procédure pour l'évaluation d'un produit dépend de la classe du DMDIV.

La directive a été élaborée par la Commission européenne dans le but d'assurer une libre circulation de ces dispositifs dans toute l'Europe tout en gardant un point d'honneur sur la sécurité et les performances du produit.

Section 2 : La classification des DMDIV

La directive distingue 4 grandes classes de DMDIV. Les deux premières classes sont les dispositifs les plus sensibles et font même l'objet d'une annexe dédiée à leur sujet, il s'agit des dispositifs de la liste A et des dispositifs de la liste B de l'annexe II de la Directive.

Ensuite, se classent les dispositifs destinés à des autodiagnostic. Ces dispositifs sont destinés à pouvoir être utilisés par des personnes profanes dans un environnement domestique. Nous appelons ces dispositifs des autotests dans le langage courant, parmi lesquels figurent par exemple les autotests détectant le covid, vendus en pharmacie ou encore les tests de grossesse.

Enfin, la dernière classe sont les « autres dispositifs ». Cette classe regroupe tous les autres dispositifs qui ne sont ni listés dans l'annexe II de la directive, ni destinés à l'autodiagnostic. Malgré leur classification dans « autres dispositifs », ces dispositifs ne représentent pas moins de 80% des DMDIV mis sur le marché.

Classe	Définition	Exemple
DMDIV de la liste A	Dispositifs pour transplantation et transfusions sanguines	Détermination de groupe sanguin (A,B,O) Diagnostic du VIH, hépatite B
DMDIV de la liste B	Dispositifs à risques moins élevés que ceux de la liste A mais présentant des risques critiques pour le patient	Détermination d'anticorps irréguliers Diagnostic des infections congénitales : rubéole, toxoplasmose Détermination de marqueurs tumoraux : PSA

DMDIV d'autodiagnostic	Dispositifs destinés à être utilisés par le patient	Autotests covid, tests de grossesse
Autre DMDIV	Ne relevant pas des classes suscitées	Tests rapides d'orientation diagnostic (TROD), instrument de laboratoire

Tableau 2 : Classification des DMDIV selon la Directive 98/79/CE

En fonction de la classe de DMDIV, la procédure de mise en conformité en vue de l'obtention du marquage CE du produit peut drastiquement varier. C'est pourquoi, le cycle de vie d'un dispositif médical de diagnostic in vitro commence tout d'abord par une étape d'identification du statut du produit, afin d'identifier les exigences réglementaires applicables sur ce tel produit.

En effet, un dispositif classé dans la liste A devra respecter et répondre à beaucoup plus d'exigences de la directive qu'un dispositif classé dans « autre dispositif ». Les ressources humaines et financières à déployer varieront drastiquement en fonction de la classe de dispositif que le fabricant souhaite développer.

Une illustration sera présentée dans le chapitre 4 de cette partie afin de réaliser l'ampleur de la différence entre les différentes classes de DMDIV, en matière de procédure d'obtention de marquage CE.

Section 3 : Le dossier technique ou dossier de marquage CE

Cependant, quelle que soit la classe du dispositif et les différentes exigences réglementaires qui lui incombent, le fabricant est tenu de mettre en place pour chaque produit un dossier technique. Ce dossier technique doit démontrer la conformité réglementaire du produit à l'égard des exigences essentielles énoncées dans la Directive. Les exigences essentielles constituent des exigences générales en matière de sécurité et de performance que doit respecter tout dispositif.

Les informations devant figurer dans un dossier technique s'articulent autour de six grands chapitres, repris des exigences essentielles : les informations administratives du fabricant, les informations relatives au système de management de la qualité du fabricant, le contexte de la soumission du dossier technique, les performances analytiques du produit, les performances cliniques du produit résumées dans une ou plusieurs études cliniques, toutes les informations à visée promotionnelle du produit comme la notice, l'étiquetage, les fiches techniques.

Section 4 : Les différents acteurs de la mise sur le marché du dispositif

La mise sur le marché d'un DMDIV reposant sur l'obtention du marquage CE, ce processus du marquage CE d'un DMDIV selon la Directive 98/79/CE s'articule autour de trois grands acteurs : les Organismes Notifiés, le fabricant lui-même et l'Autorité compétente.

1. Les organismes notifiés et leurs missions selon la Directive

Les Organismes Notifiés (ON) sont des organismes indépendants qui sont désignés et validés par les Etats membres de l'UE. Ils ont pour mission d'évaluer la conformité du dispositif en analysant son Dossier Technique, une étape clé dans l'obtention du marquage CE. Le dossier technique doit répondre aux exigences essentielles de la classe de DMDIV à laquelle le dispositif appartient.

Cependant, seules les DMDIV de la liste A et B de l'annexe II ainsi que les dispositifs destinés à l'autodiagnostic nécessitent l'intervention d'un Organisme Notifié. Pour être mis sur le marché, les « autres dispositifs » ne nécessitent pas l'intervention d'un Organisme Notifié.

Afin d'être désignés par l'Autorité Compétente locale et validés par la Commission Européenne, les ON doivent répondre à différents critères énoncés dans l'Annexe IX de la Directive, annexe dédiée aux critères pour la désignation des organismes notifiés. Ces critères sont au nombre de sept et sont résumés ci-dessous :

- 1) Ne pas avoir de lien avec le fabricant ainsi que son dispositif, ne pas pouvoir intervenir dans quelconque processus du cycle de vie du dispositif ;
- 2) Avoir la plus grande intégrité professionnelle, et ne pas pouvoir être influencé par pression et incitation, notamment d'ordre financier ;
- 3) Avoir les moyens personnels nécessaires afin de pouvoir assurer l'ensemble des tâches assignées dans les annexes de III à VII. Ce sont les annexes relatives aux différentes procédures d'évaluation de conformité possibles pour évaluer un produit ;
- 4) Le personnel chargé du contrôle doit être compétent, formé, apte à rédiger les rapports et attestations des contrôles précédemment effectués ;
- 5) L'indépendance du personnel doit être garantie. La rémunération de chaque personnel ne doit pas influencer sur le nombre, la qualité ou les résultats des contrôles ;
- 6) Doit souscrire à une assurance de responsabilité civile ;
- 7) Tout le personnel de l'ON est chargé de respecter le secret professionnel.

Après avoir répondu à tous ces critères, l'Organisme Notifié se voit attribuer un numéro d'identification à quatre chiffres par la Commission Européenne. Ce numéro d'identification est toujours suivi du marquage CE apposé sur tout dispositif validé par ce dernier.

Avant, l'arrivée de la mise en vigueur de la nouvelle réglementation 2017/746, 22 ON étaient habilités à évaluer la conformité d'un DMDIV afin d'y apposer le marquage CE.

A titre d'exemple, certains DMDIV possèdent un marquage CE suivi de 0124 : ce numéro d'identifiant à quatre chiffres correspond en réalité à un des 22 organismes notifiés habilités à certifier les DMDIV selon la Directive 98/79/CE, et il s'agit de l'Organisme Notifié DEKRA Certification GmbH, dont le siège est à Stuttgart. En effet, tout DMDIV possédant le marquage CE suivi de 0124 a donc fait l'objet d'une évaluation de conformité de la part de DEKRA Certification GmbH afin d'être mis sur le marché sous la Directive 98/79/CE, et est donc un dispositif de la liste A ou B ou un autotest.[12]

2. Le fabricant

Par définition selon la Directive, le fabricant est la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre. Il est donc primordial pour le fabricant d'assurer l'ensemble des activités qui lui incombent pour garantir une sécurité maximale et des performances optimales du dispositif.

Le fabricant a la responsabilité et la liberté de contacter l'Organisme Notifié de son choix dans le cadre d'une évaluation pour un dispositif de la liste A ou B ou destiné à l'autodiagnostic. Il doit garantir la conformité de son produit en mettant tous les moyens personnels ou financiers nécessaires afin de s'assurer une documentation technique conforme aux exigences réglementaires.

En France, le fabricant est sous la supervision de l'autorité compétente locale : l'ANSM.

3. L'autorité compétente

En France, l'autorité compétente est rattachée au ministère de la Santé, et est l'ANSM : Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé.[13] Elle a pour mission de surveiller le marché (des médicaments, DM et DMDIV), par l'intermédiaire de procédures de

vigilance. Dans le cadre du marché des DMDIV, nous parlerons de réactovigilance. Cette dernière consiste en la gestion d'incidents non graves ou graves en faisant le lien entre le fabricant du produit et son utilisateur et en assurant la traçabilité. En cas de réactovigilances répétées, l'ANSM est susceptible de prendre des mesures et ainsi d'effectuer des inspections inopinées en contrôlant le produit en question. En effet, l'ANSM des DMDIV surveille aussi le marché par le biais d'inspection, soit inopinée, soit programmée. Ces inspections consistent à évaluer les différents éléments du fabricant comme les procédures relatives au système de management de la qualité mais mettent surtout l'accent sur la vérification de la conformité du dossier technique du produit inspecté et évaluent s'il répond aux exigences de la Directive 98/79/CE.

Pour rappel, une directive européenne est un texte réglementaire transposable au droit national. De ce fait, la directive 98/79/CE a donc été transposée dans le Code de la Santé Publique et cette transposition peut permettre à l'Etat d'avoir un contrôle plus strict en y ajoutant des exigences en plus des exigences initiales établies par la Commission Européenne. C'est pourquoi, l'Autorité Compétente en France n'aura pas forcément les mêmes pouvoirs qu'une Autorité Compétente d'autres pays d'Europe, à l'égard des DMDIV et de la Directive.

En plus des réactovigilances et des inspections dans le cadre de la sécurité du patient, l'ANSM reçoit les notifications de commercialisation pour les nouveaux produits des fabricants français. Enfin, l'ANSM fait aussi le lien entre le fabricant et l'Organisme Notifié et prend la décision lorsque ces derniers sont en désaccord sur la classe d'un dispositif : Article R5221-7 du Code de la Santé Publique : *En cas de désaccord sur l'application des règles de classification entre le fabricant d'un dispositif médical de diagnostic in vitro et un organisme habilité intervenant dans les procédures d'évaluation de conformité prévues au présent titre, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé détermine la procédure de certification dont relève le dispositif en cause.*[14]

Chapitre 2 : Le cycle de vie d'un DMDIV selon la Directive 98/79/CE

Après avoir vu les différentes exigences que doit respecter un DMDIV pour être mis sur le marché, il est important d'avoir un point de vue plus expérimental sur le terrain en prenant en exemples la stratégie de mise sur le marché de deux classes différentes de DMDIV selon la Directive 98/79/CE.

Section 1 : Mise sur le marché d'un autotest

Le fabricant souhaite mettre sur le marché un test VIH par prélèvement sérologique à destination d'un utilisateur profane : utilisation domestique, l'utilisateur n'est pas un professionnel de santé. Le laboratoire fabriquerait ces tests, les vendrait aux pharmacies d'officine, et ces dernières les mettraient à disposition de l'utilisateur final qui est un client de la pharmacie. L'objectif final étant d'apposer le marquage CE sur le produit afin de pouvoir être mis sur le marché dans toute l'Europe.

1. Identifier le dispositif en déterminant sa classe

Il existe 4 classes : les dispositifs de la liste A et B de l'Annexe II de la Directive, les dispositifs destinés à l'autodiagnostic, et les autres dispositifs. Le dispositif à commercialiser a pour destination finale l'utilisateur profane, c'est donc un dispositif destiné à l'autodiagnostic. En effet, la définition de la Directive le souligne clairement : *«dispositif destiné à des autodiagnostic»*: tout dispositif destiné par le fabricant à pouvoir être utilisé par des profanes dans un environnement domestique.

Maintenant que la classe de risque du dispositif est identifiée, il est désormais possible d'identifier la procédure d'évaluation de la conformité afin de préparer toute la documentation nécessaire.

2. Identifier la procédure d'évaluation de la conformité à cette classe de dispositif

L'article 9 de la Directive énumère toutes les procédures d'évaluation de la conformité que le fabricant peut suivre en fonction de la classe du dispositif visant à être mis sur le marché. Ainsi, le produit étant un dispositif destiné à l'autodiagnostic, l'article 9 exige de suivre les dispositions énoncées à l'Annexe III et en supplément le point 6 : Examen de conception auprès d'un organisme notifié.

Initialement, tous les dispositifs autres que ceux de la liste A et B de l'annexe II doivent présenter un dossier technique devant reprendre les points 2 à 5 de l'Annexe III. A la suite de l'établissement du dossier technique reprenant l'Annexe III et respectant les exigences essentielles de la Directive, le fabricant doit établir une déclaration CE de conformité.

Le point 6 est un point supplémentaire pour les dispositifs destinés à l'autodiagnostic. En effet, ce sont les seuls dispositifs à destination autre que les professionnels de santé, donc les exigences sont adaptées en conséquence :

- Le dispositif doit avoir fait l'objet de rapports d'essais effectués sur des personnes profanes (non professionnelles).
- Le dispositif doit justifier son intérêt et apporter des données montrant qu'il est adapté à une utilisation à des fins d'un autodiagnostic
- Les informations liées au dispositif telles que l'étiquette et la notice doivent comprendre des éléments supplémentaires.

Conformément au point 6, un organisme notifié doit examiner les éléments et, si la conception est conforme aux dispositions de la directive, délivrer un certificat d'examen CE de la conception : Marquage CE.

3. Elaboration du dossier technique

L'élaboration du dossier technique est une étape clé pour la mise en conformité du dispositif dont les exigences sont mentionnées dans le point 3 de l'annexe III. Pour rappel, l'application des différents points de l'Annexe III de la Directive doit toujours être effectuée en respectant les exigences essentielles énoncées dans l'Annexe I. Bien que ce soit un travail purement documentaire, cette élaboration nécessite des données devant être recueillies sur le terrain, comme les études de performances cliniques et analytiques, les études de stabilité en temps réel ou encore les études des conditions de transport. En plus des différentes études citées ci-dessus, le fabricant doit aussi mettre en place des études de faisabilité (usability study) [15] sur les personnes profanes. Cette étude permet de prouver que le produit peut être utilisé par un non-professionnel de santé grâce à l'ergonomie du dispositif fabriqué ainsi qu'à la notice d'utilisation ayant été adaptée à la personne profane : une description du protocole d'utilisation plus exhaustive, un usage d'un vocabulaire plus courant et moins scientifique, etc.

4. Vérification des procédés de fabrication suivant les principes de l'assurance qualité

Le point 4 de l'Annexe III met l'accent sur la conformité des procédés de fabrication suivant les process relatifs à l'assurance qualité mis en place par le fabricant. La norme ISO 13485 énonce les exigences d'un système de management de la qualité pouvant être utilisé par les fabricants de DM et DMDIV impliqué dans une ou plusieurs étapes du cycle de vie d'un dispositif.

Dans ce cadre-là, afin de répondre conformément au point 4 de l'Annexe III de la Directive, le fabricant doit mettre en place les procédés de fabrication selon les exigences de la norme ISO 13485.[16] Le fabricant doit documenter les procédures et les enregistrements permettant de d'assurer une traçabilité sur les procédés de fabrication de la conception jusqu'au conditionnement du produit, en mettant en place des procédés de contrôle qualité à chaque point critique de fabrication.

5. Vérification des procédures mises en place par le fabricant à l'égard de son produit, suivant les principes de l'assurance qualité

Le point 5 de l'annexe III met l'accent sur la capacité du fabricant à examiner les données acquises sur son produit depuis sa production. En effet, le fabricant est capable de recueillir les différentes sources d'information telles que les retours d'information client, les réclamations clients, les réactovigilances, les non-conformités, liées au produit fabriqué, et est capable de les analyser afin de pouvoir mettre en place des mesures correctives en fonction de ces sources d'informations, selon les procédures qualité qu'il aura mises en place.

Ces différentes procédures sont des exigences décrites dans la norme ISO 13485 relative au système de management de la qualité d'un fabricant de dispositif médical et de dispositif médical de diagnostic in vitro.

6. Choix de l'organisme notifié et envoi des éléments pour l'évaluation

Il existe 22 organismes notifiés en Europe éligibles à certifier un DMDIV selon la Directive 98/79/CE. [17] Pour rappel, les organismes notifiés sont nommés par les autorités compétentes locales et validés par leur Etat membre. De plus, la Directive est transposée autant de fois qu'il

Il y a d'Etat membre dans le droit national de l'Etat membre en question, ce qui peut augmenter grandement les différences de process entre chaque ON en fonction de l'autorité compétente locale validant son éligibilité. Ainsi, les rigueurs et les exigences demandées peuvent varier d'un ON à un autre. C'est pourquoi le choix d'un organisme notifié peut être dirigé vers des ON dont les exigences sont un peu plus flexibles de par leur droit national, permettant de certifier le dispositif avec moins de contraintes financières et personnelles. Ces faits soulèvent une problématique très importante au sein des ON, et ajoutent un argument en plus vers la transition au nouveau Règlement.

Lorsque l'ON est choisi, un devis est signé avec une potentielle négociation de prix. Le fabricant envoie toute la documentation nécessaire à être contrôlée, relative au dispositif, ainsi que les différentes procédures du système qualité assurant le suivi et les actions à mener en lien avec le dispositif.

7. Validation de la demande et délivrance du certificat d'examen CE de la conception

Lorsque l'ON a validé la pertinence des éléments envoyés par le fabricant, il lui délivre le certificat d'examen CE permettant au fabricant d'apposer le marquage CE suivi du numéro d'identification de l'ON sur le produit évalué. Il apposera le marquage CE sur la notice d'utilisation et sur tous les emballages du dispositif.

8. Etablissement de la déclaration CE de conformité et notification à l'Autorité Compétente

Après avoir obtenu le certificat CE de conception de l'ON, le fabricant doit établir une déclaration de conformité attestant que le dispositif est conforme aux exigences essentielles de la Directive 98/79/CE en mentionnant l'Organisme notifié l'ayant évalué ainsi que la référence du certificat de l'ON. Cette déclaration doit aussi comprendre le nom du dispositif ainsi que les différentes références et informations administratives et réglementaires relatives au produit.

En France, le fabricant devra ensuite notifier l'autorité compétente locale (ANSM) de la mise sur le marché d'un nouveau produit.

La procédure de mise sur le marché européen de l'autotest est maintenant finalisée. Cependant, le fabricant est dans l'obligation d'informer l'ON qui a délivré le certificat de toute modification importante apportée à la conception, à la suite de ce certificat. Toute modification doit recevoir une approbation de l'ON lorsque ces changements peuvent remettre en cause la conformité aux exigences essentielles de la Directive.

Section 2 : Mise sur le marché d'un test rapide d'orientation diagnostique (TROD)

Un fabricant souhaite mettre sur le marché un test rapide de détection de la protéine IGFBP-1 pour la détection de rupture prématurée des membranes fœtales chez la femme enceinte. Ce test est destiné à être utilisé dans les services de gynécologie-obstétrique des hôpitaux et des cliniques, à destination de la femme enceinte.

1. Déterminer la classe du dispositif

Le dispositif décrit ci-dessus n'est ni un dispositif de la liste A, ni de la liste B, ni un dispositif destiné à un autodiagnostic. Il fait donc partie des « autres dispositifs ».

2. Identifier la procédure d'évaluation de la conformité de cette classe de dispositif

L'article 9, dans son premier point, dans son premier paragraphe énonce : « Pour tous les dispositifs autres que ceux visés à l'Annexe II et que ceux destinés à l'évaluation des performances, le fabricant suit, aux fins de l'apposition du marquage CE, la procédure énoncée à l'Annexe II et établit la déclaration CE de conformité requise avant de mettre ces dispositifs sur le marché. »

Le fabricant devra donc élaborer un dossier technique reprenant le point 3 de l'Annexe III. Il devra aussi, comme dans le premier cas d'étude, avoir mis en place les procédures nécessaires à la validation des procédés de fabrication et à la capacité à recueillir et traiter les différentes sources d'information émanant du dispositif.

Cependant, contrairement à procédure d'évaluation de la conformité de l'autotest, cette dernière ne nécessite pas d'approbation préalable d'un organisme notifié. Ainsi, le fabricant engage sa responsabilité à être conforme aux différents points de l'Annexe III.

3. Dossier technique / Procédures validant les procédés de fabrication / Procédures encadrant le recueil, le traitement et le suivi des informations relatives au dispositif.

Comme dans le premier cas, le fabricant doit mettre en place les actions nécessaires afin de répondre aux points 3 à 5 de l'annexe III de la Directive.

4. Pas d'organisme notifié, et auto-déclaration de conformité CE

Les éléments mis en place par le fabricant ne nécessitent pas le contrôle et la validation d'un organisme notifié. C'est la grande différence des « autres dispositifs ». En effet, après avoir considéré la conformité des éléments pour la mise sur le marché du dispositif selon l'annexe III, le fabricant a pour « seule » obligation d'établir une déclaration CE de conformité, déclarant que le produit est conforme aux exigences de la Directive.

5. Notification à l'autorité compétente

Le fabricant notifie à l'ANSM la commercialisation d'un nouveau dispositif en lui envoyant cette déclaration de conformité.

La procédure de mise sur le marché du test de détection de la rupture prématurée des membranes fœtales chez la femme enceinte est finalisée.

Les deux cas d'études illustrés décrivent la procédure nécessaire à mettre sur le marché le produit en fonction de sa classe de risque. Cependant, quel que soit le dispositif, le fabricant a la responsabilité de mettre en place des procédures de suivi après commercialisation de ces produits. Tout au long de la vie du dispositif, le fabricant doit être capable d'assurer le suivi de son produit et de mettre en place des actions correctives ou préventives selon l'évènement rencontré sur le produit.

Section 3 : Discussion et analyse des limites de la directive

Une très grande différence est observée en matière d'accès au marché des DMDIV en fonction de leur classe de risque. En effet, seulement une petite partie de ces derniers font l'objet d'une évaluation par un organisme notifié.

Le cas des « autres dispositifs » : la Directive permet une très grande liberté d'accès au marché pour cette classe de dispositif. En effet, bien qu'il engage sa responsabilité, seule une déclaration de conformité CE établie par le fabricant permet la mise sur le marché du dispositif.

L'ANSM, en tant qu'autorité compétente n'a que très peu de pouvoir de contrôle sur l'accès au marché de ce dispositif, hormis la notification qu'elle reçoit du fabricant. Ainsi, le fabricant peut tirer profit de cette liberté en mettant en place un dispositif sur le marché en le classant dans la catégorie « autre dispositif », parfois même volontairement pour éviter des règles plus contraignantes, et avant même d'avoir toute la documentation nécessaire conformément à l'annexe III de la directive.

Le pouvoir de l'autorité compétente est accru lors de la mise en place d'inspection directe sur le site du fabricant permettant une évaluation de tous les éléments mis en place par le fabricant permettant de répondre et d'être conforme à la Directive. A la suite de cette inspection et en cas de manquement au vu des éléments présentés par le fabricant, l'ANSM a la possibilité de prendre différentes mesures administratives à l'égard du fabricant : injonctions, décisions de suspension d'activités ou de produits, sanctions financières.[18]

Ainsi la méthode de classification de la directive peut être sujette à des problématiques et à de potentielles fraudes, ne faisant pas intervenir d'organismes notifiés pour la majorité des DMDIV mis sur le marché.

Hormis le cas des autres dispositifs, l'accès au marché des dispositifs devant être évalués par un ON soulève également des questionnements. En effet, comme expliqué dans le premier cas d'étude, chaque Etat membre ayant ses propres textes de loi, et la directive étant transposée au droit national de l'Etat membre, l'évaluation des différentes exigences de la directive n'est pas homogène dans toutes les ON. Ainsi, les fabricants peuvent être enclin à choisir un organisme notifié choisi validé par un Etat membre dont le droit national peut être plus « laxiste » qu'un autre Etat membre, afin de faciliter l'accès au marché de son dispositif. Cela soulève donc une question importante sur l'homogénéité d'évaluation des ON présents en Europe, et sur la faculté

de transposition de la directive au droit national laissant ainsi une hétérogénéité dans l'appréciation des critères évalués pour les dispositifs nécessitant l'intervention d'un ON.

Ces différentes questions soulevées à l'égard de la directive en plus des scandales rencontrés dans le monde des dispositifs médicaux, remettent en question la légitimité des exigences de la directive vis-à-vis des DMDIV, et ont conduit à la proposition du nouveau Règlement 2017/746, relatif aux DMDIV et abrogeant la directive 98/79/CE.

TROISIEME PARTIE : LE RÈGLEMENT 2017/746 : UNE TRANSITION AMBITIEUSE

Chapitre 1 : Objectif et enjeu du nouveau Règlement

Section 1 : Adoption du nouveau Règlement

En juin 2016, la publication du texte du règlement de l'Union européenne (UE) sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, documente l'accord politique entre les trois institutions européennes : la Commission, le Parlement et le Conseil ; sur le contenu de la révision de la législation européenne sur les DMDIV. Les propositions de nouveaux règlements sur les dispositifs médicaux (MDR) et sur les dispositifs de diagnostic in vitro (IVDR) fournissent un nouveau cadre réglementaire pour les dispositifs médicaux dans l'UE. Ces dernières avaient tout d'abord commencé comme une modeste mise à jour des directives existantes. Cependant, elles ont été considérablement modifiées à la suite d'une évaluation d'impact supplémentaire liée à plusieurs problèmes très médiatisés concernant des dispositifs médicaux sur le marché de l'UE, qui ont suscité un souhait politique en faveur de contrôles plus centralisés et avant la mise sur le marché de dispositifs médicaux à haut risque.

La réglementation (UE) 2017/746 sur les DMDIV remplace la Directive 98/79/CE. La Directive 98/79/CE était beaucoup plus courte que la réglementation 2017/746, cela est dû à la différence de format entre une directive et une réglementation.

Une directive est un acte juridique qui fixe les objectifs que les États membres de l'Union Européenne doivent atteindre, mais laisse aux autorités nationales la liberté de choisir les moyens pour y parvenir. La Directive 98/79/CE sur les DMDIV comprenait environ 40 pages.

A l'inverse, une réglementation est un acte juridique qui est directement applicable dans tous les États membres de l'Union Européenne, sans nécessité d'une transposition nationale minimisant ainsi le potentiel d'introduction de différences lors des adoptions nationales, comme c'est le cas pour la directive. Cela a pour effet de créer des règles plus détaillées pour leur application et donc un format plus long. La réglementation (UE) 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro comprend environ 150 pages.

Après un contrôle juridique, le texte a ainsi été adopté en mai 2017 pour la mise en place du nouveau Règlement 2017/746 à l'égard des DMDIV, abrogeant donc la Directive 98/79/CE, et est constitué de 113 articles et 15 annexes.

Section 2 : Principaux objectifs du Règlement

La réglementation a pour objectif de garantir un niveau élevé de protection de la santé des patients en améliorant la qualité et la sécurité de ces dispositifs. Elle vise à s'assurer que les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qui sont mis sur le marché sont sûrs et efficaces, et qu'ils respectent les exigences de qualité et de performance énoncées dans la réglementation. La réglementation sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro a également pour effet de renforcer la confiance des patients et des professionnels de santé dans ces dispositifs, en leur fournissant des informations sur leur qualité et leur sécurité.

Enfin, la réglementation sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro peut aider à prévenir les risques pour la santé publique qui pourraient résulter de l'utilisation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de mauvaise qualité ou de sécurité insuffisante. Elle peut également contribuer à prévenir les différences de qualité et de sécurité entre les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qui sont mis sur le marché dans différents pays de l'Union européenne, en établissant des règles communes pour leur évaluation et leur certification.

Ce nouveau Règlement vise à renforcer considérablement la traçabilité et la transparence du cycle de vie du DMDIV au niveau européen ; de sa conception à sa surveillance post-commercialisation en passant par la validation de son marquage CE ou encore son potentiel retrait de lot. Par cette transparence, un point d'honneur est mis sur la surveillance des différents acteurs du secteur du DMDIV, notamment pour les Organismes Notifiés, dont les exigences ont été revues à la hausse.

En effet, cette exigence de transparence est une réponse directe aux différents scandales rencontrés sous la Directive, du fait des lacunes de cette dernière.

Le nouveau Règlement a aussi pour objectif d'actualiser et d'étendre son champ d'application à l'ère du temps vis-à-vis des nouvelles technologies et des progrès techniques. En effet, compte tenu de l'avancée exponentielle de la technologie, de plus en plus de dispositifs faisaient face à un vide juridique et réglementaire, du fait de leur indication et leur système de fonctionnement. Il peut donc contribuer à encourager l'innovation et le développement de nouvelles technologies dans ce domaine, en offrant une réglementation claire et cohérente qui permet aux entreprises de savoir comment développer et mettre sur le marché de nouveaux dispositifs de diagnostic in vitro. C'est le cas des diagnostics compagnons. Ce règlement impose donc un cadre réglementaire solide et durable pour les fabricants de DMDIV.

Chapitre 2 : Les principaux changements

L'application de la nouvelle réglementation présente donc de nombreux objectifs et enjeux. Ces derniers sont illustrés par la mise en place de diverses mesures et apportent un nombre considérable de changements. Néanmoins, aucune exigence de la Directive n'a été supprimée, ainsi, le Règlement et la Directive partagent les mêmes exigences réglementaires de base, le Règlement apportant seulement un nombre d'exigences supplémentaires.

Il y a plusieurs principales différences entre la réglementation (UE) 2017/746 sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et la Directive 98/79/CE qui précédait :

- Directement applicable : dans tous les États membres de l'Union Européenne, sans nécessité d'une transposition nationale. Cela signifie que les règles énoncées dans la réglementation sont immédiatement applicables, alors que les directives ont besoin d'être transposées par chaque Etat membre dans sa propre législation avant de s'appliquer.
- Plus de détails : plus détaillée que la Directive 98/79/CE, ce qui permet une application plus précise et plus homogène dans tous les États membres.
- Responsabilité accrue des acteurs de la mise sur le marché
 - Responsabilité des fabricants : renforce la responsabilité des fabricants en matière de mise en conformité et de surveillance des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Les fabricants doivent maintenant nommer un représentant responsable pour l'Union européenne, et certains d'entre eux auront également besoin de se faire certifier par des organismes notifiés.
 - Responsabilité des ON : les ON étant le maillon principal pour la décision d'apposition du marquage CE, voient leurs missions s'accroître dans le cadre de la validation d'un dispositif
 - Responsabilité de l'Autorité Compétente : renforcement de la coopération entre les Etats membres de l'UE en ce qui concerne la surveillance des DMDIV sur le marché
- La surveillance des dispositifs : la réglementation prévoit également un système renforcé de surveillance des DMDIV après leur mise sur le marché pour assurer leur sécurité et leur performance. Cela comprend des exigences en matière de signalement des incidents et des retraits de produits, ainsi que la mise en place d'un système de surveillance des DMDIV à l'échelle de l'Union Européenne.

Section 1 : Clarification des exigences, moins sujet à plusieurs interprétations, définitions claires de chaque acteur de la réglementation

1. Etendu de son champ d'application et définition des opérateurs économiques

Le Règlement étend le champ d'application de la législation au-delà des exigences imposées au fabricant. L'obligation pour un fabricant situé en dehors de l'UE d'avoir un mandataire dans l'UE est maintenue. Des exigences supplémentaires ont été ajoutées pour couvrir les responsabilités de la chaîne d'approvisionnement des autres opérateurs économiques, à savoir le distributeur, dans tous les cas, et l'importateur, lorsque le fabricant est situé en dehors de l'UE. Le Règlement énonce ainsi des exigences concernant chaque opérateur économique.

Par définition :

- le fabricant produit ou remet entièrement à neuf un dispositif, ou fait concevoir, fabriquer ou remettre entièrement à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sa marque ;
- le mandataire agit au nom du fabricant en ce qui concerne des éléments spécifiques des obligations du fabricant et est établi dans l'UE avec un mandat écrit d'un fabricant situé en dehors de l'UE ;
- l'importateur met un dispositif provenant de l'extérieur de l'UE sur le marché de l'UE et est établi dans l'UE ;
- le distributeur met un dispositif à disposition sur le marché, jusqu'au moment de sa mise en service mais n'est ni le fabricant, ni l'importateur.

Il n'est pas nécessaire, dans le présent mémoire, de faire un résumé de toutes les exigences qui incombent à chaque opérateur. Cependant, il est important de noter que la définition des différents acteurs économiques nécessite un nombre de changements considérables dans le fonctionnement de la chaîne d'approvisionnement.

Chaque acteur de la chaîne d'approvisionnement en aval du fabricant doit vérifier indépendamment la conformité de l'acteur précédent. Chaque acteur devient responsable de la mise en œuvre de la vigilance, de la notification aux autorités des dispositifs non conformes et de la prise de mesures correctives si nécessaire. Par conséquent, les responsabilités actuelles dans la chaîne d'approvisionnement des DMDIV vont considérablement changer, ce sont des exigences à tenir compte dans les contrats de distribution par exemple.

Les contrats des fabricants doivent être modifiés pour tenir compte de la possibilité d'un audit inopiné chez les sous-traitants critiques et les fournisseurs cruciaux.

Tous les opérateurs économiques doivent être en mesure d'identifier, à des fins de traçabilité :

- les personnes à qui ils ont fourni un dispositif ;
 - tout opérateur économique qui leur a fourni un dispositif ;
 - tout établissement de santé ou professionnel de santé à qui ils ont fourni un dispositif.
- Ils doivent disposer de ces informations pendant une période d'au moins cinq ans après la mise sur le marché du dernier dispositif couvert par la déclaration de conformité.

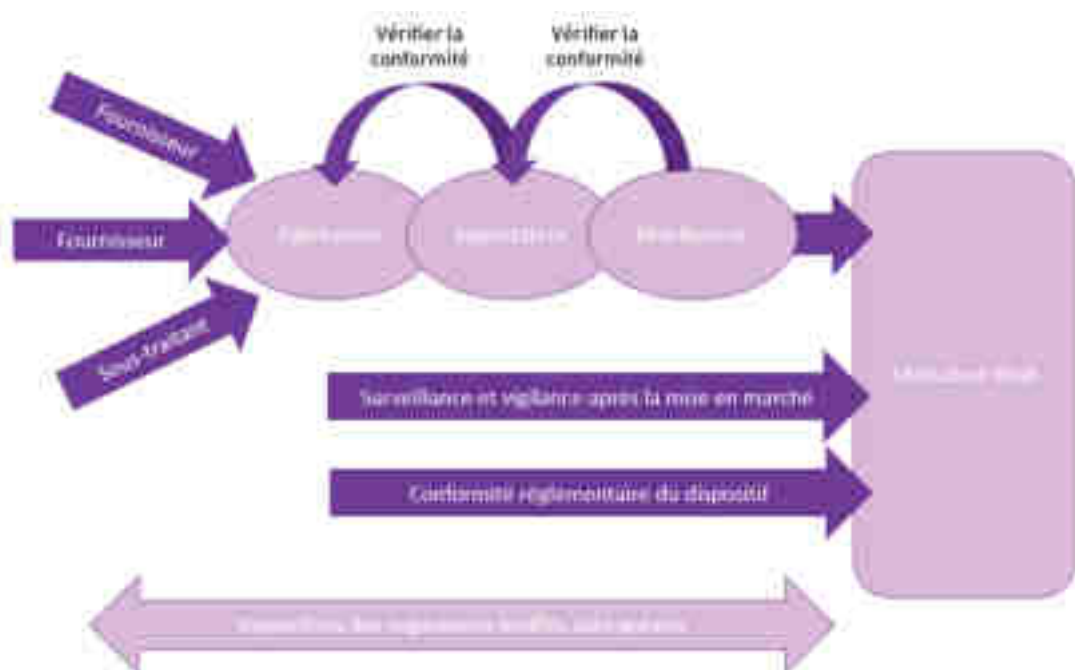


Figure 3 : Relations entre les différents acteurs économiques

2. Refonte de la définition du DMDIV

La définition-même du DMDIV a été revue, élargie et clarifiée en y ajoutant des données supplémentaires. Le Règlement apporte plus de précisions et inclut davantage de dispositifs qui faisaient face à un vide réglementaire jusqu'à présent, au titre de la Directive. C'est le cas des diagnostics compagnons et des logiciels.

Les tests compagnons sont des dispositifs permettant une utilisation sûre et efficace d'un médicament donné, visant à identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de ce

médicament, ou les patients susceptible de présenter un risque accru d'effets indésirables graves en réaction au traitement par ce médicament. Ce dispositif n'était pas présent dans les définitions de la Directive.

3. Définition de la Personne Responsable pour la Conformité Réglementaire (PRRC)

Le Règlement énonce maintenant clairement l'obligation du fabricant de nommer une personne chargée de veiller au respect de la réglementation. A l'instar du Pharmacien Responsable dans l'industrie du médicament, le PRRC dans l'industrie du DM et DMDIV doit veiller à ce que l'activité de l'entreprise dans son ensemble soit en accord avec les différentes exigences qualité et réglementaires en vigueur.[19] Cette personne doit disposer d'une expertise dans le domaine de la réglementation des DMDIV reflétée soit par une formation universitaire en droit, en médecine, en pharmacie, en ingénierie ou dans une autre discipline pertinente, complétée par une année d'expérience dans le domaine des affaires réglementaires ou dans le SMQ, ou soit par quatre ans d'expérience dans le domaine.

Généralement, le Responsable Affaires Réglementaires de l'entreprise sera désigné comme PRRC. Il sera chargé de vérifier la conformité des DMDIV avant leur libération, maintenir à jour la documentation technique et respecter les obligations en matière de surveillance, de vigilance et de notification.

4. Création de la Commission d'un groupe de coordination d'autorités compétentes : GCDM (MDCG)

Le MDCG (Medical Device Coordination Group) est un groupe de coordination créé par la réglementation. Il a pour rôle d'assister la Commission Européenne dans l'application de la réglementation, en veillant à une application uniforme de celle-ci dans les différents Etats membres de l'Union Européenne. Ce nouvel acteur, comité d'expert, a pour rôle d'assurer la coordination des autorités compétentes autour de la Commission Européenne. Il fait le lien entre l'organisme notifié et la Commission Européenne en confirmant la classe d'un dispositif par exemple.

Plus précisément, le rôle du MDCG est de :

- Faciliter la coordination et la coopération entre les autorités nationales compétentes (ANSM en France) ;
- favoriser une application uniforme de la réglementation dans tous les États membres ;

- assister la Commission Européenne dans l'élaboration de lignes directrices et d'outils pour l'application de la réglementation ;
- favoriser le partage d'informations et de bonnes pratiques entre les États membres ;
- contribuer à la résolution de problèmes d'application de la réglementation.

En somme le MDCG permet une harmonisation de la réglementation sur l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne, et facilite l'application de la réglementation pour les opérateurs économiques, les autorités nationales et les citoyens de l'Union Européenne. En effet, une des principales problématiques relatives à la Directive 98/79/CE était cette difficulté à harmoniser les applications de celle-ci en fonction de l'état membre dans lequel l'ON se trouve, étant donné la faculté de transposition de la Directive au droit national.

5. Laboratoire de référence de l'Union européenne

La Commission Européenne met à disposition des Laboratoires de référence de l'Union Européenne. Ces laboratoires de référence, désignés par la Commission Européenne à la suite d'un examen de leur dossier de candidature, sont amenés à fournir une assistance scientifique et technique à la Commission, au GCDM, aux Etats membres et à l'ON en rapport avec l'application du Règlement.[20]

Les laboratoires de référence de l'UE sont amenés, lorsqu'un Etat membre le demande, à vérifier les performances alléguées par le fabricant et la conformité de dispositifs classe C et D avec les spécifications communes applicables.

De plus les laboratoires de référence de l'UE forment un réseau afin de coordonner et d'harmoniser leurs méthodes de travail pour ce qui est des essais et des évaluations.

Section 2 : Renforcement des exigences relatives au marquage CE d'un produit

1. Refonte intégrale de la classification

Le Règlement impose une reclassification complète des DMDIV.[21] En effet, ce nouveau système est une classification fondée sur le risque pour l'individu et la santé publique et s'inspire directement de la classification des dispositifs médicaux (I, IIa, IIb, III). Ce nouveau système de classification résulte aussi en quatre classes de risques : A (la moins à risque), B, C et D (la plus à risque). Ainsi la classification relative à l'Annexe II de la Directive devient obsolète au détriment de celle du Règlement.



Figure 4 : Nouvelle classification des DMDIV selon le Règlement 2017/746

C'est la destination du diagnostic qui définit la classe du dispositif. En effet, c'est la cible que le dispositif détecte qui définit le risque de ce dernier. Pour ce faire, le nouveau règlement définit 7 règles de classification afin de permettre au fabricant d'identifier son dispositif.

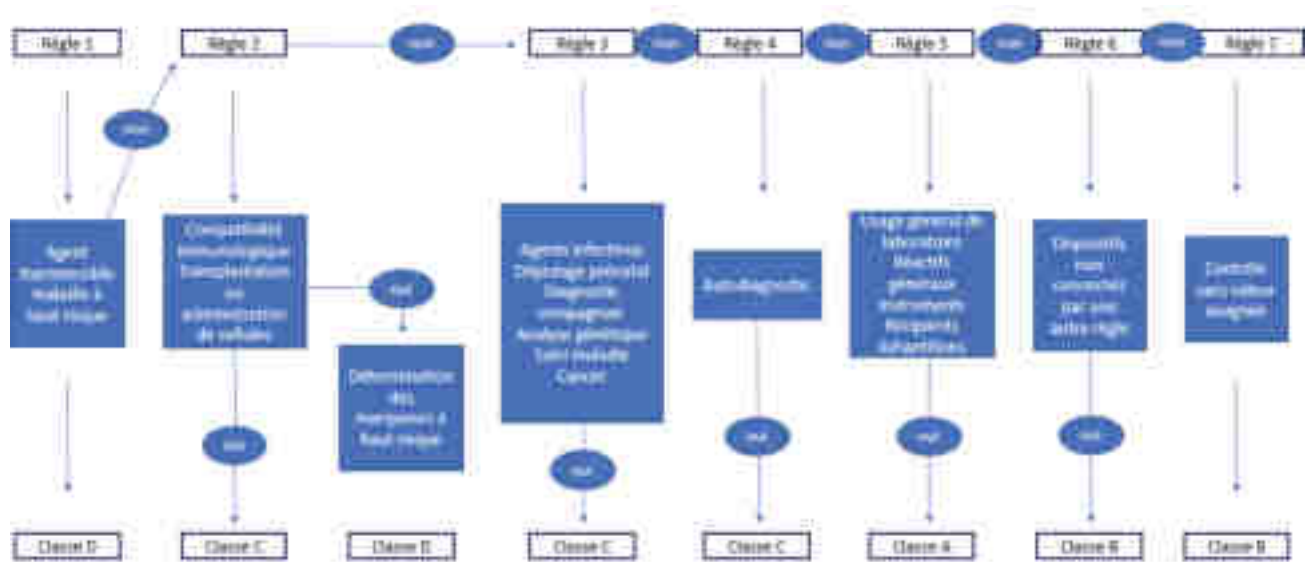


Figure 5 : Règles de classification selon le Règlement 2017/746

Ainsi, en reprenant les exemples cités au début du mémoire, un nouveau tableau peut être érigé en précisant cette nouvelle classification. Les impacts de cette nouvelle classification seront explicités à la suite du mémoire.

Produit	Classification selon IVDD	Classification selon IVDR
Sérum test Anti-A / Anti-B	Liste A	D
Lecteur de glycémie	Autodiagnostic	C
Test de grossesse	Autodiagnostic	B
Test Covid antigénique	Autres dispositifs	D

Tableau 3 : Classification des exemples de DMDIV selon l'IVDD et selon l'IVDR

Les sérums test anti-A et Anti-B étaient classés dans la liste A sous l'ancienne Directive. Ils passent maintenant en classe D, restant donc un des dispositifs les plus à risque.

Les lecteurs de glycémie étaient classés en autodiagnostic sous l'ancienne Directive, et passent maintenant en classe C. La grande majorité des tests en autodiagnostic deviennent des dispositifs de classe C selon l'IVDR à l'exception des autodiagnostic liés à la détection des grossesses, aux tests de fertilité et à la détermination du taux de cholestérol (Règle 4).

C'est pourquoi, les autotests de grossesse passent maintenant en classe B.

Le cas des tests covid antigéniques destinés aux professionnels de santé est un cas particulier. Selon l'IVDD, ce test était classé en « Autre diagnostic », avec l'IVDR ce test est maintenant en classe D. Ce changement implique des conséquences majeures qui seront explicitées plus tard dans le présent mémoire.

En fonction de sa classe de risque, le dispositif sera soumis à une évaluation de conformité adaptée conformément aux exigences du règlement.

La refonte de la classification des DMDIV permet d'éviter tout débordement et toute classification erronée permettant notamment un accès au marché facilité.

2. Nouvelle évaluation de la conformité

L'introduction de la nouvelle classification s'accompagne d'une nouvelle évaluation de la conformité à l'égard de chaque classe de risque. Plus le risque est élevé pour un dispositif, plus les exigences quant à son évaluation de la conformité afin de pouvoir être mis sur le marché sont élevées.

Pour tous les dispositifs, quelle que soit la classe de risque, le fabricant doit mettre en place ou mettre à jour son dossier technique conformément aux exigences générales de sécurité et de performances, établies dans l'Annexe I du règlement. De plus, le fabricant doit démontrer la conformité du produit par l'intermédiaire d'un système de management de la qualité conforme aux exigences normatives et réglementaires.

Afin d'avoir un système de management de la qualité robuste au titre d'un fabricant de DMDIV, des exigences normatives ont été mises en place dans le but d'accompagner les fabricants vers la conformité réglementaire IVDR. Pour ce faire, la norme ISO 13485 énonce les exigences normatives pour les fabricants de DM et de DMDIV afin d'assurer le bon fonctionnement de chaque processus. De ce fait, le respect de la norme ISO 13485 est une première étape en réponse aux exigences réglementaires du règlement IVDR. Cette norme ISO 13485 sera détaillée ultérieurement dans le mémoire.

Concrètement, le dispositif de classe A (faible risque pour la santé publique et risque faible individuel pour le patient) ne nécessite pas l'intervention d'un organisme notifié. Seul le fabricant s'engage et atteste que le dossier technique du dispositif est conforme aux exigences dudit règlement. Ainsi, il établit une auto-déclaration de conformité CE. C'est la même procédure d'évaluation de la conformité que celle des « autres dispositifs » sous la Directive 98/79/CE (mais les éléments du dossier technique doivent bien sûr répondre aux exigences relatives à la nouvelle réglementation).

A partir des dispositifs de la classe B, la procédure d'évaluation de la conformité nécessite l'intervention d'un Organisme notifié afin d'évaluer à minima le système de management de la qualité du fabricant ainsi que le dossier technique du dispositif.

Pour les dispositifs de classe C et D, en plus des exigences citées ci-dessus, le fabricant doit mettre en place dans son système de management de la qualité, des procédures dédiées et spécifiques à sa surveillance post-commercialisation.

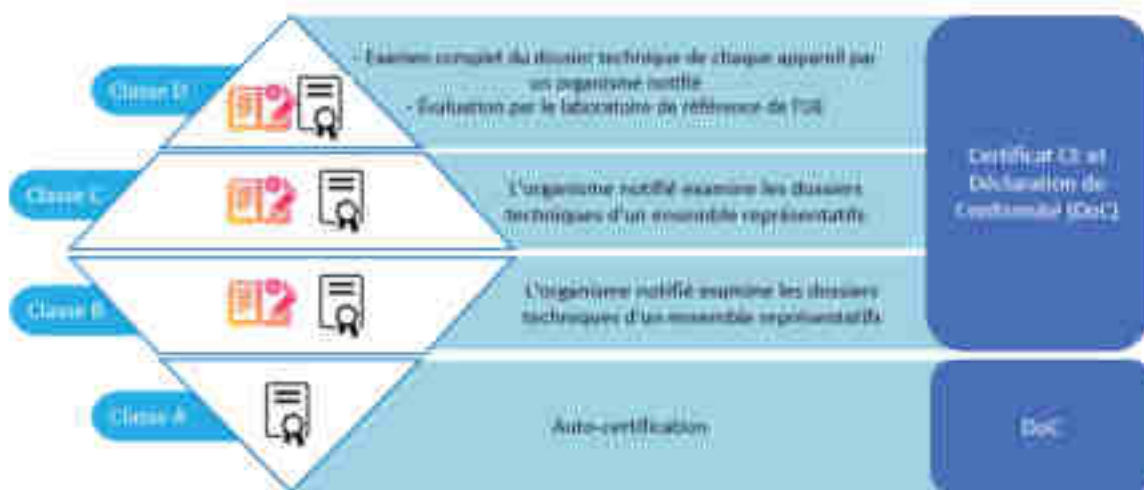


Figure 6 : Evaluation de la conformité du dispositif en fonction de sa classe

3. Implication accrue des Organismes notifiés

Les Organismes Notifiés, jouant déjà un rôle primordial dans la validation des DMDIV dans le cadre de la directive, voient leur implication augmenter d'un cran. Compte tenu des lacunes observées et discutées lors de l'application de la directive, ils font logiquement l'objet d'une augmentation considérable de leurs exigences, avec un renforcement des critères de désignation et de surveillance.

Dans un premier temps, les ON doivent désormais répondre à un cahier des charges renforcé en matière de compétences et sont soumis à de nouvelles obligations, comme les audits inopinés chez les fabricants.

Dans un deuxième temps, les critères de désignation ont grandement augmenté. Le processus de désignation d'un ON a été revu et présente maintenant trois grandes étapes :

- l'évaluation préliminaire ;
- l'évaluation conjointe ;
- la désignation.

Par l'intermédiaire de ces différentes étapes, le processus de désignation implique plusieurs acteurs : la Commission Européenne, l'autorité responsable des organismes notifiés, le GCDM et un comité d'experts spécifique. Ainsi, le processus de désignation est très long, avec des communications entre chaque acteur ainsi que des rapports de contrôle auprès de l'ON effectués par un acteur et envoyés aux autres acteurs pour validation. Ce procédé de désignation permet à la Commission Européenne de s'assurer de la pertinence et de la conformité de l'Organisme

notifié en amont de sa désignation, et pour certifier que l'ON est habilité à mener à bien les missions pour lesquelles il a été désigné.[22]

Dans un troisième temps, le Règlement prévoit aussi des contrôles de l'ON en aval de sa désignation. En effet, une évaluation est conduite tous les 3 ans afin de garantir le maintien des compétences de l'ON.

Ainsi les ON sont placés sous un contrôle et une surveillance accrues des autorités nationales compétentes et de la Commission Européenne pour une meilleure harmonisation des pratiques.

Section 3 : Amélioration des niveaux de transparence et de traçabilité des DMDIV

Le renforcement de la transparence et de la traçabilité est un objectif clé de la nouvelle réglementation. Pour ce faire, la Commission Européenne a prévu plusieurs mesures : la mise en place d'une plateforme accessible à tous nommée EUDAMED et la notion d'identification unique de tout dispositif.

1. La plateforme EUDAMED

EUDAMED est une base européenne de données dédiée aux dispositifs médicaux et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, dont l'acronyme est European DAtabank for Medical Device. Dans le cadre de l'IVDD, la plateforme EUDAMED n'était accessible qu'aux autorités compétentes. A partir du Règlement, ce système informatique sera accessible à tout public et permettra une traçabilité optimale de tous les dispositifs sur le marché ainsi que leur suivi post-commercialisation.[23] En effet, cette base de données permettra de centraliser toutes les informations relatives à chaque fabricant, ses produits actuellement sur le marché, l'état de ses produits, les autres opérateurs économiques et bien d'autres éléments.

Concrètement, cette base de données regroupe plusieurs informations réparties en six modules distincts :

- **Acteurs** : identification des acteurs économiques (fabricant, représentant autorisé et importateur). Ces acteurs devront s'identifier avant de mettre leurs dispositifs médicaux à disposition du marché
- **Dispositifs** : enregistrement des différents dispositifs médicaux. Les Identifiants Uniques des dispositifs médicaux (IUD) seront également intégrés

- **Certificats** : enregistrement des organismes notifiés et des certificats délivrés par ceux-ci
- **Etudes cliniques** : enregistrement des essais cliniques et des évaluations de performance
- **Vigilance** : tous les rapports de surveillance et de vigilance post-commercialisation
- **Surveillance du marché** : coordination des actions de surveillance de marché entre les différentes autorités compétentes

La plateforme est alimentée par l'ensemble des acteurs du secteur, et à terme, elle sera alimentée directement par les fabricants qui seront garants de la qualité des données.

Eudamed sera l'interface permettant d'enregistrer les opérateurs économiques et les dispositifs, d'obtenir un numéro d'enregistrement unique et de communiquer entre les différentes parties dans le cadre du Règlement, notamment en soumettant des rapports d'investigation clinique, des rapports de vigilance et des rapports périodiques de mise à jour de la sécurité. Certaines parties des informations contenues dans Eudamed seront accessibles au public.

2. L'Identifiant Unique des Dispositifs (IUD)

L'IUD est un système d'identification du dispositif exigé par le nouveau Règlement.[24] Ce système est commun aux DM et aux DMDIV et permet donc un système d'identification commun à tout dispositif fabriqué et mis sur le marché européen. L'IUD fait partie des informations relatives à un produit qui devront être enregistrés sur la plateforme EUDAMED. L'IUD se présente sous la forme d'un code numérique ou alphanumérique unique lié à un dispositif qui permet l'identification claire et formelle de celui-ci et qui facilite sa traçabilité. Il faut savoir que le code IUD est composé de deux parties :

- Une partie fixe « DI : Device Information » : cette partie du code correspond à l'identification unique du dispositif qui reste toujours fixe, que l'on appelle aussi « IUD de base » ;
- Une partie variable « PI : Production Information » : cette partie du code étant variable donne les informations de traçabilité telles que le numéro de lot, la date de péremption, ce sont des données variables en fonction de la production.

Ce système IUD repose sur 3 étapes bien distinctes :

- **L'attribution** d'un code UDI-DI par le fabricant à son dispositif. Ce code permet d'identifier le produit et doit être présent sur le certificat/déclaration de conformité CE

du dispositif en question. Le fabricant attribue un code IUD au dispositif à tous les niveaux de conditionnement supérieurs. Ainsi, chaque niveau de conditionnement du dispositif en question aura un code UDI-DI différent

- **L'apposition** du code UDI entier sur l'étiquette et/ou le dispositif-même ainsi que sur ses différents niveaux de conditionnement. Cela permet une traçabilité rigoureuse à tout stade de vie du dispositif. Le code UDI apposé sur l'étiquette est le code UDI dans son entièreté, avec la partie fixe et la partie variable. L'UDI doit être présent sur tous les niveaux d'emballage.
- **L'enregistrement** des différents code UDI-DI sur la plateforme EUDAMED par le fabricant.

Ce nouveau système permet une traçabilité totale du dispositif par l'intermédiaire de la partie fixe et la partie variable du code UDI.

Concrètement, sur la plateforme EUDAMED, l'UDI-DI d'un dispositif sur le marché permet de retrouver les informations sur le fabricant, les différents certificats relatifs à ce dispositif, les études cliniques effectuées sur le dispositif, les rapports de surveillance et vigilance post-commercialisation. L'UDI-PI d'un dispositif permet d'avoir des informations sur le dispositif fabriqué : date de fabrication, date de péremption, numéro de lot, numéro de série.

L'obligation d'apposition du code UDI sur un dispositif et/ou sur son étiquette est échelonnée dans le temps et varie en fonction de sa classe de risque, à partir de la mise en vigueur dudit règlement.

Section 4 : Renforcement de la surveillance après commercialisation et de la surveillance du marché

1. La surveillance après commercialisation

L'augmentation des niveaux de transparence et de traçabilité permet ainsi d'assurer une des exigences phares de la nouvelle réglementation, le système de surveillance après commercialisation (SAC) effectué par le fabricant. Dans la Directive, la notion de surveillance après commercialisation était absente des exigences. Il mentionnait tout de même la mise en place de procédures de vigilances et de réclamations dans SMQ du fabricant, afin de pouvoir mettre en place des actions correctives et préventives adéquates en fonction des non-conformités soulevées. Dans le Règlement, le terme Surveillance Après Commercialisation fait

l'objet d'une section entière contenant 4 articles ainsi qu'une Annexe dédiée (Annexe III), montrant l'importance de cette exigence.

Le fabricant doit maintenant effectuer une surveillance individuelle et adaptée pour chaque dispositif. Pour ce faire, un plan de surveillance après commercialisation doit être mis en place dans le dossier technique de chaque dispositif, qui est adapté en fonction de la classe de risque du celui-ci. Le plan doit notamment inclure la méthodologie utilisée pour identifier toute augmentation statistiquement significative de la fréquence ou de la sévérité des incidents ainsi que la période d'observation. Le fabricant, par l'intermédiaire de ce plan, réalise un rapport de la surveillance après commercialisation. Les données collectées au titre du système de SAC sont utilisées pour :

- actualiser toute données relatives au dispositif comme le rapport/bénéfice risque, l'évaluation des performances,
- faire apparaître les besoins en matière de mesures préventives, de mesures correctives ou de mesures correctives de sécurité,
- répertorier les possibilités d'amélioration de l'ergonomie, des performances et de la sécurité du dispositif.

Pour les dispositifs de classe C et D, les rapports de SAC sont intégrés dans un document spécifique nommé rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR), qui devra être mis à jour au moins une fois par an, et sont mis à disposition pour les organismes notifiés et les autorités compétentes pour évaluation. Pour les dispositifs de classe D, les PSUR doivent être directement communiqués par l'intermédiaire de la plateforme EUDAMED.

2. La surveillance du marché

La surveillance du marché met en place des exigences supplémentaires pour les autorités compétentes. Elles ont le devoir de contrôler la conformité et les performances des dispositifs sur le marché en élaborant des programmes annuels et en consacrant les ressources matérielles et humaines nécessaires. Pour ce faire, elles doivent effectuer des inspections annoncées ou inopinées sur le site du fabricant afin d'évaluer la conformité réglementaire de la documentation de celui-ci. Elles doivent aussi évaluer les performances du dispositif par des essais physiques dans les laboratoires de références avec les échantillons fournis gratuitement par le fabricant.

Le Règlement impose ainsi des exigences strictes pour le fabricant et les autorités compétentes en matière de surveillance des DMDIV.

Section 5 : Renforcement des exigences concernant les évaluations de performances du produit

Pour garantir un niveau élevé de sécurité et de performances, il convient de démontrer sur la base de preuves cliniques le respect des exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées dans le présent règlement.

Afin de pouvoir être mis sur le marché européen, le dispositif doit démontrer l'intérêt et la pertinence de son utilisation ainsi que ses bonnes performances. C'est pourquoi, pour garantir un niveau élevé de sécurité et de performances, les exigences concernant l'évaluation des performances ont été revues. La notion de « preuve clinique » a été introduite décrivant les données cliniques et les résultats de l'évaluation des performances relatifs à un dispositif pour évaluer si le dispositif est sûr et offre les bénéfices cliniques attendues. Le dossier de preuve clinique est une exigence du dossier technique du dispositif, cette preuve clinique est constituée de 3 éléments : la validité scientifique, les performances analytiques, et les performances cliniques.

Prouver la validité scientifique permet de prouver que l'analyte détecté par le dispositif est pertinent quant à sa destination et son diagnostic. Il faut donc prouver par différents moyens le lien entre l'analyte détecté par le dispositif avec l'affection clinique ou l'état physiologique d'un patient. Un travail sur une analyse de la littérature scientifique doit être mis en place.

Prouver les performances analytiques du produit permet de garantir la sécurité et la fiabilité du dispositif. En effet, les performances analytiques sont démontrées par l'intermédiaire de tests de stabilité en conditions drastiques (stockage, transport, températures extrêmes), tests de sensibilité et spécificité analytique en déterminant les seuils de détection via des analytes hors clinique, tests d'exactitude de mesure (justesse, robustesse, répétabilité, reproductibilité).

Prouver les performances cliniques permet de garantir la fiabilité et la qualité des résultats du dispositif au regard de l'utilisateur final. En effet, le fabricant doit évaluer les performances du dispositif en conditions réelles sur des patients sains et malades afin de déterminer sa valeur de sensibilité et de spécificité clinique. Ces données seront aussi centralisées sur la base de données EUDAMED.

Cette preuve clinique est accompagnée d'un suivi de performances post-commercialisation dans le cadre du cycle d'évaluation de performances du dispositif, afin d'assurer les bonnes

performances de celui-ci à tout moment. Ces renforcements des exigences permettront de garantir un niveau élevé de protection des personnes.

Ci-dessous, le résumé des différents changements et des différentes nouveautés apportés par le Règlement par rapport à la Directive

IVDD 98/79/CE	IVDR 2016/746
Directive : transposable à chaque pays de l'UE Environ 40 pages	Règlement : directement applicable Environ 150 pages
Classification sous forme de Liste (Liste A, Liste B, autodiagnostic, autres dispositifs)	Classification fondée sur le risque pour l'individu et la santé publique (A, B, C, D) → Nouvelles évaluations de conformité
Organismes notifiés : nombre : 26 → Evaluation sur 20% du marché des DMDIV.	Organismes notifiés : nombre : 7 (actuel) → Evaluation sur 80% du marché des DMDIV → répondre à un cahier des charges plus strict + nouvelles obligations (ex : audits inopinés) → critères de désignation renforcés → subit différents contrôles
Pas de système de traçabilité centralisé	Mise en place de la plateforme EUDAMED avec 6 modules : Acteurs, dispositifs, certificats, études cliniques/performance, Vigilance, surveillance du marché. Mise en place de l'Identifiant Unique des Dispositifs (IUD)
Pas de notion de surveillance après commercialisation	SAC : 4 articles + Annexe III → une surveillance individuelle pour chaque dispositif → Plan de Surveillance Après Commercialisation pour chaque dispositif → Rapport de SAC pour chaque dispositif → PSUR pour les classes C et D
Surveillance du marché : Autorités compétentes : → Réactovigilances → Inspections	En plus de la directive, les autorités compétentes auront maintenant accès à EUDAMED → accès rapide sur toutes les informations nécessaires
Evaluation de performances est mentionnée dans quelques exigences de l'annexe I de la directive « Exigences Essentielles »	L'évaluation de performances fait l'objet d'un chapitre entier (chapitre VI, articles 56 à 76) + Annexe XIII – XIV → Notion de « preuve clinique » → Evaluation des performances → Etudes des performances → Suivi des performances après commercialisation

Tableau 4 : Résumé des changements apportés par le Règlement

Ainsi, les exigences concernant les DMDIV ont été considérablement endurcies avec l'entrée en vigueur du nouveau IVDR, à l'égard de tous les opérateurs économiques, sans exception. Cependant, force est de constater que nombreuses sont les obligations auxquelles doivent désormais se confronter les fabricants.

Pour ce faire, le Règlement énonce un calendrier de mise en application, des différentes nouveautés.

Chapitre 3 : Mise en place de ce nouveau règlement

Section 1 : Les dates clés de la mise en place du nouveau règlement

La proposition du nouveau Règlement ayant été adoptée en 2015 par le Conseil, la Commission et le Parlement, la disponibilité de ce texte avant son entrée en vigueur permet aux organisations concernées de commencer à envisager les effets sur leurs activités et ce qu'elles devront faire pour se conformer aux exigences révisées.

Entré en vigueur le 25 mai 2017, le Règlement 2017/746 devient applicable le 26 mai 2022, soit 5 ans après.

Le Règlement n'impose pas seulement des échéances au fabricant. En effet, différents organismes sont concernés par ce Règlement et ont aussi leurs propres échéances.

Ainsi, les Organismes Notifiés jouant un rôle clé pour la certification, sont en mesure de soumettre leur dossier de demande de désignation à compter du 26 novembre 2017 à l'Autorité Responsable des Organismes Notifiés de l'Etat membre. L'ANSM a été désignée pour garantir ces responsabilités.

A partir du 26 mai 2018, les autorités compétentes des États membres doivent coopérer les unes avec les autres ainsi qu'avec la Commission Européenne. La Commission veille à l'organisation des échanges d'informations nécessaires à une application uniforme du Règlement.

Le 25 novembre 2020, sont désignés par la Commission Européenne, les laboratoires de référence de l'Union Européenne, un nouvel acteur dans le process de validation d'un DMDIV.

Bien que l'enregistrement des différents codes IUD pour chaque dispositif doive s'effectuer avant le 26 mai 2022, son apposition quant à elle, est échelonnée dans le temps en fonction de la classe de risque du dispositif. Ainsi, pour les dispositifs de classe D, l'apposition du code

IUD doit se faire avant le 26 mai 2023, les dispositifs de classe C et B avant le 26 mai 2025, et la classe A avant le 26 mai 2027.

En théorie, le Règlement pouvait être applicable directement dès la date de son entrée en vigueur, soit le 25 mai 2017. Cependant, compte tenu de l'envergure des nouvelles exigences, certaines pourraient ne pas être mises en place avant plusieurs années. C'est pourquoi des dispositions transitoires ont été énoncées, permettant ainsi une entrée en application en douceur de ce nouveau Règlement.

Section 2 : Période de transition et dispositions transitoires

Après cette période de transition jusqu'au 26 mai 2022, le nouveau Règlement deviendra totalement applicable et obligera les fabricants à répondre à ses nouvelles exigences afin de pouvoir mettre leur dispositif sur le marché : nouveaux certificats selon l'IVDR.[25]

Néanmoins, le Règlement met en place des dispositions transitoires spécifiques afin d'alléger la transition vers celui-ci, pour les fabricants en matière de conformité des dispositifs notamment. Sont distingués deux types de dispositifs à ce moment-là :

- les dispositifs ayant été validés par un ON, dont un certificat CE a été établi au titre de la Directive 98/79/CE ;
- les dispositifs ayant fait l'objet d'une déclaration de conformité CE, établie par le fabricant lui-même, s'engageant de la conformité de son produit aux exigences réglementaires.

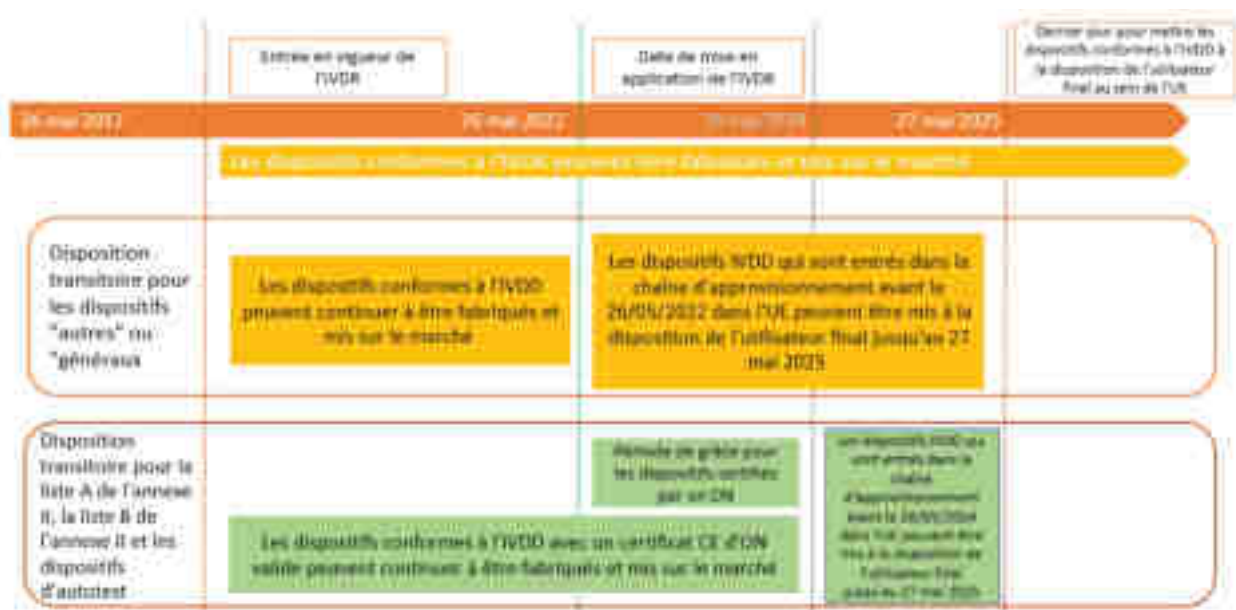


Figure 7 : Période de transition et dispositions transitoires en fonction de la classe du dispositif

1. Les dispositifs validés par un organisme notifié sous IVDD.

En effet, pour les dispositifs dont le certificat CE sous IVDD établi après le 25 mai 2017, les certificats restent valides jusqu'à la fin de leur période de validité, c'est-à-dire 5 ans après leur délivrance, et au plus tard jusqu'au 26 mai 2024. C'est ce que l'on appelle la « période de grâce ». Ainsi, dès le 26 mai 2024, les derniers certificats établis au titre de la directive ne seront plus valides, par conséquent, plus aucun DMDIV ne pourra plus être mis sur le marché muni d'un tel certificat.

A partir du 26 mai 2025, aucun DMDIV muni d'un certificat au titre de la Directive ne pourra être mis à disposition ou mis en service. Dans la pratique, il existe un temps de latence entre la dernière mise sur le marché d'un dispositif jusqu'à la réception chez l'utilisateur final. Ainsi les DMDIV qui sont entrés dans la chaîne d'approvisionnement avant le 26 mai 2024 dans l'UE peuvent être mis à la disposition de l'utilisateur final jusqu'au 26 mai 2025.

Nonobstant, malgré ces dispositions transitoires, un certain nombre d'exigences devra tout de même être respecté pour l'ensemble des dispositifs à compter du 26 mai 2022 pour pouvoir être mis sur le marché avec les certificats au titre de la directive. En effet, le dispositif doit continuer à respecter les exigences de la directive. En plus de ces exigences, il doit appliquer les exigences relatives au Règlement pour la surveillance après commercialisation, la surveillance du marché, la vigilance et l'enregistrement des opérateurs économiques et des dispositifs sur EUDAMED. Par ailleurs, le dispositif ne doit pas avoir subi de changement significatif dans sa conception ou sa finalité après l'application du Règlement.

2. Les dispositifs faisant l'objet d'une auto-déclaration

Durant la période de transition de mai 2017 à mai 2022, ces dispositifs peuvent continuer à être fabriqués et mis sur le marché. Néanmoins, compte tenu de la refonte totale de la classification, tout DMDIV ayant changé de classe pour dans une classe plus stricte devra présenter un certificat CE au titre du nouveau Règlement à compter du 26 mai 2022 afin de pouvoir être commercialisé. C'est le cas pour la grande majorité des dispositifs classés auparavant dans « autres dispositifs » qui nécessitaient seulement une auto-déclaration de conformité CE selon l'IVDD, émise par le fabricant.

Néanmoins, les dispositifs sous IVDD étant entrés dans la chaîne d’approvisionnement avant le 26 mai 2022 dans l’UE peuvent être mis à la disposition de l’utilisateur final jusqu’au 27 mai 2025.

De ce fait, aucune période de grâce n’est accordée envers ces dispositifs. Tous les dispositifs sujets à un changement de classe sous le Règlement devra présenter un certificat CE conformément à celui-ci afin de pouvoir poursuivre sa commercialisation après la date butoir du 26 mai 2022.

Ces dispositions transitoires ont fait l’objet de nombreuses discussions et d’inquiétudes quant à leur position à l’égard des dispositifs ne bénéficiant pas de période de grâce.

Bien que des dispositions transitoires ont été énoncées, l’ampleur des changements reste considérable. Les différents acteurs économiques faisant face à ces changements sont susceptibles de rencontrer diverses barrières et peuvent éprouver des difficultés à se mettre à niveau conformément aux exigences du nouveau règlement.

QUATRIEME PARTIE : LA MISE EN PLACE DU RÈGLEMENT : SOURCE DE PROBLÉMATIQUES

La mise en place du nouveau Règlement impose de grands changements pour les opérateurs économiques, fabricants, organismes notifiés ou autorités compétentes. De plus, il énonce l'entrée en jeu de nouveaux acteurs, dont les obligations sont aussi énoncées.

Le Règlement impose des dates butoirs très précises pour chacune des exigences à l'égard de chaque opérateur économique. De nombreuses questions se posent : au vu de l'ampleur des nouvelles exigences citées dans la partie précédente, et au vu des échéances imposées par le Règlement, quelles sont les potentielles problématiques rencontrées par ces acteurs ? Quels impacts peut engendrer l'entrée en application d'un tel règlement ? Etant donné l'enjeu ambitieux de ce nouveau Règlement, la mise en place de ce dernier nécessite d'importants moyens, qu'ils soient financiers, organisationnels ou humains. Ainsi les opérateurs économiques seront confrontés à différentes problématiques.

Chapitre 1 : Le fabricant : une remise en question totale

Section 1 : Reclassification des DMDIV : augmentation problématique des certificats de conformité CE

La refonte de la classification des DMDIV engendre des changements majeurs pour les fabricants et leurs obligations à l'égard de leurs dispositifs. En effet, une grande partie des dispositifs reclassifiés se verront dans l'obligation d'obtenir un certificat de conformité CE par l'intervention d'un organisme notifié. Seulement 20% des DMDIV lors de l'application de la Directive étaient évalués par un Organisme notifié, et donc 80% des DMDIV étaient mis sur le marché sur la base d'une auto-certification de conformité CE établie par le fabricant. Avec la mise en vigueur du nouveau Règlement, contrairement au système de la directive, 80% des DMDIV seront soumis à une vérification et à une certification par des organismes notifiés. Seuls les dispositifs de classe A sont autorisés sur le marché sur la base de l'auto-certification. Dans tous les cas, les exigences réglementaires seront plus strictes dans le cadre de l'IVDR pour tous les DMDIV, mais la nécessité de prouver la conformité à un organisme notifié avant le marquage CE augmentera la pression sur les fabricants et entraînera un coût plus élevé de la conformité réglementaire.

Un point d'honneur est mis sur les « autres dispositifs » sous l'IVDD. Ces derniers notamment sont sujets à la reclassification selon l'IVDR. Rappelons que ces derniers doivent être conformes à l'IVDR dès sa mise en application le 26 mai 2022, ne bénéficiant pas de période de grâce. En plus de la grande proportion de DMDIV devant faire face à cette reclassification et ainsi être validée par un ON, cette grande proportion s'étend aussi au nombre de fabricants de DMDIV. En effet, les fabricants de dispositifs ayant eu la nécessité de l'intervention d'un ON sous la Directive ne sont qu'une infime partie du monde de l'industrie de DMDIV. La grande majorité des fabricants de DMDIV propose exclusivement des dispositifs pouvant être mis sur le marché sur simple auto-certification CE, sous la Directive.

Ainsi, ces fabricants n'ont jamais fait face à une évaluation de la conformité CE d'un de leurs dispositifs faisant intervenir un Organisme Notifié. La mise en place de ce Règlement perturbe donc totalement une grande majorité des fabricants de DMDIV.

Section 2 : Problème organisationnel et financier : une stratégie à développer

Sous la Directive, seule une infime partie des fabricants met à disposition les dispositifs de la liste A et B ainsi que les autotests. Ces fabricants-là avaient déjà une base en matière de ressources humaines et procédurales concernant la gestion des organismes notifiés dans le cadre de l'évaluation d'un dispositif. Pour les autres fabricants, la mise en place de procédures d'évaluation de leur dispositif est toute nouvelle. Ces derniers sont confrontés à une situation inédite. Ces fabricants se retrouvent confrontés à de nombreux défis et doivent mettre en place une stratégie de mise en conformité à l'IVDR conformément à ces nouvelles exigences et à ces dates butoirs imposées.

1. Difficultés d'interprétation et de compréhension

Ces exigences et ces dates butoirs sont difficilement interprétables et compréhensibles en l'absence d'experts réglementaires dédiés à cette nouvelle réglementation. De ce fait, il impose aux fabricants, dans un premier temps, de devoir investir dans les ressources humaines le plus rapidement possible, afin de perdre le moins de temps possible face à cette réglementation. Cet investissement se fait généralement par l'intermédiaire de formations à la nouvelle réglementation pour les employés initialement dans l'entreprise mais aussi par l'ouverture de nouveaux postes et de recrutements directs exclusivement dédiés aux affaires réglementaires.

La grande majorité des entreprises font appel à des cabinets de conseil qui ont à leur disposition des experts dédiés à cette nouvelle réglementation.

Ainsi, après avoir mis à dispositions les ressources humaines nécessaires à la compréhension et à l'interprétation de la nouvelle réglementation, le fabricant prend conscience de l'immense enjeu de cette réglementation et des différentes exigences influant sur l'impact économique de ce dernier.

2. Mise en place d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) conforme aux exigences de la nouvelle réglementation

En effet, le fabricant doit tout d'abord, mettre à jour son système de management de la qualité conformément à cette IVDR, tout en se basant sur la norme ISO 13485. Le règlement comprend des exigences relatives au système de management de la qualité (SMQ) qui présente le SMQ comme le lieu où les exigences réglementaires se rejoignent pour être mises en œuvre systématiquement tout au long du cycle de vie du dispositif. Cette mise à jour constitue le socle de la mise en conformité du fabricant à l'égard de l'IVDR. Un système de management de la qualité conforme à l'ISO 13485 garantit que le fabricant met à disposition les procédures et les processus adéquats au bon fonctionnement de l'entreprise dans le but de garantir une sécurité et un suivi maximum envers ses clients et patients ainsi que des performances optimales à l'égard des dispositifs fabriqués.

En outre, le SMQ devra conduire les changements nécessaires dans les processus de l'organisation, notamment en veillant à ce que :

- les exigences du règlement soient prises en compte dans la revue de direction ;
- les changements apportés au SMQ soient planifiés de manière à garantir le maintien de l'intégrité du SMQ, ainsi que la sécurité et la performance des dispositifs sous le contrôle de ce SMQ ;
- la formation sur les exigences du règlement et les procédures nouvelles ou modifiées du SMQ soit documentée, dispensée, enregistrée et que son efficacité soit démontrée ; et
- des audits internes soient effectués pour confirmer la mise en œuvre efficace de toute procédure nouvelle ou modifiée.

Cette mise en conformité nécessite pour le fabricant des ressources humaines et financières en raison de l'implication et de la formation des différents services à l'égard des exigences de la norme ISO 13485 relative au SMQ du fabricant. De plus, l'intervention d'un organisme notifié

est nécessaire afin de certifier le fabricant ISO 13485, ce qui nécessite aussi des ressources financières.

3. Mise à jour de la documentation technique et marquage CE du produit

Après avoir mis à jour son système de management de la qualité, le fabricant doit maintenant s'impliquer dans la mise à jour des dossiers techniques des produits qu'il souhaite marquer CE conformément à la nouvelle réglementation. Des problèmes se posent à cette étape : la mise à jour du dossier technique d'un produit ainsi que son marquage CE est un processus long et très coûteux, ce qui impose aux TPE et PME une stratégie de priorisation et de revue du portefeuille produit du fabricant. En effet, le coût est immense d'un point de vue ressources humaines mais aussi d'un point de vue ressources financières. La mise à jour de la documentation technique d'un seul produit nécessite l'intervention de plusieurs collaborateurs et un temps non négligeable est à prendre en compte. De plus, la validation de ce dossier technique par l'intervention d'un organisme notifié représente un réel coût pour le fabricant. Le marquage CE ainsi obtenu pour un dispositif devra aussi faire l'objet d'une revue annuelle en fonction de sa classe de risque. Cette revue représente également un coût conséquent pour le fabricant. Ainsi, les ressources financières à mobiliser pour permettre le marquage CE d'un seul dispositif sont très importantes. Par conséquent, les fabricants présentant un catalogue de plusieurs dizaines de DMDIV commercialisés sous la Directive par l'intermédiaire de l'auto-certification se voient être dans l'obligation de faire des choix et prioriser la prise en charge d'un produit au profit d'un autre. D'un point de vue économique, le fabricant doit étudier le bénéfice que génère son dispositif, que ce profit soit au minimum égal à la somme de toutes les ressources humaines et financières potentiellement injectées dans le cadre de sa mise en conformité aux exigences de la nouvelle réglementation. De ce fait, la plupart des fabricants verront leur portefeuille produit drastiquement diminuer compte tenu du coût du marquage CE et seront dans l'obligation de « sacrifier » et abandonner des produits moins rentables au profit d'autres dispositifs de leur catalogue, plus rentables.

En plus de ces différentes étapes et difficultés que peuvent rencontrer les fabricants en matière de ressources humaines et financières, une autre difficulté, étape primordiale ne doit pas être négligée : trouver un organisme notifié capable de prendre en considération la demande du fabricant, et apte à mettre en place un planning de certification des différents dispositifs tout en respectant les échéances imposées par le règlement. L'organisme notifié constitue la clé du marquage CE sans lequel, le fabricant ne peut mettre ses produits sur le marché.

Chapitre 2 : Les Organismes notifiés : pénurie de capacité

Section 1 : Chute du nombre d'ON, de nombreux ON en attente de désignation

Dans le cadre de la conjoncture actuelle, les organismes notifiés sont, au même niveau que les fabricants, confrontés à de nouvelles exigences. Comme avec les fabricants, les organismes notifiés sont aussi confrontés à des difficultés d'interprétation et de compréhension de certaines exigences.

Pour rappel, les organismes notifiés se retrouvent avec un renforcement considérable de leurs critères de désignation et de leur surveillance, ainsi que de nouvelles compétences comme les audits inopinés chez les fabricants. Bien que nécessaires pour assurer un niveau élevé de sécurité et de performance des dispositifs, ces critères rendent également plus difficile l'introduction d'une candidature à la notification. De plus, il peut être difficile pour un organisme notifié dans le secteur des diagnostics in vitro de trouver et de recruter de la main-d'œuvre dotée des qualifications spécifiques requises.

Ainsi, les organismes notifiés doivent se réinventer dans le cadre de cette nouvelle réglementation. Non seulement ils devront employer beaucoup plus d'expertise directement plutôt que de la sous-traiter, mais ils joueront également un rôle dans la mise en application en effectuant des inspections inopinées des processus de fabrication et en assumant un rôle de soutien dans le suivi de la vigilance.

La nouvelle réglementation impose de nouvelles exigences d'accréditation et de certification que seule une minorité d'organismes notifiés est actuellement en mesure de satisfaire. Certains organismes notifiés ont déjà décidé de cesser leurs activités ou de se laisser racheter par d'autres en raison des exigences accrues de certification/accréditation imposées par les États membres dans le cadre du plan d'action immédiat commun de la Commission européenne.

Dans la plupart des cas, les organismes notifiés sont des entités privées à but lucratif. Leur mise en place est donc guidée par le marché. Dix-huit organismes notifiés sont actuellement désignés au titre de la directive 98/79/CE (22 avant le retrait du Royaume-Uni de l'UE). À ce jour, seuls sept organismes notifiés ont été désignés au titre du règlement 2017/746. Onze demandes de désignation sont toujours en attente (en mai 2022).

Cette situation est une source d'inquiétude concernant le processus de mise en conformité des DMDIV. En plus de l'augmentation considérable du nombre de dispositifs à évaluer, une

diminution considérable du nombre d'organismes notifiés se fait ressentir ; une situation menant tout droit à une pénurie de capacité des organismes notifiés.

Plusieurs experts se sont déjà réunis ces dernières années pour évaluer l'impact sur la situation des organismes notifiés pour le Règlement 2017/745, spécifique aux DM, et ont tous conclu à une pénurie de ces ON. Il est d'autant plus réel pour le Règlement 2017/746, étant donné la refonte de la classification de la majorité des dispositifs. En France, les académies de Médecine, pharmacie, et chirurgies mentionnent dans leur communiqué un « goulot d'étranglement » que provoquerait ces règlements, avec trois obstacles majeurs : le nombre insuffisant d'experts, la forte augmentation du nombre de dossiers à traiter, et le nombre insuffisant d'organismes notifiés.

En 2018, une étude hollandaise a été effectuée à la demande l'autorité compétente des Pays-Bas (National Institute for Public Health and the Environment) sur un échantillon de 1000 DMDIV enregistrés dans leur base de données.[26] Cette étude consistait à faire un état des lieux de la classification de ces 1000 dispositifs sous la Directive puis de les classer conformément au nouveau Règlement afin d'en comparer les proportions devant être évalués par une ON (Figure 8).

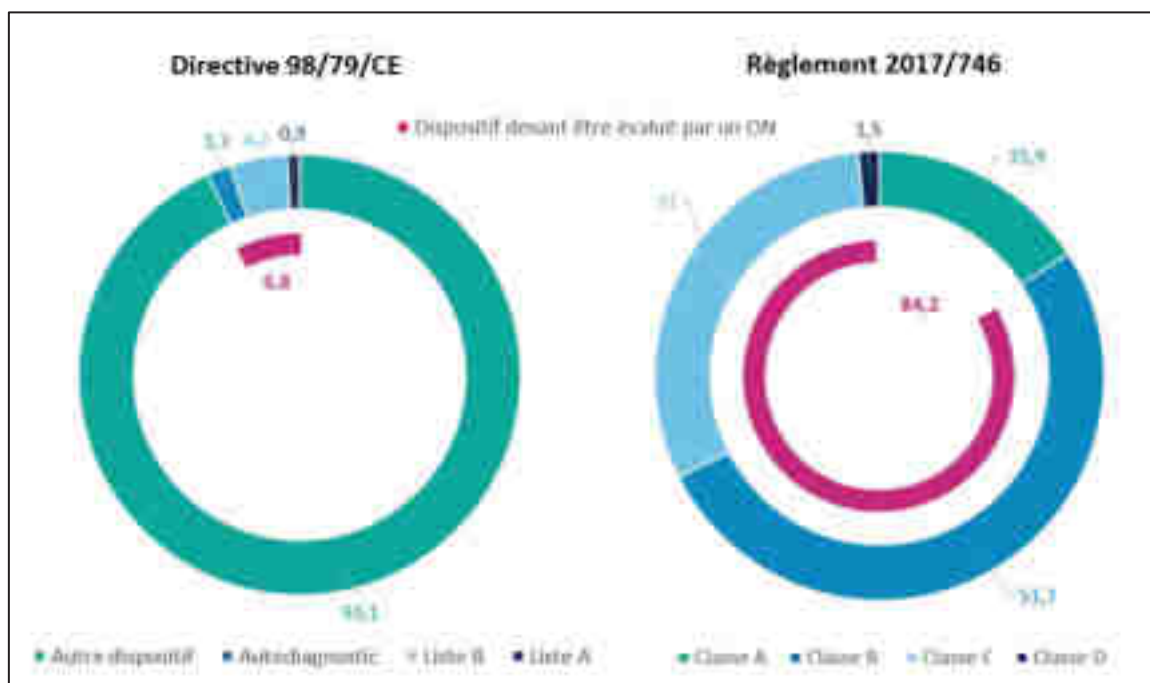


Figure 8 : Situation avant/après de la proportion des dispositifs à valider par un ON

En plus du nombre actuellement insuffisant d'organismes notifiés, l'étude ci-dessus confirme l'augmentation considérable du nombre de dispositifs devant faire l'objet d'une évaluation par

ces ON. Devant cette étude hollandaise, il est important de comprendre que cette situation inquiétante concerne tous les pays de l'UE. Les différents rapports d'experts de différents pays sont unanimes sur la situation, et mettent à l'épreuve la réactivité de la Commission Européenne pour trouver et proposer des solutions concrètes.

Section 2 : Conséquence critique pour le fabricant, et le marché du DMDIV

Les fabricants sont donc confrontés à des problèmes dus à la diminution du nombre d'organismes notifiés ainsi qu'à la décision de nombreux organismes notifiés restants de ne pas émettre, ou seulement de manière sélective, de devis pour de nouveaux clients, ou même pour de nouveaux travaux dans le cadre de contrats existants. En effet, du fait de la trop forte demande des fabricants et de la trop faible capacité des ON, ces derniers seront dans l'obligation de devoir faire une sélection parmi ces nombreuses demandes, et ne pourront pas traiter toutes les demandes.

C'est pourquoi, l'association avec un organisme notifié peut être facilitée par une précédente collaboration positive dans le cadre d'un certificat ISO 13485 ou d'un marquage CE selon l'ancienne Directive 98/79/CE pour les dispositifs de la liste A ou B ou pour les autotests. Expérience par laquelle, les deux parties auront déjà établi une relation de confiance.

Cependant, en raison de ces changements, certains fabricants pourraient tout de même être confrontés à un changement forcé d'organisme notifié lorsque la réglementation entrera en vigueur, soit parce que leur organisme notifié cesse ses activités, soit parce qu'il n'est pas redésigné pour le même champ d'application.

Le facteur « exigences fabricant » (augmentation considérable du coût d'une évaluation d'un produit, lié à l'augmentation des exigences) combiné au facteur « exigences organisme notifié » (baisse considérable du nombre d'ON disponible) conduit le marché du DMDIV vers une diminution drastique du portefeuille produits de l'ensemble des fabricants et présente ainsi une problématique plus générale qui est l'impact direct sur la santé publique. En effet, cela provoquera un accès plus limité à certains dispositifs, et pourra générer des manques considérables à l'égard de la prise en charge des patients et à l'égard des soins effectués par les professionnels de santé.

Dans certains cas, il ne sera pas possible de produire une preuve adéquate de la conformité aux nouvelles exigences. Cela entraînera potentiellement la suppression de certaines gammes de produits de « niches » jugées peu rentables et pourtant indispensables à certains patients.

De plus, la pénurie d'organismes notifiés va forcer le fabricant à sélectionner les produits qu'il considère commercialement viables, et cela au potentiel détriment de l'innovation et du développement de nouveaux dispositifs, nécessaire au facteur de progrès. L'introduction de ce nouveau règlement avec l'augmentation des ressources financières demandées au fabricant force ce dernier à prendre beaucoup moins de risque dans le développement de nouveaux produits et de produits innovants. La problématique de ce frein à l'innovation peut être réellement conséquente pour les années à venir.

C'est pourquoi, la Commission Européenne, ayant conscience des difficultés rencontrées par les différents acteurs et en coopération avec les autorités des États membres, suit de très près la situation sur le marché, y compris la capacité des organismes notifiés et la disposition des fabricants à déposer des demandes de certification, et envisage des mesures visant à remédier à la pénurie de capacités des organismes notifiés.

Chapitre 3 : Modifications des dispositions transitoires

Section 1 : Medtech europe : rapport

Le 8 septembre 2021, l'association MedTech Europe a publié les résultats d'une enquête sur la disponibilité des DMDIV sur le marché européen à la suite de l'entrée en vigueur du Règlement le 26 mai 2022. Cette enquête, commandée par la « Task Force on certification capacity monitoring » du groupe des autorités compétentes (CAMD), a été réalisée en juillet 2021 et a impliqué 115 fabricants de DMDIV membres de MedTech Europe.[27]

Les résultats de l'enquête montrent une situation préoccupante, déjà introduite dans ce présent mémoire : au moins 22% des DMDIV sur le marché pourraient disparaître car les fabricants ne pourraient pas adapter tous leurs produits selon le Règlement, seulement 8% des DMDIV nécessitant un certificat pourraient potentiellement bénéficier de la période de grâce jusqu'à mai 2024, et 78% des DMDIV auront besoin d'un nouveau certificat, soit une augmentation de 736% par rapport à la situation actuelle.

Au 10 septembre 2021, seulement 6 organismes notifiés sont désignés au titre du Règlement IVDR par rapport à 18 selon la Directive 98/79/CE, ce qui pourrait entraîner un risque majeur d'engorgement pour les organismes notifiés et une impossibilité de délivrer les certificats dans les temps impartis. Pour contextualiser, un an plus tard en 2022, seulement un organisme notifié supplémentaire a été désigné et notifié au titre du nouveau Règlement. Cette situation montre bien la gravité et l'urgence de cette pénurie.

Cette enquête est l'une des nombreuses enquêtes effectuées à la suite de la publication de ce nouveau règlement, évaluant les principales problématiques pouvant être rencontrées par les acteurs concernés. L'augmentation de publications d'enquêtes de type permet aussi de mettre en garde la Commission Européenne de cette situation inquiétante. Il est crucial que les autorités prennent en compte les conséquences de ces enquêtes sur la disponibilité des tests diagnostiques pour les patients et réagissent rapidement pour éviter une perte de chances pour les patients.

Section 2 : L'impact de l'épidémie du Covid-19

Les années de la transition de la Directive vers le nouveau Règlement relatif aux DMDIV ont été en grande partie perturbées par l'épidémie du Covid-19. Deux principaux sujets ressortent de cette épidémie à l'égard de la transition vers le nouveaux Règlement : les dégâts de l'épidémie et le besoin vital de DMDIV dans le cadre de la gestion d'une épidémie.

Comme pour toute entreprise, quel que soit le secteur d'activité, les entreprises concernées par cette transition réglementaire, devant répondre à ces nombreuses nouvelles exigences avant un délai très court, ont également souffert de l'épidémie. En effet, devant la conjoncture de cette réglementation nécessitant un déploiement massif de ressources humaines et financières, les fabricants et les autres acteurs rencontrent de très grandes difficultés et se voient leur effectif se réduire drastiquement. En plus de la charge de travail imposée par cette transition, les entreprises devaient réorganiser leurs méthodes de travail en un temps record : la mise en place du télétravail pour les fabricants, la refonte totale des audits et des inspections par les organismes notifiés et autorités compétentes en démocratisant le contrôle virtuel. Devant les délais imposés par le nouveau règlement, le réaménagement des infrastructures des acteurs concernés ainsi que la diminution des ressources humaines et financières, constituent un obstacle supplémentaire pour la mise en conformité aux nouvelles exigences.

Parallèlement à cette situation de crise sanitaire, l'épidémie de Covid-19 a mis en valeur l'importance et l'intérêt des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ainsi que leur disponibilité sur le marché. En effet, l'utilisation de tests de diagnostic rapide est devenue une nécessité vitale durant cette épidémie et constitue un besoin fondamental à sauver des vies. Le test rapide de diagnostic in vitro est devenu en quelques mois un des éléments majeurs à la solution de gestion de l'épidémie. C'est pourquoi, une pénurie de tests due à des délais trop courts imposés par la nouvelle réglementation sont inconcevables. Cette situation souligne nettement la nécessité de trouver une solution à l'égard de cette réglementation avant de devoir subir conséquences désastreuses que montraient déjà de nombreux rapports d'enquêtes, en termes de pénurie de dispositifs, de non-prise en charge de certains patients, d'arrêt total de commercialisation de certains dispositifs.

Section 3 : Proposition de règlement : une entrée en application par palier

Ainsi, en prenant en compte la situation des acteurs concernés, la Commission Européenne publie le 14 octobre 2021 une proposition de règlement qui prévoit d'amender le Règlement 2017/746, concernant les modalités de dispositions transitoires. Elle propose ainsi une mise en œuvre plus progressive de nouveau Règlement.[28] En effet, la Commission Européenne et les différents Etats-membres ont bien pris conscience de la gravité de la situation, étant donné la capacité des organismes notifiés nettement insuffisante et les délais très courts d'évaluation de conformité pour les fabricants. Si aucune mesure législative n'est prise, la disponibilité de différents DMDIV vitaux sera gravement perturbée, ce qui entraînera des conséquences négatives sur le diagnostic des patients et leur accès aux soins de santé.

Cette proposition d'amendement ne modifie en substance aucune exigence dudit Règlement, mais revoit seulement les dispositions transitoires pour permettre une mise en œuvre en douceur. La durée des périodes transitoires dépend du type de dispositif : pour les dispositifs à risque élevé tels que les tests VIH ou hépatite (classe D) et certains tests de la grippe (classe C), la période temporaire se termine en mai 2025 et mai 2026, tandis que pour les dispositifs à risque faible tels que les dispositifs stériles de classe B et A, cela se terminera en mai 2027.

Ainsi, le grand changement à retenir s'effectue sur les dispositifs sous auto-déclaration CE, qui ne nécessitaient pas l'intervention d'organisme notifié au titre de la Directive 98/79/CE. Initialement, ces dispositifs en changeant de classe de risque (passant de la classe « autre dispositif » à une classe A à D, dans le cadre de la reclassification) devaient faire l'objet d'une

évaluation de la conformité par un organisme notifié afin d'obtenir le marquage CE avant le 26 mai 2022. Cela concernait environ 80% des DMDIV sur le marché. Par conséquent, ce délai du 26 mai 2022 a été prolongé en fonction de la classe de risque du dispositif :

- 26 mai 2025 pour les DMDIV de classe D (la classe de risque la plus élevée),
- 26 mai 2026 pour les DMDIV de classe C,
- 26 mai 2027 pour les DMDIV de classe B et ceux de classe A stériles.

Toutefois, il faut bien comprendre qu'il s'agit des DMDIV dont la déclaration de conformité CE a été établie avant le 22 mai 2022. Après cette date, les dispositifs n'ayant pas été déclarés sous la Directive doivent directement se conformer au nouveau Règlement. A noter que cette période de grâce ne s'applique pas pour les dispositifs de la classe A non stérile. Ces derniers devront quoiqu'il arrive, se mettre en conformité réglementaire avant cette date du 26 mai 2022.

De plus, pendant toute la période de grâce de ces dispositifs, ces derniers ne doivent en aucun cas effectuer de changement significatif dans leur dossier technique, la conception et la destination du dispositif. Si le fabricant veut effectuer une de ces modifications, il devra se soumettre au nouveau Règlement et faire appel à un organisme notifié pour évaluer la conformité de son produit.

Cette proposition d'amendement au Règlement a donc été soumise le 14 octobre 2021 au Parlement Européen et au Conseil de l'Union Européenne pour adoption.

Dans un communiqué de presse publié de 20 décembre 2021, la Commission Européenne a annoncé l'adoption de la proposition de Règlement par le Parlement Européen et le Conseil. Ce nouveau Règlement (UE) 2022/112 (modifiant le règlement (UE) 2017/746 en ce qui concerne les dispositions transitoires relatives à certains DMDIV et l'application différée des conditions en matière de dispositifs fabriqués et utilisés en interne) a été publié sur le Journal Officiel de l'Union européenne le 25 janvier 2022.

L'adoption de ce nouveau règlement répond donc aux différentes problématiques soulevées dans ce présent mémoire, permettant un allongement des délais de mise en conformité de la plupart des dispositifs, compte tenu de la situation de crise sanitaire que traverse l'Europe et le monde entier. L'allongement de cette période transitoire est toutefois encadré par des exigences bien précises afin de toujours garantir un niveau élevé de protection de la santé publique. Ces périodes transitoires concernant spécifiquement le processus d'évaluation de la conformité du dispositif selon la procédure du règlement (marquage CE, organisme notifié, dossier technique

complet, SMQ complet). Ainsi, les exigences relatives à la surveillance après commercialisation, la surveillance du marché, la vigilance et l'enregistrement des opérateurs s'appliquent tout de même dès le 26 mai 2022. Le but étant de permettre un approvisionnement continu des DMDIV sans perturbation en modifiant ces dispositions transitoires mais de garantir une sécurité et une traçabilité maximales à l'égard des patients et du dispositif par l'intermédiaire de ces quatre exigences à respecter sans délai.

CONCLUSION

Avec l'arrivée de la pandémie du Covid-19, le secteur de la santé rencontre actuellement de nombreux événements bouleversant totalement son fonctionnement et son organisation. Fournisseurs de soins de santé et produits de santé sont mis à rude épreuve afin d'apporter aux patients une santé digne et irréprochable. Les dispositifs de diagnostic in vitro n'ont jamais été autant sollicités et deviennent un outil indispensable pour la santé publique. Paradoxalement, c'est dans ce cadre-là que le nouveau Règlement 2017/746 doit être mis en application.

Le nouveau Règlement 2017/746 apporte une réelle plus-value à l'égard de son dispositif médical de diagnostic in vitro en apportant un niveau élevé de protection de la santé des patients. En effet, tout l'enjeu de ce Règlement se base sur la sécurité et la qualité de vie du patient. De ce fait, les exigences en matière de qualité, sécurité et performances sont extrêmement élevées. Le Règlement apporte au patient une assurance et une transparence totale à l'égard du dispositif utilisé permettant ainsi le regain de confiance perdue à la suite de différents scandales sanitaires. De plus, cette assurance de la sécurité couvre maintenant les dispositifs qui n'étaient pas mentionnés dans la Directive grâce à l'élargissement de la définition des DMDIV. Enfin, le Règlement apporte une harmonisation des règles en Europe et une centralisation des données que ce soit pour la surveillance du marché ou pour sa coopération entre les Etats membres.

Cependant, cette montée en exigences nécessite des efforts et des investissements considérables à l'égard de tous les acteurs concernés. En imposant des exigences plus strictes en matière de documentation, de suivi et de reporting, cela peut entraîner une charge administrative accrue, en particulier pour les petites et moyennes entreprises (PME) qui pourraient avoir du mal à s'y conformer. De plus, avec la diminution du nombre d'organismes notifiés et l'augmentation des exigences à leur égard, ces derniers se retrouvent confrontés à une surcharge de travail. Tous ces facteurs convergent vers un des plus gros risques pour la santé publique : le risque de rupture d'approvisionnement de certains dispositifs. Cela confluerait directement vers un risque de non-prise en charge du patient, ce qui est contraire aux enjeux de ce Règlement. C'est pourquoi, le Parlement Européen et le Conseil ont décidé d'allonger cette transition réglementaire afin de permettre à tous les fabricants, quelles que soient leur capacité et leur taille, de pouvoir fournir des dispositifs de qualité en quantité raisonnable afin de garantir une santé digne. Ce choix a été grandement motivé par la crise sanitaire et l'importance grandissante des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dans le secteur de la santé.

Ces dernières années, surtout compte tenu de la crise sanitaire, les discussions à l'égard de ce Règlement tournent autour de la recherche d'un équilibre entre les capacités et les ressources disponibles des organismes notifiés et des fabricants et la capacité à garantir un niveau élevé de protection de la santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. *Journal officiel n° L 331 du 07/12/1998 p. 0001 - 0037*
- [2] 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.
- [3] In Vitro Diagnostics/IVD Market By Product, Technique, Application, End User – Global Forecast To 2024. *ItD, R. and M* [en ligne]. Janvier 2019.
- [4] Le Livre Blanc du SIDIV - 2017.
<https://www.calameo.com/read/002096819f284fabd3094?authid=ZF7EtFBgyx4C>
- [5] Prothèses mammaires PIP : chronologie d’un scandale. *Le Monde.fr*. 18 janvier 2012.
https://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/18/les-grandes-dates-du-scandale-des-implants-pip_1625045_3224.html (accessed 2023-02-26).
- [6] Prothèses PIP : la justice confirme la responsabilité du certificateur TÜV, un pas de plus vers l’indemnisation de milliers de victimes. *Franceinfo* [en ligne]. 11 février 2021
https://www.francetvinfo.fr/sante/affaires/protheses-pip/protheses-pip-la-justice-confirme-la-responsabilite-du-certificateur-tuv-un-pas-de-plus-vers-l-indemnisation-de-milliers-de-victimes_4293101.html (accessed 2023-02-26).
- [7] Prothèses PIP : Mas reconnaît et assume la fraude. *Le Figaro* [en ligne]. 6 janvier 2012.
<https://sante.lefigaro.fr/actualite/2012/01/06/16793-protheses-pip-mas-reconnait-assume-fraude> (accessed 2023-03-07).
- [8] Dossier thématique - Implants mammaires PIP pré-remplis de gel de silicone, *ANSM*. 22 décembre 2020. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/implants-mammaires-pip-pre-remplis-de-gel-de-silicone> (accessed 2023-03-07).
- [9] Prothèses mammaires PIP : la cour d’appel de Paris condamne TÜV pour “manquement aux obligations de contrôle”, la société conteste. *Franceinfo* [en ligne]. 20 Mai 2021.
https://www.francetvinfo.fr/sante/affaires/protheses-pip/protheses-mammaires-pip-la-cour-d-appel-de-paris-reconnait-le-prejudice-des-plaignantes-et-condamne-la-societe-tuv-pour-manquement-aux-obligations-de-controle_4630915.html (accessed 2023-02-26).
- [10] « Implant Files » : un scandale sanitaire mondial sur les implants médicaux, *Le Monde.fr* [en ligne]. 25 novembre 2018. https://www.lemonde.fr/implant-files/article/2018/11/25/le-manque-de-controle-des-dispositifs-medicaux-met-en-peril-la-securite-de-millions-de-patients_5388424_5385406.html

- [11] Ce que révèlent les "Implant Files" sur les failles du système de certification des dispositifs médicaux, *Franceinfo* [en ligne]. 25 novembre 2018.
https://www.francetvinfo.fr/sante/implant-files/ce-que-revelent-les-implant-files-sur-les-failles-du-systeme-de-certification-des-dispositifs-medicaux_3051203.html
- [12] DEKRA premier organisme notifié pour le RDMDIV, *DM Experts*. 10 octobre 2019.
<https://www.dm-experts.fr/2019/10/dekra-premier-organisme-notifie-pour-le-rdmdiv/>
- [13] Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), *ANSM*.
- [14] « Article R5221-7 - Code de la santé publique », *LégiFrance*. 27 Avril 2012.
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025787131/2021-01-27
- [15] Medical devices — Part 1: Application of usability engineering to medical devices, *IEC 62366-1:2015*. 2015.
- [16] Dispositifs médicaux Systèmes de management de la qualité Exigences à des fins réglementaires, *ISO 13485 :2016*. 2016.
- [17] Questions and Answers on the progressive roll-out of the new In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation, *European Commission*. 14 octobre 2021.
- [18] Injonctions, Décisions de suspensions d'activités ou de produits et Sanctions financières, *ANSM*.
- [19] Guidance on Article 15 of the Medical Device Regulation (MDR) and in vitro Diagnostic Device Regulation (IVDR) regarding a 'person responsible for regulatory compliance' (PRRC), *MDCG 2019-7*. Juin 2019.
- [20] RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2022/944 DE LA COMMISSION du 17 juin 2022, Commission Européenne. 17 juin 2022.
- [21] Guidance on Classification Rules for in vitro Diagnostic Medical Devices under Regulation (EU) 2017/746, *MDCG 2020-16 rev.2*. Février 2023.
- [22] Designation, re-assessment and notification of conformity assessment bodies and notified bodies, *MDCG 2022-13*. Août 2022.
- [23] Questions and answers on obligations and related rules for the registration in EUDAMED of actors other than manufacturers, authorised representatives and importers subject to the obligations of Article 31 MDR and Article 28 IVDR, *MDCG 2021-13 rev.1*. Juillet 2021.

- [24] Questions and Answers on the Unique Device Identification system under Regulation (EU) 2017/745 and Regulation (EU) 2017/746, *MDCG 2022-7*. Mai 2022.
- [25] Regulation (EU) 2017/746 - application of IVDR requirements to ‘legacy devices’ and to devices placed on the market prior to 26 May 2022 in accordance with Directive 98/79/EC, *MDCG 2022-8*. Mai 2022.
- [26] The impact of the new European IVD-classification rules on the notified body involvement; a study on the IVDs registered in the Netherlands, *The Dutch Health and Youth Care Inspectorate*. 2018. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0082.pdf>
- [27] MedTech Europe Survey Report analysing the availability of In vitro Diagnostic Medical Devices (IVDs) in May 2022 when the new EU IVD Regulation applies, *Competent Authorities for Medical Devices (CAMD)*. 8 septembre 2021. <https://www.medtecheurope.org/wp-content/uploads/2021/09/medtech-europe-survey-report-analysing-the-availability-of-in-vitro-diagnostic-medical-devices-ivds-in-may-2022-when-the-new-eu-ivd-regulation-applies-8-september-2021.pdf>
- [28] RÈGLEMENT DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL modifiant le règlement (UE) 2017/746 en ce qui concerne les dispositions transitoires relatives à certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et l’application différée des exigences en matière de dispositifs internes, *Commission Européenne*. 14 octobre 2021. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52021PC0627&from=PT>



CLEMENT DANG

ENJEUX ET PROBLÉMATIQUES DE LA NOUVELLE RÉGLEMENTATION 2017/746 RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

RÉSUMÉ

Ce travail analyse les conditions et les conséquences de l'évolution du cadre réglementaire dans le contexte de la mise sur le marché du dispositif médical de diagnostic in vitro. Cette actualisation du cadre réglementaire a été motivée par différents scandales sanitaires forçant l'Union Européenne à réagir. C'est ainsi que, passant de directive européenne à règlement européen, les exigences relatives à cet accès au marché deviennent harmonisées dans chaque pays membre et garantissent un niveau élevé de protection de la santé des patients. Tels sont les enjeux de cette réglementation. Cependant, un tel enjeu nécessite une stratégie poussée et une réorganisation stricte des différents acteurs du DMDIV. La mise en conformité à l'égard du règlement exige des moyens financiers, humains, et techniques colossaux envers les fabricants, de telle sorte qu'elle pourrait menacer la disponibilité de certains dispositifs. Ainsi, les grandes instances européennes responsables de ce règlement ont le devoir d'être attentifs aux besoins des différents acteurs du marché du DMDIV afin gérer au mieux cette transition réglementaire et de permettre une sécurité et une qualité de vie du patient de manière optimale.