



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**DE L'ENREGISTREMENT A LA SURVEILLANCE SUR LE MARCHÉ DES
DISPOSITIFS MÉDICAUX.
MODELE COMPARATIF ENTRE LES ETATS-UNIS ET L'EUROPE.**

Présenté par Sébastien REMY

Soutenu le 29 novembre 2023 devant le jury constitué de

PABST Jean-Yves, Président et Directeur de thèse

VAN OVERLOPP, Membre du jury

HEID Martin, Membre du jury

VILLARD Renaud, Membre du jury

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



Doyen

Directeurs adjoints

Directeur adjoint étudiant

Father KELLENBERGER

Julien GOEET

BEATRICE HEURTAULT

Emilie SICK

Léo FERBERK-HOURVAZÉ

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOLLANGER	Parasitologie
Line SOUREL	Chimie thérapeutique
Rascal BIDEH	Biophysique
Said ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GOTTROU	Microbiologie
Philippe GEORGE	Bactériologie, Virologie
Jean-Denis GIES	Pharmacologie moléculaire
Beatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHION	Chimie analytique
Francis MEDERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELV	Physique et Biophysique
Jean-Yves JABOT	Droit économie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHOU-BOZTA	Pharmacologie
Florence TOTTI	Pharmacologie
Thierry VANDANNE	Biogalénique
Catherine VONTHOEN	Pharmacognosie
Rascal MEHREZ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GOEET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESSINGER	Bichimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRAUE	immunologie
Gaëlle VEBEAU-CÉDREZ	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMBERT	Pharmacie d'officine
Mathieu EDHIER	Pharmacie d'officine
Philippe GALAS	Droit et économie pharm.
Philippe MANDE	ingénierie pharmaceutique
Caroline WILLER - WOHLE	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Faweha SAFOU	Biochimie
Martine BERGENTZLE	Chimie analytique
Etica BONGANDA	Biophysique
Aurélien SOURDISOU	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	ytologie et Microbiologie
Véronique BRISAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Christophe CHIFFER	Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Sisèle HAAS-ARCHOFF	Plantes médicinales
Olivier JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KEBREMO	Pharmacochimie
Sonia LOUDEL	Chimie analytique
Clara MACHILING	Chimie physique
Rechel MITZ-ARISTHALL	Pharmacologie
Christa MEHREZ	Chimie
Nathalie MEISCHOFFER	Pharmacologie
Serge OSTIG AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTTEY	Parasitologie
Romain PEITSCH	Chimie en flux
Friedrich PRZYBYLLA	Biostatistiques
Patrice SASTAM	Microbiologie
Eliane REAL	Biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Cécilienne RIFFAULT-VALDRE	Analyse du médicament
Carole BONZAM	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Yacoub SOUABOU	Pharmacognosie
Maria-Victoria GRANEGGA	Chimie thérapeutique
Jérôme FERRAND	Physiopathologie
Nassim TOUNSI	Chimie physique
Aurélien URSAN	Pharmacognosie
Brune VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZANOU	Chimie génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BILLET	Parasitologie
Nelly ETIENNE-CELLON	Pharmacologie - pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Garren SEITA	Biochimie
--------------	-----------

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

Je remercie le Professeur Jean-Yves Pabst, pour avoir accepté de présider cette thèse, pour sa disponibilité, son soutien dans la rédaction de cette thèse ainsi que pour les connaissances qu'il a pu m'apporter tout au long de mes études.

Je remercie les membres du jury pour leur participation à cette thèse, Monsieur Bruno Van Overloop et Monsieur Martin Heid, qui je l'espère, deviendront des confrères Pharmacien à la fin de cette présentation ainsi que Monsieur Renaud Villard.

Je remercie également l'ensemble de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg et son équipe pédagogique pour la qualité de la formation qu'ils m'ont apporté.

Je remercie Monsieur Renaud Villard et Madame Carine Bériet, pour la qualité de la formation qu'ils ont pu m'apporter au sein de mon expérience professionnelle, pour leur soutien et pour la source de motivation qu'ils ont été dans la réalisation de cette thèse.

Je remercie mes parents, Patricia et Xavier pour la qualité de l'éducation qu'ils m'ont transmise et qui ont contribué à la personne que je suis aujourd'hui, pour le goût des sciences du vivant qu'ils m'ont apportés au travers de la passion qu'ils ont pour leur métier, pour leur soutien et la source de motivation inépuisable qu'ils sont pour moi au quotidien.

Je remercie ma compagne, Axelle, pour m'avoir accompagné, supporté et aimé depuis plus de dix ans, mes frères Nicolas et Maxime, ainsi que toute ma famille et tous mes amis pour les moments de bonheurs qu'ils m'apportent à chaque moment partagé avec eux et pour leur soutien au quotidien.

Table des matières

Introduction.....	6
Partie 1 : Cadre réglementaire en Europe et aux Etats-Unis.....	8
I. Un cadre harmonisé Européen	8
II. Le cadre réglementaire aux Etats-Unis	12
1. Historique et statut actuel.....	12
2. Un texte de loi commun à de nombreux domaines	14
III. Deux cadres réglementaires distincts pour un objectif commun	15
IV. Les principaux acteurs	16
1. Concepts communs aux deux systèmes	16
2. Acteurs spécifiques au cadre Européen	18
3. Résumé des acteurs et concepts clés de nos deux systèmes	20
Partie II : Les prérequis à la mise sur le marché et l'enregistrement des dispositifs médicaux au sein des deux systèmes	21
I. Une approche commune pour un objectif commun	21
1. Modèle Européen	21
a. La classification Européenne	21
b. Les exigences Européennes applicables en fonction du risque	23
2. Le modèle Américain.....	26
a. La classification	26
b. Les exigences Américaines applicables en fonction du risque.....	27
3. Comparaison des deux systèmes.....	29
a. Spécificité liée à la classification Américaine	29
b. Comparaison des exigences réglementaires	32
II. Des exigences réglementaires similaires mais des outils et une mise en application différente	34
1. Les exigences Qualités.....	35
a. Le socle qualité Européen : Certification du SMQ selon la norme ISO 13485.....	35

b.	Le socle qualité Américain : « <i>current</i> Good Manufacturing Practice »	36
c.	Comparaison et interprétation de ces deux approches qualités	37
2.	La conformité au regard des exigences en matière de sécurité et de performances	39
a.	L'Europe et la constitution d'un dossier technique	39
b.	L'enregistrement des dispositifs médicaux en Europe.....	42
c.	Les Etats-Unis et les voies réglementaires applicables	46
d.	Comparaison des deux systèmes.....	49
e.	Cas pratique : Classification d'un dispositif et établissement de ses exigences réglementaires au sein des deux systèmes.....	51
	Partie III : La surveillance des dispositifs médicaux au sein de nos deux systèmes.....	54
I.	Un socle de surveillance commun	54
1.	Obligations réglementaires Européennes.....	54
2.	Outils mis en place.....	57
3.	Obligations réglementaires Américaines	61
4.	Les outils disponibles.....	63
II.	Comparaison des deux systèmes de surveillances :.....	64
	Conclusion	66
	Bibliographie.....	68

Liste des abréviations

- AIMD : Dispositif médical actif implantable (Active Implantable Medical Device)
- ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- BfArM: Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)
- cGMP : Bonnes Pratiques de Fabrication (*current* Good Manufacturing Process)
- CAPA : Actions correctives et préventives (Corrective Action and Preventive Action)
- CDRH : Centre pour les dispositifs et la santé radiologique (Center for Devices and Radiological Health)
- CFR : Code de réglementation fédérale (Code of Federal Regulation)
- DEA : Défibrillateur Externe Automatisé
- DHF : Dossier d'historique de conception (Design History File)
- DHR : Dossier d'historique de fabrication (Device History Report)
- DMR : Dossier principal du dispositif (Device Master Report)
- DM(s) : Dispositif Médical (Dispositifs Médicaux)
- DT : Dossier Technique
- EUDAMED : Base de données Européenne sur les dispositifs médicaux (European Database on Medical Devices)
- EMA : Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency)
- FDA : Administration des denrées alimentaires et du médicament (Food and Drug Administration)
- GUDID : Base de données mondiale sur l'identification unique des dispositifs (Global Unique Device Identification Database)
- GSPR : Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performances (General Safety and Performance Requirement)
- IMRDF : Forum international des autorités de réglementation des dispositifs médicaux (International Medical Device Regulators Forum)
- ISO : Organisation internationale de normalisation (International Organization for Standardization)
- IEC : Commission électrotechnique international (International Electrotechnical Commission)
- MAUDE : Expérience du fabricant et des établissements de santé avec les dispositifs (Manufacturer and User Facility Device Experience)
- MDCG : Groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux (Medical Devices Coordination Group)
- MIR : Rapport d'incident (Manufacturer Incident Report)
- ON : Organisme notifié
- PSUR : Rapport Périodique de Sécurité Actualisé (Periodic Safety Updated Report)

RDM 2017/745 : Règlement des Dispositifs Médicaux (UE) 2017/745

SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation

SMQ : Système Management de la Qualité

UE : Union Européenne.

IUD : Identification Unique des dispositifs

Liste des figures

Figure 1 : Titre 21 du CFR [16]	14
Figure 2 : Organismes Notifiés accrédités pour certifier les codes MDA0102 & MDS 1001. [19].....	19
Figure 3 : Illustration de la classification des dispositifs médicaux selon le Règlement (UE) 2017/745. [8]	22
Figure 4 : Exigences relative à la classe de risque d'un dispositif médical. [23]	25
Figure 5 : Partie du 21 CFR concernant les dispositifs médicaux (21 CFR part 800-898). [16].....	27
Figure 6 : Parties 862-892 du 21 CFR, définissant les panels de classification. [27].....	30
Figure 7 : Sous partie F de la partie 870 du 21 CFR. [24]	30
Figure 8 : Code FDA correspondant à la partie 870.5310 du 21 CFR. [28].....	31
Figure 9 : Exigences Règlementaires pour le code MKJ. [29]	31
Figure 10 : Code produit aux Etats-Unis correspondant au mot clé « scie chirurgical ». [43].....	51
Figure 11 : Description du code GFA. [44]	52
Figure 12 : Codes IMDRF permettant la classification d'un incident grave. [46].....	58

Introduction

Les dispositifs médicaux sont des outils, instruments, équipements, utilisés à des fins médicales pour diagnostiquer, traiter, soulager ou encore prévenir des pathologies ou des conditions médicales. [1]

Ce sont des acteurs du monde contemporain très importants. Ils sont présents dans la vie quotidienne (sparadrap, lunettes, thermomètres etc...) et sont prépondérants dans les divers domaines de la santé (prothèses, scanners, instruments chirurgicaux etc...).

La définition d'un dispositif médical peut être résumé ainsi (définition selon le Règlement (UE) 2017/745) :

« Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif ou autre article, destiné à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme à des fins médicales précises comme le diagnostic, la prévention, le contrôle, la prévision, le pronostic, le traitement ou l'atténuation d'une maladie, d'une blessure ou d'un handicap, ou encore l'étude, le remplacement ou la modification d'une structure, d'une fonction anatomique, d'un processus ou d'un état physiologique ou pathologique et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. » [1]

Les dispositifs médicaux sont soumis à des réglementations qui définissent des exigences en matière de qualité, de performance, et de sécurité au travers de prérequis avant la mise sur le marché encadrant notamment : la conception, le développement et la validation de ces derniers, ainsi que des exigences en ce qui concerne leur suivi une fois sur le marché. Ces exigences ont pour objectif de mettre à disposition des dispositifs sûrs et performants. Elles sont définies proportionnellement au regard du risque que représente le dispositif pour le patient et pour l'utilisateur.

L'encadrement des dispositifs médicaux est un défi permanent en raison de l'étendue des applications extrêmement large de ces derniers et de la constante évolution de l'innovation et du marché à laquelle les réglementations doivent s'adapter (intelligence artificielle, cybersécurité etc...).

Deux Réglementations prédominent mondialement : la Réglementation Américaine basée sur le 21CFR et la Réglementation Européenne, encadré par le Règlement (UE) 2017/745.

Cette prédominance est régie en raison de la répartition du marché des dispositifs médicaux, géographiquement concentrée en Europe et aux Etats-Unis, constituant ainsi 70% du marché mondial des dispositifs médicaux et couvrant un milliard d'individus [2]. Cette répartition du marché s'explique notamment par des systèmes de santé développés et des demandes élevées de technologies médicales au sein de ces deux régions géographiques. De plus, il est important de souligner que ces deux réglementations sont reconnues partiellement ou complètement par de nombreux autres pays, permettant

de simplifier les procédures d'enregistrements et l'accès au marché, contribuant ainsi à leur importance et leur renommée mondiale.

L'objectif de cette thèse est donc de présenter et d'étudier ces deux réglementations avec leurs points communs et leurs différences afin d'en comprendre leur nature, leur fonctionnement, leur spécificité ainsi que les enjeux qui en découlent.

Dans un premier temps nous introduirons ces deux systèmes et leurs histoires.

Nous présenterons ensuite les prérequis réglementaires permettant de répondre aux exigences nécessaires à la mise sur le marché au travers de la conception, du développement et de la validation des dispositifs médicaux.

Pour finir, nous présenterons les exigences en matière de surveillance ainsi que les outils qui sont mis en place pour s'assurer de la traçabilité et de la sécurité des dispositifs médicaux tout au long de leur cycle de vie.

Partie 1 : Cadre réglementaire en Europe et aux Etats-Unis

I. Un cadre harmonisé Européen

L'encadrement Réglementaire des dispositifs médicaux en Europe a commencé à être développé au cours du XX^{ème} siècle. Avant cela, la conception, le développement et le marché des dispositifs médicaux était très peu encadré et la qualité et la performance de ces derniers étaient relativement variables.

C'est dans les années 1950 qu'un encadrement réglementaire des dispositifs médicaux a émergé. Ce cadre a été établi dans un premier temps, au niveau national. Cela impliquait que chaque pays avait ses propres normes de sécurité et de performance, ce qui contraignait les fabricants de dispositifs médicaux à satisfaire aux normes spécifiques de chaque pays où ils envisageaient de vendre leurs dispositifs.

Ce n'est que vers la fin du XX^{ème} siècle, en 1990 avec l'adoption de la Directive 90/385/CEE (également connue sous le nom de Directive sur les dispositifs médicaux implantables actifs (AIMD)) ainsi que l'adoption de la Directive Européenne sur les dispositifs médicaux (Directive 93/42/CEE), quelques années plus tard en 1993 par la Commission Européenne [3], [4], qu'un cadre Réglementaire harmonisé au niveau Européen a été établi.

Les objectifs de cette harmonisation sont multiples. Nous pouvons citer d'une part l'objectif de garantir la sécurité du patient et la santé publique par l'obligation de concevoir un dispositif sûr et performant en respectant des exigences établies de manières uniformes à l'échelle Européenne ou encore d'être en mesure d'identifier rapidement un incident grave ou un incident pouvant avoir un impact pour la santé publique par l'obligation de la surveillance du marché. L'objectif de cette harmonisation était également de faciliter le commerce international au sein de l'Europe. L'apposition d'un marquage CE, étant obligatoire lors de la mise sur le marché Européen de produits entrant dans le champ d'application d'une Directive ou d'un Règlement [5] permet d'identifier la conformité du dispositif aux exigences Européennes et lui conférant ainsi une libre circulation au sein de l'espace économique Européen. [6]

Les exigences de ces deux Directives ont été mis à jour récemment au sein du Règlement (UE) 2017/745, adopté par le Parlement Européen et le Conseil en 2017. Les exigences de ce nouveau Règlement sont entrées en vigueur à partir du 26 mai 2021.

Ce dernier constitue une mise à jour majeure de la réglementation des dispositifs médicaux en Europe : C'est dans un premier temps une évolution législative par le passage d'une Directive à un Règlement. Ces derniers sont tous deux des actes juridiques utilisées par l'Union Européenne pour harmoniser les lois et réglementations au sein de ses États membres. Une Directive est distincte d'un Règlement car : « à la différence du Règlement, qui est applicable dans les États membres directement après son entrée

en vigueur, la Directive n'est pas directement applicable dans les États membres. Elle doit d'abord être transposée dans le droit national avant de devenir applicable dans chacun des États membres. » [7].

Le Règlement est donc par définition plus contraignant puisqu'il est d'application directe, et qu'il ne permet pas de flexibilité étant donné qu'il n'est pas transposable dans le droit national.

Ce nouveau cadre Règlementaire a également eu pour but de renforcer les exigences initialement mise en place par la Directive, à savoir les exigences préalables à la mise sur le marché d'un dispositif médical ainsi que les exigences en matière de surveillance après commercialisation. [8]

On observe les principaux changements :

- **Renforcement des exigences de sécurité et de performance pour les dispositifs médicaux.**

En effet, La Directive 93/42/CE listait des exigences essentielles que le fabricant devait respecter. Ces dernières ont été étoffées et précisées au sein des exigences générales en matière de sécurité et de performances dans le Règlement (UE) 2017/745.

- **Evolution de la classification des dispositifs médicaux vers un système plus strict :**

Une classification des dispositifs médicaux basée sur le risque était déjà effective dans le cadre de la Directive 93/42/CEE. Cependant, les critères quant à l'attribution d'une classe de risque à un dispositif ont évolué de sorte qu'un même dispositif avec une classe de risque selon la Directive 93/42/CEE peut désormais se voir attribuer une classe de risque supérieure.

On peut citer à titre d'exemple les implants du rachis qui passe d'une classe IIb à une classe III à la suite de la mise en place de cette nouvelle réglementation. [6]

- **Renforcement du contrôle et de la surveillance des organismes notifiés :**

Les organismes notifiés sont des organismes externes que nous définirons plus tard. Ils ont la charge d'évaluer et de certifier la conformité des dispositifs médicaux. Ils ont une responsabilité importante relative à la sécurité du dispositif médical.

- **Renforcement des exigences en matière de données cliniques pour démontrer la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux.**

- **Renforcement de la transparence et de la traçabilité des dispositifs médicaux.**

Ce renforcement a été réalisé par la création d'une base de données Européenne centrale, appelée « EUDAMED » ainsi que la mise en place d'un identifiant unique d'identification (IUD). Cela permet une meilleure traçabilité des dispositifs médicaux et de centraliser bons nombres d'informations les concernant.

- **Renforcement de la surveillance post-commercialisation**, notamment par la mise en place d'un système de rapport d'incidents et de rappels plus harmonisé au sein de l'Europe.

Ces évolutions réglementaires ont été motivées par le développement des technologies médicales, par l'innovation et le progrès obligeant les textes de lois à se moderniser pour répondre à des nouvelles attentes mais également à la suite de certains incidents dans le monde de la santé, nécessitant un cadre réglementaire plus stricte et plus contraignant.

Que ce soit dans le domaine du médicament, des dispositifs médicaux ou des dispositifs de diagnostics in vitro, les incidents graves et les scandales liés aux produits de santé jouent un rôle essentiel dans l'évolution des cadres réglementaires.

Dans le domaine du médicament, nous pouvons citer à titre d'exemple le scandale de la thalidomide qui a largement contribué aux renforcements de la réglementation des produits pharmaceutiques. La thalidomide est un médicament qui a été prescrit durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-nauséeux, notamment chez les femmes enceintes. Il a été découvert qu'il était à l'origine de graves malformations congénitales. Ces effets tératogènes ont fait l'objet d'un scandale sanitaire qui a abouti au retrait du médicament du marché mondial à partir de 1961. [9]

En conséquence, les normes internationales et les Règlements ont été étoffés spécifiant des exigences additionnelles en termes d'essai clinique et de sécurité pour les femmes enceintes.

Nous pouvons également prendre l'exemple de deux scandales sanitaires plus récents, qui concernent tous deux des dispositifs médicaux : le scandale des « prothèses PIP » [10] ainsi que le scandale des prothèses de hanches qui a suivi peu de temps après.

Ces deux scandales ont eu une importance de santé publique majeure en Europe et ont contribué au renforcement des exigences en matière de surveillance ainsi qu'au renforcement des responsabilités des organes de surveillance.

Les « prothèses PIP » sont des prothèses mammaires implantables, permettant de restaurer ou d'augmenter le volume des seins, fabriqué par la société française « Poly Implant Prothèse (PIP) ». Ces derniers sont composés d'une enveloppe en silicone et d'un gel de remplissage visqueux majoritairement composé de silicone.

En 2001, des incidents graves concernant majoritairement la rupture des prothèses ont été observés. A la suite de ces événements, les investigations ont constaté une composition en silicone de qualité industrielle (nettement moins coûteuse) que le gel de remplissage de qualité médical initialement décrit dans le dossier de conception et de fabrication, engendrant d'une part des risques de ruptures de prothèse et des risques de biocompatibilité et de toxicité liés aux traces de métaux lourds contenus dans les gels de silicone de qualité industrielle. [10], [11]

Le scandale des prothèses de hanche concerne également un incident en lien direct avec les matériaux utilisés dans la conception du dispositif. Ces dernières sont fabriquées par la société « DePuy Orthopaedics », filiale de la société américaine Johnson & Johnson, et sont constitués d'un assemblage de deux métaux (cobalt et chrome) conférant une résistance accrue à l'implant en comparaison avec les autres assemblages existants, à base de céramique. Cependant, les frottements issus entre ces deux métaux relarguent des ions métalliques posant des problèmes de biocompatibilités avec des risques de toxicité et de cancérogénèse.

En résumé, le Règlement (UE) 2017-745 encadre aujourd'hui les dispositifs médicaux de manière uniforme et harmonisé à l'échelle Européenne. Il définit des exigences permettant de garantir la sécurité et la performance de ces derniers au sein de l'Europe et s'est enrichit et étoffé à la suite de l'évolution du marché, des innovations ainsi que des incidents de santé publique.

II. Le cadre réglementaire aux Etats-Unis

1. Historique et statut actuel

La réglementation des dispositifs médicaux aux Etats-Unis est assurée par l'administration des denrées alimentaires et des médicaments, « Food and Drug Administration (FDA) » en anglais. C'est la plus ancienne agence de protection des consommateurs aux États-Unis et une des plus anciennes et des plus influentes dans le monde. Sa mise en place a débuté avec la surveillance des aliments et des médicaments en 1906, lorsque le président Theodore Roosevelt a signé la loi sur les aliments et les médicaments purs (Pure Food and Drugs Act), créant ainsi la FDA. L'objectif principal était d'encadrer le commerce des aliments et des médicaments et d'éviter le trafic de produits alimentaires et de médicaments frelatés ou mal étiquetés. Ces éléments de protection de base du consommateur demeurent un précepte fondateur de ce que l'on désigne aujourd'hui par la notion de « garantir la sécurité publique ». [12]

Depuis lors, le Congrès (la branche législative du gouvernement des Etats-Unis) a élargi le rôle de la FDA dans la protection et la promotion du développement des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques, des dispositifs médicaux et des produits émettant des radiations, de l'alimentation humaine et animale et des cosmétiques.

Comme pour le modèle Européen, les innovations, le progrès ainsi que certains scandales ont fait évoluer ces textes de lois au fil des années.

Parmi les changements majeurs, on peut citer le scandale de l'élixir sulfanilamide, un antibiotique sulfamidé qui a causé un empoisonnement de masse aux États-Unis en 1937 en raison de la présence de diéthylène glycol. [13] Cet incident a conduit à l'adoption de la loi fédérale de 1938 sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques, qui a considérablement augmenté les pouvoirs de surveillance de la Food and Drug Administration au travers entre autres de la réalisation d'inspections au sein des entreprises.

Plus tard, les amendements « Kefauver-Harris Amendment » de 1962, ont été adoptés en réponse au scandale du thalidomide (que nous avons décrit précédemment). Ils ont renforcé les critères pour l'approbation de nouveaux médicaments avec l'obligation de fournir à la FDA des preuves démontrant de l'efficacité et de la sécurité de ces derniers. [14] Ces renforcements du cadre réglementaire du médicament ont impacté le cadre réglementaire des dispositifs médicaux pour lequel des preuves d'efficacité et de sécurité sont également devenues nécessaires.

En 1976, un changement majeur concernant la réglementation a été introduit par l'adoption des amendements aux dispositifs médicaux (Medical Device Amendments). Ces amendements établissent une classification des dispositifs médicaux en fonction du risque qu'ils représentent pour le patient et l'utilisateur et définissent des exigences à respecter en conséquence. Le respect de ces exigences permet l'approbation et la commercialisation du dispositif.

En 1982, certaines unités organisationnelles de la FDA ont fusionné pour former le Center for Devices and Radiological Health (CDRH) pour réglementer plus particulièrement les dispositifs médicaux. Ce nouvel organisme est donc l'organisme responsable de la réglementation des entreprises qui développent, fabriquent, reconditionnent, réétiquettent et/ou importent des dispositifs médicaux vendus aux Etats-Unis (11).

En 1984, l'ajout de textes législatifs concernant l'obligation des fabricants à reporter les incidents des dispositifs médicaux sur le marché, ainsi qu'en 1990, avec l'application de cette même obligation pour les professionnels de santé utilisant les dispositifs viennent consolider les exigences réglementaires en matière de surveillance des dispositifs.

Tous ces éléments ont été introduit dans le but de garantir la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux.

Des évolutions législatives plus récentes soulignent également la modernisation et la digitalisation du cadre réglementaire Américain avec à titre d'exemple, en 2013, la création d'un numéro d'identification unique (IUD) international pour les dispositifs médicaux et l'obligation d'identifier chaque dispositif médical vendu aux Etats-Unis par ce numéro d'identification unique. La mise en place de ce système d'identification a été réalisée conjointement avec la mise en place de la base de données GUDID au sein de laquelle l'ensemble des dispositifs autorisés à la commercialisation y sont répertoriés.

En résumé, le cadre réglementaire américain est harmonisé autour d'une structure fédérale centrale depuis plus de cent ans, la FDA. Ce cadre réglementaire s'est développé et renforcé au fil du temps, riche des évolutions technologiques et des incidents sanitaires. Les responsabilités et les pouvoirs de la FDA se sont également développés et intensifiés en parallèle tout comme les domaines régulés par cette dernière, incluant progressivement en son scope d'activité, la réglementation des médicaments, des produits cosmétiques, des dispositifs médicaux etc...

2. Un texte de loi commun à de nombreux domaines

Aux Etats-Unis, le texte de loi encadrant les dispositifs médicaux fait partie du code des Règlements fédéraux (CFR pour Code of Federal Regulation). Ce dernier est une compilation de Règlements officiels contenant les règles établies au niveau fédéral aux Etats-Unis, et est constituée de 50 titres. Parmi ces titres, le titre 21 contient les exigences réglementaires applicables à de nombreux domaines comme celui des médicaments, de la cosmétique, des produits biologiques, des produits de l'industrie du tabac, ainsi que celui des dispositifs médicaux. Le contenu du titre 21 est édicté par la Food and Drug Administration (FDA), et est révisé une fois par an. [15]

Le 21 CFR est subdivisé en deux parties :

Une partie générale (partie 1-99), qui stipule les exigences applicables à l'ensemble des éléments couverts dans le titre 21 (médicaments humains, vétérinaires, dispositifs médicaux etc...) ainsi qu'une partie spécifique aux dispositifs médicaux (partie 800-898) comme l'illustre la figure ci-dessous.



Section	Page Range
Subchapter C - General	1 - 99
Subchapter D - Cosmetics	150 - 159
Subchapter E - Drugs - General	200 - 299
Subchapter F - Drugs - Biologics	300 - 499
Subchapter G - Animal Drugs, Feeds, and Related Products	500 - 599
Subchapter H - Devices	600 - 899
Subchapter I - Tobacco	900 - 999
Part 101 - General Labeling	101.1 - 101.24
Part 102 - General Labeling	102.1 - 102.24
Part 103 - General Labeling of Certain Prescription Medications	103.1 - 103.9
Part 104 - General Labeling of Prescription Products	104.1 - 104.6
Part 105 - General Labeling of Prescription Medications	105.1 - 105.10
Part 106 - General Labeling of Prescription Medications	106.1 - 106.10
Part 107 - General Labeling of Prescription Medications	107.1 - 107.10
Part 108 - General Labeling of Prescription Medications	108.1 - 108.10
Part 109 - General Labeling of Prescription Medications	109.1 - 109.10
Part 110 - General Labeling of Prescription Medications	110.1 - 110.10
Part 111 - General Labeling of Prescription Medications	111.1 - 111.10
Part 112 - General Labeling of Prescription Medications	112.1 - 112.10
Part 113 - General Labeling of Prescription Medications	113.1 - 113.10
Part 114 - General Labeling of Prescription Medications	114.1 - 114.10
Part 115 - General Labeling of Prescription Medications	115.1 - 115.10
Part 116 - General Labeling of Prescription Medications	116.1 - 116.10
Part 117 - General Labeling of Prescription Medications	117.1 - 117.10
Part 118 - General Labeling of Prescription Medications	118.1 - 118.10
Part 119 - General Labeling of Prescription Medications	119.1 - 119.10
Part 120 - General Labeling of Prescription Medications	120.1 - 120.10
Part 121 - General Labeling of Prescription Medications	121.1 - 121.10
Part 122 - General Labeling of Prescription Medications	122.1 - 122.10
Part 123 - General Labeling of Prescription Medications	123.1 - 123.10
Part 124 - General Labeling of Prescription Medications	124.1 - 124.10
Part 125 - General Labeling of Prescription Medications	125.1 - 125.10
Part 126 - General Labeling of Prescription Medications	126.1 - 126.10
Part 127 - General Labeling of Prescription Medications	127.1 - 127.10
Part 128 - General Labeling of Prescription Medications	128.1 - 128.10
Part 129 - General Labeling of Prescription Medications	129.1 - 129.10
Part 130 - General Labeling of Prescription Medications	130.1 - 130.10
Part 131 - General Labeling of Prescription Medications	131.1 - 131.10
Part 132 - General Labeling of Prescription Medications	132.1 - 132.10
Part 133 - General Labeling of Prescription Medications	133.1 - 133.10
Part 134 - General Labeling of Prescription Medications	134.1 - 134.10
Part 135 - General Labeling of Prescription Medications	135.1 - 135.10
Part 136 - General Labeling of Prescription Medications	136.1 - 136.10
Part 137 - General Labeling of Prescription Medications	137.1 - 137.10
Part 138 - General Labeling of Prescription Medications	138.1 - 138.10
Part 139 - General Labeling of Prescription Medications	139.1 - 139.10
Part 140 - General Labeling of Prescription Medications	140.1 - 140.10
Part 141 - General Labeling of Prescription Medications	141.1 - 141.10
Part 142 - General Labeling of Prescription Medications	142.1 - 142.10
Part 143 - General Labeling of Prescription Medications	143.1 - 143.10
Part 144 - General Labeling of Prescription Medications	144.1 - 144.10
Part 145 - General Labeling of Prescription Medications	145.1 - 145.10
Part 146 - General Labeling of Prescription Medications	146.1 - 146.10
Part 147 - General Labeling of Prescription Medications	147.1 - 147.10
Part 148 - General Labeling of Prescription Medications	148.1 - 148.10
Part 149 - General Labeling of Prescription Medications	149.1 - 149.10
Part 150 - General Labeling of Prescription Medications	150.1 - 150.10
Part 151 - General Labeling of Prescription Medications	151.1 - 151.10
Part 152 - General Labeling of Prescription Medications	152.1 - 152.10
Part 153 - General Labeling of Prescription Medications	153.1 - 153.10
Part 154 - General Labeling of Prescription Medications	154.1 - 154.10
Part 155 - General Labeling of Prescription Medications	155.1 - 155.10
Part 156 - General Labeling of Prescription Medications	156.1 - 156.10
Part 157 - General Labeling of Prescription Medications	157.1 - 157.10
Part 158 - General Labeling of Prescription Medications	158.1 - 158.10
Part 159 - General Labeling of Prescription Medications	159.1 - 159.10
Part 160 - General Labeling of Prescription Medications	160.1 - 160.10
Part 161 - General Labeling of Prescription Medications	161.1 - 161.10
Part 162 - General Labeling of Prescription Medications	162.1 - 162.10
Part 163 - General Labeling of Prescription Medications	163.1 - 163.10
Part 164 - General Labeling of Prescription Medications	164.1 - 164.10
Part 165 - General Labeling of Prescription Medications	165.1 - 165.10
Part 166 - General Labeling of Prescription Medications	166.1 - 166.10
Part 167 - General Labeling of Prescription Medications	167.1 - 167.10
Part 168 - General Labeling of Prescription Medications	168.1 - 168.10
Part 169 - General Labeling of Prescription Medications	169.1 - 169.10
Part 170 - General Labeling of Prescription Medications	170.1 - 170.10
Part 171 - General Labeling of Prescription Medications	171.1 - 171.10
Part 172 - General Labeling of Prescription Medications	172.1 - 172.10
Part 173 - General Labeling of Prescription Medications	173.1 - 173.10
Part 174 - General Labeling of Prescription Medications	174.1 - 174.10
Part 175 - General Labeling of Prescription Medications	175.1 - 175.10
Part 176 - General Labeling of Prescription Medications	176.1 - 176.10
Part 177 - General Labeling of Prescription Medications	177.1 - 177.10
Part 178 - General Labeling of Prescription Medications	178.1 - 178.10
Part 179 - General Labeling of Prescription Medications	179.1 - 179.10
Part 180 - General Labeling of Prescription Medications	180.1 - 180.10
Part 181 - General Labeling of Prescription Medications	181.1 - 181.10
Part 182 - General Labeling of Prescription Medications	182.1 - 182.10
Part 183 - General Labeling of Prescription Medications	183.1 - 183.10
Part 184 - General Labeling of Prescription Medications	184.1 - 184.10
Part 185 - General Labeling of Prescription Medications	185.1 - 185.10
Part 186 - General Labeling of Prescription Medications	186.1 - 186.10
Part 187 - General Labeling of Prescription Medications	187.1 - 187.10
Part 188 - General Labeling of Prescription Medications	188.1 - 188.10
Part 189 - General Labeling of Prescription Medications	189.1 - 189.10
Part 190 - General Labeling of Prescription Medications	190.1 - 190.10
Part 191 - General Labeling of Prescription Medications	191.1 - 191.10
Part 192 - General Labeling of Prescription Medications	192.1 - 192.10
Part 193 - General Labeling of Prescription Medications	193.1 - 193.10
Part 194 - General Labeling of Prescription Medications	194.1 - 194.10
Part 195 - General Labeling of Prescription Medications	195.1 - 195.10
Part 196 - General Labeling of Prescription Medications	196.1 - 196.10
Part 197 - General Labeling of Prescription Medications	197.1 - 197.10
Part 198 - General Labeling of Prescription Medications	198.1 - 198.10
Part 199 - General Labeling of Prescription Medications	199.1 - 199.10
Subchapter J - Medical Devices	800 - 898
Part 800 - General	800.1 - 800.10
Part 801 - General	801.1 - 801.10
Part 802 - General	802.1 - 802.10
Part 803 - General	803.1 - 803.10
Part 804 - General	804.1 - 804.10
Part 805 - General	805.1 - 805.10
Part 806 - General	806.1 - 806.10
Part 807 - General	807.1 - 807.10
Part 808 - General	808.1 - 808.10
Part 809 - General	809.1 - 809.10
Part 810 - General	810.1 - 810.10
Part 811 - General	811.1 - 811.10
Part 812 - General	812.1 - 812.10
Part 813 - General	813.1 - 813.10
Part 814 - General	814.1 - 814.10
Part 815 - General	815.1 - 815.10
Part 816 - General	816.1 - 816.10
Part 817 - General	817.1 - 817.10
Part 818 - General	818.1 - 818.10
Part 819 - General	819.1 - 819.10
Part 820 - General	820.1 - 820.10
Part 821 - General	821.1 - 821.10
Part 822 - General	822.1 - 822.10
Part 823 - General	823.1 - 823.10
Part 824 - General	824.1 - 824.10
Part 825 - General	825.1 - 825.10
Part 826 - General	826.1 - 826.10
Part 827 - General	827.1 - 827.10
Part 828 - General	828.1 - 828.10
Part 829 - General	829.1 - 829.10
Part 830 - General	830.1 - 830.10
Part 831 - General	831.1 - 831.10
Part 832 - General	832.1 - 832.10
Part 833 - General	833.1 - 833.10
Part 834 - General	834.1 - 834.10
Part 835 - General	835.1 - 835.10
Part 836 - General	836.1 - 836.10
Part 837 - General	837.1 - 837.10
Part 838 - General	838.1 - 838.10
Part 839 - General	839.1 - 839.10
Part 840 - General	840.1 - 840.10
Part 841 - General	841.1 - 841.10
Part 842 - General	842.1 - 842.10
Part 843 - General	843.1 - 843.10
Part 844 - General	844.1 - 844.10
Part 845 - General	845.1 - 845.10
Part 846 - General	846.1 - 846.10
Part 847 - General	847.1 - 847.10
Part 848 - General	848.1 - 848.10
Part 849 - General	849.1 - 849.10
Part 850 - General	850.1 - 850.10
Part 851 - General	851.1 - 851.10
Part 852 - General	852.1 - 852.10
Part 853 - General	853.1 - 853.10
Part 854 - General	854.1 - 854.10
Part 855 - General	855.1 - 855.10
Part 856 - General	856.1 - 856.10
Part 857 - General	857.1 - 857.10
Part 858 - General	858.1 - 858.10
Part 859 - General	859.1 - 859.10
Part 860 - General	860.1 - 860.10
Part 861 - General	861.1 - 861.10
Part 862 - General	862.1 - 862.10
Part 863 - General	863.1 - 863.10
Part 864 - General	864.1 - 864.10
Part 865 - General	865.1 - 865.10
Part 866 - General	866.1 - 866.10
Part 867 - General	867.1 - 867.10
Part 868 - General	868.1 - 868.10
Part 869 - General	869.1 - 869.10
Part 870 - General	870.1 - 870.10
Part 871 - General	871.1 - 871.10
Part 872 - General	872.1 - 872.10
Part 873 - General	873.1 - 873.10
Part 874 - General	874.1 - 874.10
Part 875 - General	875.1 - 875.10
Part 876 - General	876.1 - 876.10
Part 877 - General	877.1 - 877.10
Part 878 - General	878.1 - 878.10
Part 879 - General	879.1 - 879.10
Part 880 - General	880.1 - 880.10
Part 881 - General	881.1 - 881.10
Part 882 - General	882.1 - 882.10
Part 883 - General	883.1 - 883.10
Part 884 - General	884.1 - 884.10
Part 885 - General	885.1 - 885.10
Part 886 - General	886.1 - 886.10
Part 887 - General	887.1 - 887.10
Part 888 - General	888.1 - 888.10
Part 889 - General	889.1 - 889.10
Part 890 - General	890.1 - 890.10
Part 891 - General	891.1 - 891.10
Part 892 - General	892.1 - 892.10
Part 893 - General	893.1 - 893.10
Part 894 - General	894.1 - 894.10
Part 895 - General	895.1 - 895.10
Part 896 - General	896.1 - 896.10
Part 897 - General	897.1 - 897.10
Part 898 - General	898.1 - 898.10

Figure 1 : Titre 21 du CFR [16]

III. Deux cadres réglementaires distincts pour un objectif commun

Au travers de ces deux modèles, on observe que les dispositifs médicaux sont encadrés par des textes réglementaires ayant évolués d'une part au fil de l'histoire en raison de l'avènement de l'industrialisation, des avancées médicales et des innovations, mais également au travers de certains scandales qui ont confrontés les autorités de santé à devoir renforcer les exigences en matière de sécurité en augmentant les prérequis nécessaires pour accéder au marché ainsi que la surveillance après commercialisation.

Les dispositifs médicaux sont encadrés aujourd'hui par le 21 CFR aux Etats-Unis et par le Règlement (UE) 2017/745 en Europe. Les évolutions réglementaires en Europe peuvent être résumées par la mise en place d'une Directive Européenne définissant et harmonisant la réglementation des dispositifs médicaux au niveau Européen, dans les années 90 et son évolution récente en un Règlement en 2017, renforçant les exigences du cadre réglementaire jusqu'alors existant.

Pour les Etats-Unis, les amendements de 1976 ont établi le cadre réglementaire des dispositifs médicaux. Ce cadre a été consolidé et amélioré par d'autres amendements successifs.

Ces deux Réglementations définissent tous deux des exigences en matière de sécurité et de performance nécessaire afin de garantir l'efficacité et l'innocuité des dispositifs médicaux ainsi que leur traçabilité sur le marché.

L'enjeu de ces réglementations est très important puisqu'il s'agit d'une part de garantir la mise sur le marché d'un dispositif médical sûr et performant sans pour autant freiner l'innovation et le progrès mais tout en l'encadrant. C'est pourquoi la réglementation des dispositifs médicaux doit évoluer en synergie avec l'évolution sociétale avec un objectif historique et commun qui est de garantir la sécurité du patient ainsi que la qualité et les performances du dispositif et au sens plus large, de protéger la santé publique.

IV. Les principaux acteurs

Il existe certaines instances, organismes, éléments et concepts clés qui jouent un rôle important dans le cadre de ces réglementations.

1. Concepts communs aux deux systèmes

- Normes internationales

Les normes sont des textes de références élaborés par des groupes de travaux. Ces documents peuvent présenter des spécifications techniques, des lignes directrices ou des pratiques recommandées permettant de promouvoir la qualité, la sécurité et la performance dans différents domaines allant du transport à l'aérospatial. [17]

Les normes internationales sont élaborées par des organismes de normalisation internationale comme l'Organisation internationale de normalisation (ISO) ou la Commission électrotechnique internationale (IEC). Ce sont des organisations non gouvernementales indépendantes composées de membres issus de différents pays et de diverses parties prenantes (industrie, gouvernement, etc...).

Elles jouent un rôle essentiel dans le cadre de la conformité aux Règlements puisqu'elles donnent au fabricant « la marche à suivre » dans l'application de certains éléments réglementaires. Elles permettent également d'assurer un niveau de qualité et de sécurité harmonisé à l'échelle internationale.

Ces différentes normes évoluent continuellement en fonction des avancées technologiques et des expériences des différents marchés sous forme d'amendements et de révisions.

Par exemple, la norme ISO 13485, qui précise les exigences des systèmes de management de la qualité (SMQ) pour l'industrie des dispositifs médicaux a connu trois évolutions au travers de révisions en 2003, 2012 et 2016 depuis sa création en 1996.

L'évolution de 2016 concerne :

- Le renforcement de la gestion des risques liés à la sécurité des dispositifs médicaux tout au long de leur cycle de vie.
- Le renforcement de la responsabilité de la direction
- La validation des logiciels
- Le renforcement de la maîtrise des fournisseurs

Son dernier amendement date de 2021.

Certaines normes sont reconnues par les deux Règlements et leurs applications sont fortement recommandés voir presque obligatoire. Pour l'Europe ce sont les normes harmonisées et pour les Etats-Unis ce sont les normes consensuellement reconnues (« consensus recognized standard »).

On peut par exemple citer la norme IEC 60601-1 qui spécifie des exigences de sécurité électrique pour les dispositifs médicaux électriques (appareils d'imageries, électrocardiographe etc...) et qui est reconnue au sein des deux systèmes.

- **Les « guidances » :**

Ce sont des lignes directrices qui fournissent des recommandations et des conseils pour interpréter et appliquer les normes et le Règlement de manière appropriée et harmonisée. On peut citer à titre d'exemple :

- Les guidances « IMDRF » : Créée en octobre 2011, l'International Medical Device Regulators Forum (IMDRF) est : « un forum destiné aux régulateurs des dispositifs médicaux de différentes juridictions ayant accepté de collaborer pour faire progresser l'harmonisation et la convergence réglementaires internationales dans ce domaine. Plusieurs juridictions font parties du comité de gestion de l'IMDRF » [18] . En effet, des représentants de l'UE (Commission Européenne et représentants des États membres), de l'Australie, du Brésil, du Canada, de la Chine, du Japon, de Singapour, de la Corée du Sud et des États-Unis sont impliqués au sein de ce comité ayant pour objectif de proposer des éléments d'harmonisation au niveau international en prenant en compte les différents Règlements encadrant les dispositifs médicaux. Ces éléments d'harmonisation consistent entre autres en des documents proposant des lignes directrices permettant l'application de certains éléments réglementaires communs à l'échelle internationale.

- Les guidances « MDCG » : le comité des dispositifs médicaux (Medical Devices Coordination Group, MDCG) est un comité établi par la Commission Européenne pour soutenir la coopération et la coordination entre les États membres de l'UE dans le domaine des dispositifs médicaux. Il fournit des orientations et des avis techniques pour harmoniser les pratiques de réglementation des dispositifs médicaux en Europe.

- Les guidances proposées par la FDA. Pour les États-Unis, les documents permettant d'accompagner le fabricant dans sa réponse aux exigences réglementaires sont des guidances disponibles et consultables sur le site de la FDA et directement émises par cette dernière. Ces documents consistent en des recommandations et des lignes directrices proposés pour de nombreux domaines de la réglementation comme pour établir la classification d'un dispositif médical, pour la soumission d'un dossier en vue de son approbation par la FDA. Ces documents sont de nature concrète, la plupart illustrés avec des exemples dans le but de faciliter la compréhension, l'interprétation et la mise en application du Règlement.

L'ensemble de ces guidances jouent un rôle central dans l'application de la réglementation : Elles aident à clarifier et à préciser les exigences réglementaires qui peuvent parfois être complexes ou sujettes à interprétation. Elles fournissent des orientations pratiques sur la manière de se conformer aux règles, notamment en ce qui concerne la documentation, les tests, les évaluations de la sécurité, la gestion des risques, etc...

Elles permettent également d'appliquer le Règlement d'une manière harmonisée entre les différents acteurs de la réglementation (Autorité de santé, industriel, organisme notifié, etc...).

- **Les autorités de santé**

Les autorités de santé sont des organismes gouvernementaux ou des agences responsables de la réglementation, de la surveillance et de la promotion de la santé publique dans un pays donné. Leur rôle varie d'un pays à l'autre. Elles sont entre autres chargées de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits médicaux et des médicaments, ainsi que de promouvoir des pratiques de santé sûres et de prévenir les problèmes de santé publique.

Au sein de nos deux systèmes, on distingue la FDA, qui est l'autorité compétente en charge de l'efficacité et de la sécurité des dispositifs Médicaux aux Etats-Unis. Plus précisément, c'est une branche spécifique qui est directement rattachée à la FDA : Le CDRH : Center for Devices and Radiological Health qui a la responsabilité de l'enregistrement, l'approbation et la surveillance des dispositifs médicaux.

En Europe, l'Agence Européenne des médicament (EMA) est responsable de la protection et la promotion de la santé publique et animales à l'échelle Européenne. Cependant, pour les dispositifs médicaux, les autorités de santé nationales pour chacun des pays membres de l'UE sont responsables aujourd'hui d'en garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité. Nous pouvons par exemple citer « l'Agence Nationale des Médicaments et des produits de santé (ANSM) » pour la France ou la « Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) » en Allemagne.

2. Acteurs spécifiques au cadre Européen

Il existe une spécificité au sein des acteurs impliqués dans le cadre règlementaire Européen :

- Les Organismes Notifiés (ON). Ils sont spécifiques au système Européen et ont pour rôle de procéder à l'évaluation de la conformité conformément à une Directive ou à un Règlement de l'Union Européenne (UE). Ce sont des organismes indépendants, accrédités, habilités et désignés par un organisme d'accréditation autorisé. Actuellement, 38 organismes notifiés sont accrédités [19] pour évaluer la conformité des dispositifs médicaux selon le Règlement (UE) 2017/745. Les

organismes notifiés ont un champ d'activité en fonction du type de dispositif qu'ils sont en mesure de certifier.

En effet, le Règlement (UE) 2017/2185 [20] définit une liste de codes correspondant à des types de dispositifs, et ce, dans le but de préciser la portée de la désignation en tant qu'organisme notifié dans le domaine des dispositifs médicaux en vertu du Règlement (UE) 2017/745.

Il existe quatre types de codes [21]:

- Les codes MDA/MDN qui reflètent la conception et l'usage prévu du dispositif.
- Les codes MDS qui renseignent une ou plusieurs caractéristiques spécifiques du dispositif
- Les codes MDT qui renseignent la technologie et les processus utilisés dans la fabrication et la mise à disposition des dispositifs médicaux (DM).

Ces codes permettent donc de définir un champ d'activité pour lequel l'organisme notifié est apte à certifier un type de dispositif médical. Le fabricant de dispositif médical choisira un organisme notifié en mesure de certifier son type de dispositif médical.

Prenons l'exemple des codes correspondants à un dispositif implantable pour délivrer un principe actif. Nous pouvons constater que parmi les 38 organismes notifiés désignés et accrédités pour certifier des DMs au regard du Règlement (UE) 2017/745, seul 4 sont en mesure de certifier ce type de dispositif. Il s'agit des organismes TÜV SÜD, BSI, GMED et DEKRA vers lesquels un fabricant de ce type de dispositif pourra se tourner.



Figure 2 : Organismes Notifiés accrédités pour certifier les codes MDA0102 & MDS 1001. [19]

3. Résumé des acteurs et concepts clés de nos deux systèmes

La mise en place des Règlements au sein des deux systèmes est surveillée et encadrée par les autorités de santé. Ces dernières sont harmonisées pour les Etats-Unis via la FDA (une seule entité pour l'ensemble des Etats) tandis qu'en Europe, elles sont nationales (chaque pays membre de l'Union Européenne a sa propre autorité de santé). Pour appliquer et respecter ces réglementations, des outils sont mis à dispositions (normes, guidances etc...) permettant d'une part au fabricant d'avoir des outils lui permettant de répondre et satisfaire les exigences réglementaires et d'autre part d'avoir une vision harmonisée de l'application du Règlement entre les différents acteurs (autorité de santé, fabricant, organisme notifié...).

Pour l'Europe, nous pouvons souligner la spécificité du rôle de l'Organisme Notifié, qui partage la responsabilité avec le fabricant. Il a en effet la responsabilité de s'assurer que le fabricant est conforme aux certifications que ce dernier lui délivre (par exemple : conformité au Règlement (UE) 2017/745).

Pour illustrer la part de responsabilité des organismes notifiés, nous pouvons citer à titre d'exemple la responsabilité de l'Organisme Notifié TÜV Rheinland dans le scandale des prothèse PIP qui a été reconnu coupable ayant « manqué à ses obligations de contrôle, de prudence et de vigilance dans l'exercice de sa mission professionnelle » [22] et devant par conséquent, dédommager une partie importante des victimes à la suite de cet incident sanitaire.

Pour le système américain, cet intermédiaire et ce partage de responsabilité n'existe pas. Les responsabilités sont centralisées entre l'autorité de santé (la FDA) et le fabricant.

Partie II : Les prérequis à la mise sur le marché et l'enregistrement des dispositifs médicaux au sein des deux systèmes

I. Une approche commune pour un objectif commun

Les cadres réglementaires des deux systèmes partagent une approche commune : la classification par le risque.

Pour les Etats-Unis, cette approche a été développée lors de la mise en place des amendements des dispositifs médicaux en 1976. En Europe, la classification des dispositifs médicaux a été introduite à l'échelle Européenne lors de la mise en place de la Directive 93/42CEE en 1993.

Cette approche consiste à classer les dispositifs médicaux en fonction du risque qu'il représente pour le patient et l'utilisateur et de déterminer les exigences nécessaires, échelonnées proportionnellement à ce risque.

On distingue au sein des deux systèmes des exigences de base pour l'ensemble de dispositifs ainsi que des exigences additionnelles pour les dispositifs présentant un risque plus important.

L'objectif étant de s'assurer de la qualité, de la sûreté et de la performance du dispositif, avant sa mise sur le marché par des prérequis réglementaires nécessaires à l'enregistrement du dispositif.

1. Modèle Européen

a. La classification Européenne

Pour le système Européen, la classification des dispositifs médicaux est spécifiée au sein de l'article 51 comme suit : « Les dispositifs sont répartis en différentes classe de risque : les classe I, IIa, IIb et III en fonction de la destination des dispositifs et des risques qui leur sont inhérents ». [1]

La classe de risque I regroupant des dispositifs présentant le risque le plus faible et la classe de risque III regroupant des dispositifs présentant le risque le plus élevé.

La figure ci-dessous permet d'illustrer cette classification en mettant en regard un certain nombre de dispositifs « communs » et leur classe de risque respective.

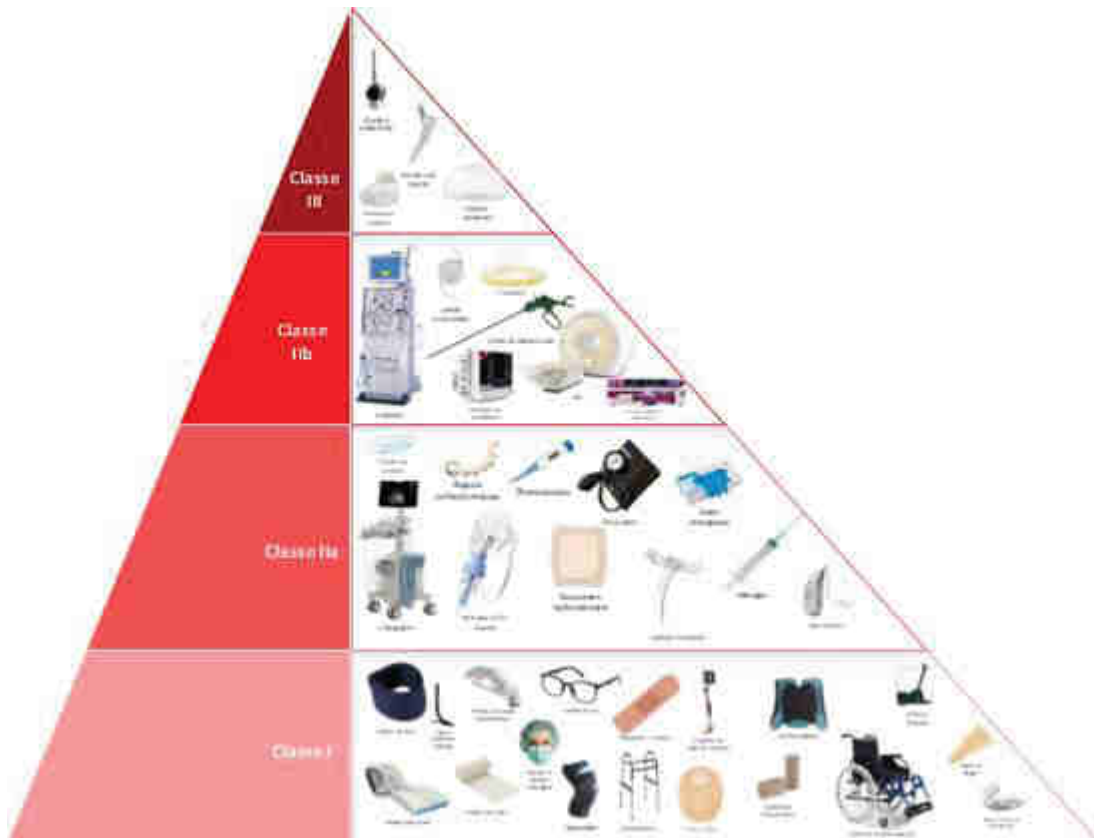


Figure 3 : Illustration de la classification des dispositifs médicaux selon le Règlement (UE) 2017/745. [8]

Pour déterminer à quelle classe appartient un dispositif, des règles de classification sont établies au sein de l'annexe VIII du Règlement (UE) 2017/745. Elles sont au nombre de 22 et sont regroupées en trois familles de dispositifs distinctes :

- Dispositifs non invasifs (Règle 1 à 4)
- Dispositifs invasifs (règle 5 à 8)

On entend par dispositif invasif « tout dispositif qui pénètre en totalité ou en partie à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps ». [1]

- Dispositifs actifs (règle 9 à 13)

On entend par dispositif actif « tout dispositif dont le fonctionnement dépend d'une source d'énergie autre que celle générée par le corps humain ». [1]

Les règles 14 à 22 sont des règles « spéciales » qui permettent de classer des dispositifs médicaux directement selon le type de dispositif médical dont il est question. A titre d'exemple, la règle 17 classe les dispositifs destinés à enregistrer les images de diagnostic générées par irradiation au rayon X en classe IIa. [1]

Afin de déterminer la classification d'un dispositif médical, il faut donc passer en revue ces règles. Lorsque l'une d'entre elle est applicable au dispositif médical, elle détermine ainsi la classe de risque à laquelle le dispositif appartient. Il est important de souligner que dans le cas où plusieurs règles sont applicables à un même dispositif, la règle comportant le risque le plus élevé doit être retenue.

b. Les exigences Européennes applicables en fonction du risque

Pour tous les dispositifs médicaux, peu importe leur classe de risque, le règlement exige des obligations communes, le respect des Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performance (GSPR), la mise en place d'un système management de la qualité (SMQ) ainsi que la réalisation d'un dossier technique (DT).

- Les Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performances sont présentées au sein de l'annexe I du Règlement en trois chapitres.

Chapitre 1 : Exigences générales. Ce chapitre est consacré à la mise en place d'un système de gestion des risques. Le fabricant doit identifier les risques liés au dispositif et s'assurer qu'ils soient réduits au minimum.

Chapitre 2 : Exigences relatives à la conception et à la fabrication.

Chapitre 3 : Exigences relatives aux informations fournies avec le dispositif. Ce chapitre contient les exigences relatives à l'étiquetage du dispositif et à la notice d'utilisation fournie avec le dispositif.

- Le Système Management de la Qualité consiste à la mise en place et au maintien d'un ensemble de processus au sein de l'entreprise afin d'assurer les objectifs qualités ainsi que de répondre à certaines exigences réglementaires.

- Le Dossier Technique consiste en la documentation des évidences permettant de répondre à l'ensemble des exigences réglementaires. Les éléments devant faire partie du dossier technique sont établis au sein de l'annexe II du Règlement.

En fonction du risque que représente le dispositif, l'implication d'une tierce partie, un organisme notifié (ON) peut être nécessaire ou non pour assurer et attester de la conformité du SMQ et du DT. De plus, plus le risque que représente le dispositif est important, plus l'implication de l'organisme notifié dans l'évaluation de la documentation technique est importante et plus la démonstration de conformité aux exigences au travers de celle-ci est complexe.

Les dispositifs médicaux avec la classe de risque la plus faible (classe I) sont soumis à une autoévaluation du système qualité ainsi que de la documentation. En d'autres termes, le fabricant est lui-même

responsable de garantir de la sécurité et de la performance des dispositifs qu'il fabrique en assurant la conformité de son SMQ et du DT par rapport à la réglementation.

Pour les dispositifs de classe I(s) I(m) et I(r), une évaluation partielle sur certains points du SMQ et du DT doit être réalisé par un organisme notifié. Ces dispositifs sont des dispositifs de classe I avec des spécificités :

- I(s) → Dispositif de classe I stérile (nous pouvons citer à titre d'exemple, une seringue stérile).
- I(m) → Dispositif de classe I avec une fonction de mesurage (comme un thermomètre).
- I(r) → Dispositif de classe I réutilisable (Un scalpel est un dispositif de classe I(r)).

L'organisme notifié va donc évaluer la conformité du produit pour les aspects relatifs aux exigences de mesures pour les dispositifs I(m), aux exigences pour établir, sécuriser et maintenir l'état stérile pour les dispositifs I(s) ainsi qu'aux exigences de retraitement (nettoyage, désinfection, stérilisation et maintenance) pour les dispositifs I(r).

Pour ce qui est des classes IIa, IIb, et III, un organisme notifié doit :

- Certifier le SMQ de l'entreprise. La certification consiste en la confirmation par une "tierce partie habilitée et indépendante" que les exigences qualités sont respectées. Pour se faire, des normes internationales que nous avons précédemment introduit dans les concepts clés, présentent des spécifications industrielles ou des règles techniques, qui permettent d'harmoniser les critères d'évaluation qualités attendus.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, il s'agit de l'évaluation de la conformité au regard de la norme ISO 13485 que nous détaillerons plus loin dans cette présentation. Cette évaluation vise à vérifier que les exigences de la norme sont respectées.

- Certifier le DT du fabricant. Cette évaluation consiste à s'assurer que l'ensemble des éléments réglementaires auxquels doit répondre le fabricant sont bien renseignés et que le contenu de ces éléments sont conformes aux exigences, démontrant la sécurité et la performance du dispositif. Dans le cadre de l'évaluation du DT, des exigences additionnelles sont applicables pour dispositifs de classes IIb et de classe III. Elles concernent principalement l'évaluation des preuves cliniques établies et fournies par le fabricant pour les dispositifs implantables et des exigences spécifiques pour certains types de dispositifs comme ceux incorporant des substances médicamenteuses ou les dispositifs fabriqués à partir de tissus ou cellules d'origine humaine.

Une fois la conformité du DT et du SMQ établie par le fabricant ou attestée par l'organisme notifié, le fabricant peut apposer un marquage CE (ce dernier est suivi du numéro de l'organisme notifié certifiant si applicable).

La figure ci-dessous résume les spécificités pour chacune des classes de DMs :

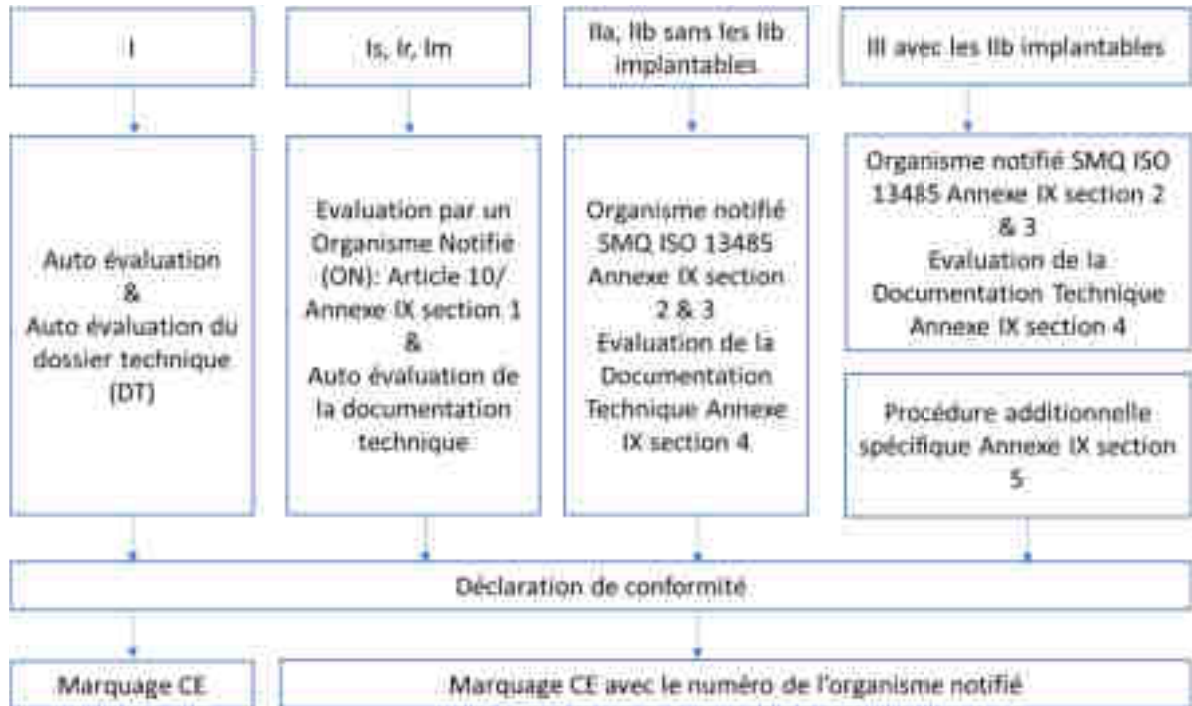


Figure 4 : Exigences relative à la classe de risque d'un dispositif médical. [23]

2. Le modèle Américain

a. La classification

La réglementation américaine impose également une classification des dispositifs médicaux selon le niveau de risque associé à leur utilisation. Cette classification est définie au sein de la partie 860 du 21 CFR comme « une classification en fonction du degré de difficulté permettant d'assurer la sécurité et la performance du dispositif ». [24] et présente les trois classes de risque suivantes :

- Classe I (risque faible à modéré). Ils sont définis comme des dispositifs médicaux pour lesquels la mise en place de contrôles généraux est suffisante pour garantir la performance et la sécurité ou encore comme des dispositifs médicaux pour lesquels il n'est pas possible de prouver que les contrôles généraux sont suffisants mais qui ne sont pas utilisés pour « maintenir la vie », qui ne revêtent pas d'une importance clinique substantielle ou encore qui ne représentent pas de risque potentiel déraisonnable de maladie ou de blessure.
- Classe II (risque modéré à risque élevé). Ils sont définis comme des dispositifs pour lesquels la mise en place de contrôles spéciaux peut être nécessaire et pour lesquels les contrôles généraux ne suffisent pas à fournir une assurance raisonnable de sa sécurité et de son efficacité.
- Classe III (risque élevé). Cette classe de risque désigne les dispositifs médicaux pour lesquels une approbation préalable à la mise sur le marché est requise.

Un dispositif appartient à la classe III si ce dernier est destiné au maintien de la vie ou à une utilisation qui revêt d'une importance clinique substantielle, ou encore si le dispositif présente un risque potentiel déraisonnable de maladie ou de blessure.

Pour déterminer la classification à laquelle appartient un dispositif, le système américain a mis en place des codes produits. Ces derniers sont des codes à trois lettres qui correspondent à un domaine thérapeutique spécifique pour un dispositif médical et pour une application clinique spécifique.

Par exemple, pour le système cardiovasculaire, un stent coronarien, destiné à être placé dans une artère coronarienne pour maintenir la lumière est défini par le code produit « MAF » et appartient à un dispositif de classe de risque III.

b. Les exigences Américaines applicables en fonction du risque

Les exigences réglementaires pour le système Américain sont décrites dans le sous chapitre H du 21CFR. On distingue des exigences générales (partie 800, 801 ou encore 803), des exigences qualités (partie 820) ainsi que des exigences spéciales (partie 822).

Une illustration de ces exigences est présentée ci-dessous : [25]



The image shows a screenshot of a table of contents for the 21 CFR Part 800-898, which covers medical devices. The table lists various parts and their corresponding page ranges. The parts are organized into sections, with some parts having sub-sections. The page numbers are listed in the right column of the table.

Part	Page Range
Part 800	800.1 - 800.10
Part 801	801.1 - 801.10
Part 802	802.1 - 802.10
Part 803	803.1 - 803.10
Part 804	804.1 - 804.10
Part 805	805.1 - 805.10
Part 806	806.1 - 806.10
Part 807	807.1 - 807.10
Part 808	808.1 - 808.10
Part 809	809.1 - 809.10
Part 810	810.1 - 810.10
Part 811	811.1 - 811.10
Part 812	812.1 - 812.10
Part 813	813.1 - 813.10
Part 814	814.1 - 814.10
Part 815	815.1 - 815.10
Part 816	816.1 - 816.10
Part 817	817.1 - 817.10
Part 818	818.1 - 818.10
Part 819	819.1 - 819.10
Part 820	820.1 - 820.10
Part 821	821.1 - 821.10
Part 822	822.1 - 822.10
Part 823	823.1 - 823.10
Part 824	824.1 - 824.10
Part 825	825.1 - 825.10
Part 826	826.1 - 826.10
Part 827	827.1 - 827.10
Part 828	828.1 - 828.10
Part 829	829.1 - 829.10
Part 830	830.1 - 830.10
Part 831	831.1 - 831.10
Part 832	832.1 - 832.10
Part 833	833.1 - 833.10
Part 834	834.1 - 834.10
Part 835	835.1 - 835.10
Part 836	836.1 - 836.10
Part 837	837.1 - 837.10
Part 838	838.1 - 838.10
Part 839	839.1 - 839.10
Part 840	840.1 - 840.10
Part 841	841.1 - 841.10
Part 842	842.1 - 842.10
Part 843	843.1 - 843.10
Part 844	844.1 - 844.10
Part 845	845.1 - 845.10
Part 846	846.1 - 846.10
Part 847	847.1 - 847.10
Part 848	848.1 - 848.10
Part 849	849.1 - 849.10
Part 850	850.1 - 850.10
Part 851	851.1 - 851.10
Part 852	852.1 - 852.10
Part 853	853.1 - 853.10
Part 854	854.1 - 854.10
Part 855	855.1 - 855.10
Part 856	856.1 - 856.10
Part 857	857.1 - 857.10
Part 858	858.1 - 858.10
Part 859	859.1 - 859.10
Part 860	860.1 - 860.10
Part 861	861.1 - 861.10
Part 862	862.1 - 862.10
Part 863	863.1 - 863.10
Part 864	864.1 - 864.10
Part 865	865.1 - 865.10
Part 866	866.1 - 866.10
Part 867	867.1 - 867.10
Part 868	868.1 - 868.10
Part 869	869.1 - 869.10
Part 870	870.1 - 870.10
Part 871	871.1 - 871.10
Part 872	872.1 - 872.10
Part 873	873.1 - 873.10
Part 874	874.1 - 874.10
Part 875	875.1 - 875.10
Part 876	876.1 - 876.10
Part 877	877.1 - 877.10
Part 878	878.1 - 878.10
Part 879	879.1 - 879.10
Part 880	880.1 - 880.10
Part 881	881.1 - 881.10
Part 882	882.1 - 882.10
Part 883	883.1 - 883.10
Part 884	884.1 - 884.10
Part 885	885.1 - 885.10
Part 886	886.1 - 886.10
Part 887	887.1 - 887.10
Part 888	888.1 - 888.10
Part 889	889.1 - 889.10
Part 890	890.1 - 890.10
Part 891	891.1 - 891.10
Part 892	892.1 - 892.10
Part 893	893.1 - 893.10
Part 894	894.1 - 894.10
Part 895	895.1 - 895.10
Part 896	896.1 - 896.10
Part 897	897.1 - 897.10
Part 898	898.1 - 898.10

Figure 5 : Partie du 21 CFR concernant les dispositifs médicaux (21 CFR part 800-898). [16]

Comme nous l'avons présenté précédemment, le Règlement Américain établit une classification en fonction des contrôles nécessaires pour assurer la sécurité et la performance du dispositif.

Ces contrôles réglementaires augmentent donc de la classe I à la classe III. On distingue les contrôles généraux qui sont applicables pour tous les dispositifs médicaux mais qui sont les seuls moyens de contrôle pour les dispositifs de classe I, les contrôles spéciaux, pour les dispositifs de classe II lorsque les contrôles généraux à eux seuls ne suffisent pas pour apporter une preuve de sécurité et de performance suffisante et l'approbation préalable à la mise sur le marché pour les dispositifs de classe III : [26]

Ces contrôles généraux et spéciaux consistent en des obligations légales que l'industriel se doit de respecter. Pour ce qui est des contrôles généraux, nous pouvons citer à titre d'exemple les plus parlants :

- **La conformité de l'étiquetage et le conditionnement des produits finis** : afin d'éviter des conditionnements trompeurs, des falsifications ou encore des erreurs de marquages.
- **L'obligation d'enregistrement** : l'opérateur économique et de liste des produits fabriqués par celui-ci doivent être enregistrés au sein de la FDA.

- **L'obligation de notification préalable à la mise sur le marché** : Le fabricant a l'obligation de notifier la FDA au moins 90 jours avant de placer un dispositif sur le marché. Cette notification préalable consiste en la soumission d'un dossier auprès de la FDA répondant aux exigences réglementaires. Cette procédure porte le nom de «510(k) ». La FDA détermine si la conformité avec les exigences en matière de sécurité et de performance est établie et approuve ou non la mise sur le marché du dispositif.
- **Le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)** : Les fabricants doivent établir et maintenir un système de gestion de la qualité qui répond aux exigences de la réglementation.
- **Le suivi après-commercialisation** : Les fabricants peuvent être amenés à réparer, remplacer, rembourser ou rappeler un dispositif défectueux ou présentant un risque pour le patient sur décision de la FDA.

Les dispositifs de classe II sont soumis aux Contrôles Spéciaux. Ces contrôles spéciaux s'ajoutent aux contrôles généraux et sont pour la plupart spécifiques à un type de dispositif.

Ils peuvent concerner des exigences en matière d'études cliniques : la nécessité de données cliniques additionnelles peut en effet être nécessaire pour démontrer la sécurité et la performance du dispositif. Ces contrôles spéciaux peuvent également concerner la réalisation de tests de performance permettant de s'assurer des spécifications déclarées ou encore des exigences en matière de surveillance après commercialisation.

Les dispositifs de classe III quant à eux sont soumis à la procédure d'approbation préalable à la mise sur le marché (PMA). Cette procédure est comparable à l'obligation de notification décrite dans les contrôles généraux. Cependant c'est une procédure plus contraignante que la notification préalable 510 (k). Cette procédure consiste à la démonstration de l'efficacité et de la sûreté du dispositif par la soumission d'un dossier auprès de la FDA qui donne ou non son approbation.

3. Comparaison des deux systèmes

a. Spécificité liée à la classification Américaine

Bien que l'approche soit identique (deux systèmes présentant une approche par le risque) et que la classification soit similaire à celle de l'Europe (qui présente certes, un niveau de précision additionnel pour les classes de risque I et II précisé par les classes Is, Im, Ir et IIa, IIb), il existe une particularité pour le système Américain. Ce dernier se veut plus pragmatique dans la détermination de la classification d'un dispositif médical. La classification Américaine est en effet directement liée au dispositif dont il est question et à son domaine d'application médical. En comparaison, la manière permettant de déterminer la classification selon le Règlement Européen est très théorique puisqu'elle consiste à confirmer qu'une des règles mentionnées au sein d'une des annexes du Règlement, s'applique ou non à un dispositif médical.

Pour illustrer cette spécificité, nous pouvons prendre à titre d'exemple un défibrillateur automatique que nous retrouvons depuis maintenant quelques années dans certains lieux publics qui permettent de faire un diagnostic de l'état cardiaque de la personne et de délivrer, ou non, un choc électrique.

Les parties 862 à 892 du CFR classent les dispositifs par spécialité thérapeutique permettant au fabricant d'aller chercher selon le dispositif qu'il souhaite commercialiser, la classe de risque à laquelle il appartient ainsi que les obligations réglementaires applicables.

Au sein de chacune de ces familles de dispositifs, la FDA a défini des types de dispositifs distincts.

Ce dernier appartient à la famille des dispositifs cardiovasculaires décrits dans la partie 870 du CFR et pour lesquels on dénombre une grande diversité de dispositifs.

Medical Specialty	Regulatory Codes (2008)
70 - Anesthesiology	200.00
71 - Cardiac Electrophysiology	200.00
72 - Cardiology	200.00
73 - Otolaryngology	200.00
74 - Ophthalmology	200.00
75 - Otorhinolaryngology	200.00
76 - Otolaryngology	200.00
77 - Otorhinolaryngology	200.00
78 - Otorhinolaryngology	200.00
79 - Otorhinolaryngology	200.00
80 - Otorhinolaryngology	200.00
81 - Otorhinolaryngology	200.00
82 - Otorhinolaryngology	200.00
83 - Otorhinolaryngology	200.00
84 - Otorhinolaryngology	200.00
85 - Otorhinolaryngology	200.00
86 - Otorhinolaryngology	200.00
87 - Otorhinolaryngology	200.00
88 - Otorhinolaryngology	200.00
89 - Otorhinolaryngology	200.00
90 - Otorhinolaryngology	200.00

Figure 6 : Parties 862-892 du 21 CFR, définissant les panels de classification. [27]

Ce dernier est décrit dans la sous-partie F correspondant aux dispositifs cardiovasculaires thérapeutiques 870.5310 : Système externe de défibrillation automatique comme suit :

Subpart F - Cardiovascular Therapeutic Devices	
§ 870.5050	- Patient care suction apparatus.
§ 870.5100	- Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Catheter.
§ 870.5150	- Endovascular catheter.
§ 870.5175	- Septostomy catheter.
§ 870.5200	- External cardiac compressor.
§ 870.5210	- Cardiopulmonary resuscitation (CPR) aid.
§ 870.5220	- External counter-pulsating device.
§ 870.5300	- DC-defibrillator (including paddles).
§ 870.5310	- Automated external defibrillator system.
§ 870.5320	- Defibrillator tester.
§ 870.5550	- External transcutaneous cardiac pacemaker (noninvasive).
§ 870.5700	- Steerable cardiac ablation catheter remote control system.
§ 870.5800	- Compressible limb sleeve.
§ 870.5900	- Thermal regulating system.
§ 870.5910	- Esophageal thermal regulation device.
§ 870.5925	- Automatic rotating tourniquet.

Figure 7 : Sous partie F de la partie 870 du 21 CFR. [24]

La partie du CFR correspondante donne une description du dispositif, la classification du dispositif ainsi que les contrôles auxquels sont soumis le dispositif en question.

La description pour le défibrillateur externe automatique est la suivante : « Un système de défibrillateur externe automatisé (DEA) se compose d'un DEA et des accessoires nécessaires pour que le DEA détecte et interprète un électrocardiogramme et délivre un choc électrique (par exemple, une batterie, une électrode à tampon, un adaptateur et une clé matérielle pour l'utilisation pédiatrique). Un système DEA

analyse l'électrocardiogramme du patient, interprète le rythme cardiaque et délivre automatiquement un choc électrique (DEA entièrement automatisé) ou conseille à l'utilisateur de délivrer le choc (DEA semi-automatisé ou conseiller de choc) pour traiter la fibrillation ventriculaire ou la tachycardie ventriculaire sans pouls. » [28]

Pour chacune des parties du CFR, il y a ensuite un code produit :

MKJ	Automated External Defibrillators (Non-Portable)	Automated External Defibrillator System	870.5310
NSA	Over-The-Counter Automated External Defibrillator	Automated External Defibrillator System	870.5310

Figure 8 : Code FDA correspondant à la partie 870.5310 du 21 CFR. [28]

La distinction en code produit permet d'affiner le type de dispositif en question.

On observe donc le code MKJ qui correspond à un défibrillateur automatique externe non transportable en comparaison avec le code NSA qui lui, correspond à un défibrillateur en vente libre, transportable.

Pour continuer avec l'exemple du défibrillateur automatique que l'on retrouve dans certains lieux publics, le code adéquat est donc le code MKJ puisqu'il est ce dernier est installée de manière fixe. Une fois le code du dispositif déterminé, la classe de risque correspondante est donnée ainsi que les exigences réglementaires applicables. Ces informations se présentent comme sur la figure ci-dessous :

Device	Automated External Defibrillators (Non-Portable)
Regulation Description	Automated external defibrillator system
Definition	This device is a non-transportable, non-wearable, fixed, stand-alone device that includes an automated external defibrillator (AED) system. The device is designed to be used by untrained users in public places. The device is designed to be used by untrained users in public places. The device is designed to be used by untrained users in public places. The device is designed to be used by untrained users in public places.
Regulation Medical Specialty	Cardiovascular
Review Panel	Cardiovascular
Product Code	MKJ
Premarket Review	Cardiac Electrophysiology, Diagnostic, and Monitoring Devices (DFTD) Cardiac Electrophysiology, Diagnostic, and Monitoring Devices (DFTD)
Submission Type	PMA
Regulatory Number	870.5310
Device Class	3
Total Product Life Cycle (TPLC)	2 (PLC Product Code 0000)
BMP Exempt?	No
Summary Notification Reporting	Required
Protected Device?	No
Life-Sustaining/Support Device?	No
Reorganized Consensus Standards	<ul style="list-style-type: none"> 3-129 AAMI BSR ECG and CATHETER ISO 15848-1:2006 and related standards 3-132 IEC 60601-1-2:2014 and IEC 60601-1-2:2015 Cardiac Rhythm Management Devices - Devices to be Used with Cardiac Rhythm Management Devices, Leads, and Accessories to be Used with Cardiac Rhythm Management Devices 3-146 IEC 60601-1-2:2014 Edition 3:1:2014-02 COMPLIANCE WITH IEC 60601-1-2:2014 Edition 3:1:2014-02 Medical electrical equipment - Part 2-41: Particular requirements for the basic safety and essential performance of cardiac defibrillators
Third Party Review	Not Third Party Device

Figure 9 : Exigences Règlementaires pour le code MKJ. [29]

Pour not exemple de défibrillateur automatique, c'est donc un dispositif de classe III selon la classificaton Américaine.

L'approche permettant de classer le dispositif part une codification directement en lien avec le type de dispositif et son application clinique, propre au système Américain, permet une précision additionnelle et un cadre très strict ne laissant que peu de marge de manœuvre au fabricant dans le choix de la classification de son dispositif en comparaison à l'approche du système Européen qui, quant à lui, laisse un peu plus de liberté pour la classification avec son approche de classification selon des règles applicables à des types de dispositifs (actifs, invasifs et non invasif) et au sein desquels de nombreux types de dispositif et leurs applications cliniques sont couvertes.

Néanmoins la classification selon le Règlement Européen est tout de même étroitement surveillée puisqu'elle doit être approuvée par l'Organisme Notifié. De plus, certaines règles de classification Européennes peuvent directement attribuer une classe de risque à certaines familles de dispositifs notamment pour les dispositifs présentant un risque élevé pour le patient. C'est le cas pour notre exemple du défibrillateur cardiaque, il n'y a pas de liberté additionnelle dans la classification Européenne pour ce dernier car il existe une règle spécifique qui permet de le classer directement et sans équivoque : la « Règle 22 : Les dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui détermine largement la prise en charge du patient par le dispositif, tels que les systèmes en circuit fermé ou les défibrillateurs automatisés externes, relèvent de la classe III. » [1]

b. Comparaison des exigences réglementaires

Les deux systèmes établissent des exigences réglementaires échelonnées et proportionnelles au risque que représente le dispositif médical. Des dispositions réglementaires allégées pour les dispositifs présentant un risque faible à modéré sont présentes au sein des deux systèmes ainsi qu'un encadrement plus strict pour les dispositifs présentant un risque élevé.

Cependant, les approches sont différentes avec un système Américain harmonisé et une autorité de santé centralisée, la FDA, responsable de l'évaluation de la conformité selon les exigences règlementaire et de l'approbation préalable à la mise sur le marché. En comparaison, le système Européen est décentralisé avec une évaluation de la conformité réalisée par des entreprises privées que sont les organismes notifiés, responsable de la conformité du dossier technique et, délivrant un certificat attestant de la conformité au regard de la norme ISO 13485 et du Règlement (UE) 2017/745.

Ces deux approches peuvent questionner sur des potentielles disparités de la qualité d'évaluation au sein de ces deux modèles en raison du grand nombre d'organisme notifié et de la nature privé de ces derniers

pour le modèle Européen en comparaison à une entité unique de nature publique qu'est la FDA pour le modèle Américain.

Nous pouvons également souligner une finesse additionnelle au sein du système Américain avec le fait de déterminer la classification et les exigences réglementaires qui en découlent spécifiquement à un code produit et donc à un dispositif en particulier. Cette finesse additionnelle est majoritairement observée pour les dispositifs avec une classe de risque modulées pour lesquels nous pouvons observer des exigences réglementaires qui peuvent être modérées en fonction du secteur d'application.

En effet, certains dispositifs de classe II sont exempts de notification, et ne nécessite pas d'approbation préalable à la mise sur le marché. Cette approche découle d'une surveillance marché d'une grande expérience qui permet d'offrir un panel de classification plus étendue sans pour autant péjorer la capacité de l'approche. Leurs évidences de conformité au regard de la sécurité et des performances ne sont donc pas vérifiées et approuvées par la FDA en comparaison à des exigences Européenne plus contraignante pour un même dispositif avec l'obligation de la certification du dossier technique par un organisme notifié. Les deux systèmes exigent cependant la documentation d'une conception, d'un développement et d'une fabrication selon des exigences qualités encadrées par les BPF et la norme ISO 13485.

Nous pouvons donc nous questionner si la classification du risque et les exigences Américaines en matière de sécurité et de performance sont suffisantes pour les dispositifs présentant un risque faible à modéré ou si les exigences Européennes sont trop importantes pour cette même classe de risque.

L'expérience différente de ces deux règlements peut répondre à ces questions.

En effet, la réglementation Américaine se distingue par sa maturité et son harmonisation au sein d'une confédération de 52 États, bénéficiant d'un organe de surveillance centralisée et efficace. Cette structure facilite l'établissement d'une classification des risques plus approfondie en impliquant également un levier concernant l'application clinique du dispositif.

A contrario, la réglementation Européenne est beaucoup plus jeune au sein de territoires encore assez indépendants au niveau sanitaire (27 langues parlées et une surveillance du marché réalisée à l'échelle nationale) ce qui nécessite une classification plus générique.

II. Des exigences réglementaires similaires mais des outils et une mise en application différente

L'analyse de la classification et des exigences qui y sont liés au sein des deux systèmes, a permis de mettre en évidence que le cadre réglementaire Américain et Européen impose aux fabricants des exigences qualités et réglementaires « de base » applicable à tous les dispositifs médicaux.

Les deux systèmes reposent donc sur 3 fondements clés :

- Assurer la qualité du produit par l'obligation de la mise en place d'un système management de la qualité.
- Assurer la sécurité et la performance du dispositif avant la commercialisation par une maîtrise de la conception.
- Assurer la sécurité et la performance du dispositif après la commercialisation par des obligations de surveillance marché.

Ces fondements clés et ces exigences réglementaires sont déployées de manière différente au sein des deux systèmes qui disposent d'outils qui leur sont propres.

Les exigences en matière de qualité sont encadrées par l'application de la norme ISO 13485 pour le cadre réglementaire Européen et par les Bonnes Pratiques de fabrication (BPF) pour le cadre réglementaire Américain.

Les exigences réglementaires sont encadrées des exigences de base pour tous les dispositifs médicaux. A ces éléments réglementaires de bases s'ajoutent des contrôles additionnels pour les dispositifs présentant une classe de risque plus élevée. Ils sont définis par les contrôles spéciaux et une approbation préalable à la mise sur le marché pour les Etats-Unis et l'élaboration d'un dossier technique plus approfondie en Europe.

Nous allons désormais approfondir les exigences réglementaires au sein des deux systèmes qui s'articulent de la même manière :

- Des exigences qualités ;
- Des exigences en termes de sécurité et de performance.

1. Les exigences Qualités

a. Le socle qualité Européen : Certification du SMQ selon la norme ISO 13485

La norme ISO 13485 « spécifie les exigences d'un système de management de la qualité pouvant être utilisé par un organisme impliqué dans une ou plusieurs étapes du cycle de vie incluant la conception et le développement, la production, le stockage et la distribution, l'installation ou les prestations associées d'un dispositif médical, ainsi que la conception, le développement ou la prestation d'activités associées décrit les éléments qu'un fabricant doit mettre en œuvre afin de garantir la sécurité et la qualité des dispositifs qu'il commercialise. » [30]

Elle est dérivée de la norme ISO 9001, de portée plus générale et qui définit également les critères applicables à un système management de la qualité. Elle est spécifique au secteur d'activité des dispositifs médicaux et sa création date de 1996. Elle a évolué jusqu'à sa version actuelle, établie en 2016.

La norme ISO 13485 décrit donc un ensemble d'éléments par une approche processus que le fabricant doit mettre en place pour couvrir la conception, la fabrication ainsi que la surveillance de son dispositif médical. On peut citer quelques concepts clés comme la mise en place et la documentation de procédures pour les différents processus, la formation, l'approche par le risque du design, de la conception et de la fabrication.

Tous ces concepts ont pour objectif de garantir la sécurité et la qualité des produits ou services qu'elle commercialise, depuis la conception du dispositif jusqu'à son sa mise sur le marché ainsi que de promouvoir l'amélioration continue du SMQ.

Comme nous l'avons énoncé précédemment, le système Management de la qualité de la majorité des fabricants de dispositifs médicaux doit être certifié par un organisme notifié selon la norme ISO 13485 en Europe à l'exception des fabricants de dispositifs de classe I étant soumis à une autoévaluation de leur SMQ.

Cela signifie que les fabricants seront audités par un organe tiers qui déterminera ou non de la conformité du système qualité de l'entreprise.

Il est important de mentionner que la norme ISO13485 est « harmonisée » au sein du Règlement (UE) 2017/745. Cela signifie que l'application et le respect de cette norme permet de répondre à certaines exigences du règlement : « l'utilisation volontaire de ces normes confère une présomption de conformité aux exigences des règlements qu'elles visent à couvrir » [31]. Il est donc fortement conseillé aux

fabricants de mettre en application et de se conformer à l'ensemble des normes harmonisées qui s'applique aussi bien au système qualité au travers de la norme ISO 13485 que nous venons de détailler mais également aux autres systèmes pour lesquels il existe une norme harmonisée. Nous pouvons citer à titre d'exemple le système de gestion des risques, l'évaluation biologique, la stérilisation ou encore les investigations cliniques, respectivement encadrés par les normes ISO 14971, ISO 10993 et ISO 14155 qui sont aujourd'hui harmonisées.

L'harmonisation des normes au sein du Règlement (UE) 2017/745 souligne leur importance dans l'application de la réglementation. Pour répondre à l'évolution de ces dernières, le Règlement est mis à jour par des décisions d'exécution permettant l'ajout de nouvelles normes harmonisées ainsi que la mise à jour des normes déjà harmonisées mais connaissant des évolutions ou des modifications.

Depuis l'entrée en vigueur du Règlement on peut déjà observer 3 parutions au sein du Journal Officiel de l'Union Européenne, ajoutant un certain nombre de normes dites « harmonisées » :

- Décision d'exécution (UE) 2022/757 de la Commission du 11 mai 2022.
- Décision d'exécution (UE) 2022/6 de la Commission du 4 janvier 2022.
- Décision d'exécution (UE) 2021/1182 de la Commission du 16 juillet 2021 [31].

Le changement le plus récent en termes d'harmonisation des normes concerne l'ajout de la norme ISO 14971 (dans sa dernière version en date de 2019), encadrant la gestion des risques. Elle a été ajoutée à la liste des normes harmonisées par le biais de la dernière décision d'exécution en date du 11 mai 2022.

La création de nouvelles normes, leurs évolutions dans des nouvelles versions ainsi que leur intégration en tant que « normes harmonisées » au sein du Règlement permettent d'harmoniser leur application mais également de répondre à l'évolution constante du marché en mettant l'accent sur des domaines spécifiques qui nécessitent un suivi et un encadrement.

b. Le socle qualité Américain : « *current Good Manufacturing Practice* »

Les Bonnes Pratiques de fabrication (BPF) plus communément appelés *cGMP* pour « *current Good Manufacturing Process* », en anglais sont définis au sein de la partie 820 du 21 CFR.

Les BPF régissent les méthodes utilisées, ainsi que les installations et les contrôles utilisés pour la conception, la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, le stockage, l'installation et l'entretien de tous les dispositifs finis destinés à l'usage humain. Ces exigences visent à garantir que les dispositifs finis sont sûrs et efficaces conformément à la législation en vigueur. [24]

Comme pour l'ISO 13485, nous pouvons présenter quelques concepts clés prédominant comme la documentation des éléments relatifs à la conception et à la fabrication explicitement spécifiés au sein des BPF par l'établissement des documents suivants :

- Un dossier d'historique de conception : le « Design History File » (DHF), qui vise à compiler les documents attestant de la conformité et de la qualité de la conception et du développement du dispositif conformément aux exigences de conception spécifiées.
- Le « Device Master Report » (DMR) qui regroupe l'ensemble des éléments qui sont nécessaires à la fabrication du dispositif (les instructions de fabrication, les dessins, l'emballage, l'étiquetage etc...).
- Un dossier d'historique de fabrication : le « Device History Record » (DHR) qui doit permettre de démontrer que chaque dispositif a été fabriqué conformément au DMR et aux exigences réglementaires. Ce dossier doit être généré pour chaque production et doit contenir entre autres : la date de fabrication, les quantités fabriquées et les quantités libérées. [32]

Elles sont obligatoires pour l'ensemble des dispositifs médicaux à l'exception des dispositifs qui en sont exemptés (dispositifs présentant un risque faible).

Afin de s'assurer de l'application et de la conformité aux BPF, la FDA réalise des inspections auprès des fabricants. La fréquence et l'étendue de ces inspections sont liées au risque que représente le dispositif. Pour les dispositifs présentant un risque faible à modéré, la FDA planifie des inspections plus ou moins fréquentes. Ces inspections sont réalisées après la mise sur le marché du dispositif et font partie des activités de surveillance de la FDA. De plus, cette planification peut être modifiée en fonction des retours du marché (une apparition soudaine d'incidents marchés ou une tendance anormale des retours marchés peut rapidement mener la FDA à réaliser une inspection de l'établissement concerné).

Pour les dispositifs présentant un risque élevé (classe III), une inspection est systématiquement réalisée par la FDA avant la mise sur le marché du dispositif, au cours du process d'approbation préalable à la mise sur le marché.

Il est intéressant de noter que les BPF font parties du programme unique d'audit des dispositifs médicaux (« Medical Device Single Audit Program », MDSAP).

Lancé en 2012, ce dernier est un audit certifiant qui permet d'assurer la conformité du système de gestion de la qualité (SMQ) au regard des exigences spécifiques de plusieurs pays. Les pays actuellement membres et pour lesquels une certification MDSAP permet d'assurer la conformité de son système qualité sont le Canada, le Japon, le Brésil, l'Australie ainsi que les Etats-Unis. [33], [34]

c. Comparaison et interprétation de ces deux approches qualités

Ces deux systèmes de gestion de la qualité sont similaires aussi bien dans leur contenu que dans leur application. En effet, le champ d'application de la norme ISO 13485 et des BPF encadre le SMQ de

l'entreprise, l'ensemble de la conception et du développement d'un produit, sa fabrication, sa commercialisation et son suivi une fois sur le marché en se basant sur des concepts clés comme la formation, la documentation, l'attribution des ressources nécessaires, l'identification des risques en lien avec le cycle de vie d'un dispositif médical (conception, fabrication, mise sur le marché, surveillance marché etc...).

On peut cependant souligner certains éléments qui diffèrent :

- D'un point de vue législatif : les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont un ensemble d'exigences réglementaires imposées par la loi (le 21CFR). La norme ISO, quant à elle, est une certification volontaire obtenue par un registraire tiers.

Théoriquement, le non-respect de la norme ISO 13485 n'entraînerait donc pas de sanctions réglementaires immédiates, alors que l'échec d'une inspection des BPF pourrait entraîner des mesures réglementaires immédiates comme l'interdiction de distribuer des produits aux États-Unis.

Cependant, en pratique, la perte d'une certification ISO 13485 serait très handicapante pour un industriel. Elle compromettrait indirectement la conformité au Règlement, la norme ISO 13485 étant harmonisée et permettant de répondre aux clauses relatives à la qualité édictées au sein du Règlement et freinerait considérablement l'accès au marché puisque cette norme est un prérequis pour la plupart des appels d'offres des marchés publics au sein de l'Europe mais également en dehors de l'Europe en raison de la portée internationale de cette norme 13485 et du fait que la certification ISO 13485 constitue un prérequis obligatoire pour pouvoir enregistrer des dispositifs dans de nombreux pays.

- Dans les deux cas il s'agit d'une obligation réglementaire qui se doit être respectée. Cependant, pour l'Europe, c'est **l'organisme notifié** qui a la responsabilité de certifier le fabricant au regard de la norme ISO 13485 pour les dispositifs de classe IIa, IIb et III avant la commercialisation alors qu'aux États-Unis, la **FDA** est responsable de s'assurer de la conformité des fabricants envers les BPF. Cette vérification est réalisée après la commercialisation pour les dispositifs de classe I et II. Cependant, pour les dispositifs présentant une classe de risque élevé, le système Américain comme le système Européen s'assurent tous deux de la mise en place d'un SMQ avant la mise sur le marché des dispositifs par une certification en Europe et par une inspection certifiante aux États-Unis.

Au-delà de ces deux différences, et compte tenu des similarités de ces deux modèles et de leur objectif commun de garantir un cycle de vie des dispositifs médicaux qui respectent des normes de qualité et de sécurité élevées réduisant ainsi les risques pour les patients et les utilisateurs, nous pouvons constater qu'il n'y a aujourd'hui pas de reconnaissance mutuelle entre l'ISO 13485 et les BPF ou plus globalement

entre l'ISO 13485 et la certification MDSAP. Bien que l'audit MDSAP suive et couvre les exigences de la norme ISO 13485, la certification MDSAP ne constitue pas pour autant une certification envers la norme ISO 13485.

Nous pouvons donc naturellement nous questionner sur la possibilité d'une harmonisation en ajoutant les exigences qualités du système réglementaire Européen au sein du programme MDSAP ou d'une reconnaissance de l'ISO 13485 au sein du gouvernement Américain, facilitant ainsi les procédures réglementaires, les coûts et les délais pour les industriels.

L'ajout des exigences qualités du Règlement (UE) 2017/745 au sein du programme d'audit unique MDSAP à court terme semble complexe en raison de la jeunesse du Règlement qui va encore peut-être se moduler et se façonner au fil des prochaines années. A moyen terme, hormis le fait que cela constituerait un changement majeur vis-à-vis de l'architecture du système actuellement en place et le rôle de certification des organismes notifiés, il pourrait être envisager d'ajouter les exigences Européennes au sein du programme MDSAP.

Concernant la reconnaissance de la norme ISO 13485 par le système Américain, une proposition en date du 25 février 2022 émise par la FDA propose d'amender les BPF relatives aux dispositifs médicaux afin que celles-ci soient plus alignées l'édition de 2016 de la norme ISO 13485. L'objectif étant d'harmoniser les exigences des systèmes de gestion de la qualité pour les dispositifs avec les exigences utilisées par d'autres autorités réglementaires. Cette harmonisation permettrait aux patients d'avoir un accès plus rapide et plus efficace aux dispositifs qui leur sont nécessaires, et donc induira une amélioration de la qualité de vie des consommateurs. [35]

2. La conformité au regard des exigences en matière de sécurité et de performances

En plus de prérequis qualités que nous venons de présenter, les règlements Européens et Américains exigent également des prérequis en matière de sécurité et de performance.

a. L'Europe et la constitution d'un dossier technique

Comme énoncé précédemment, le Règlement (UE) 2017/745 exige la constitution d'un dossier technique pour l'ensemble des dispositifs médicaux afin de répondre aux Exigences générales en matière de sécurité et de performances (GSPR). Les éléments devant faire parties de la documentation technique sont définis au sein de l'annexe II du Règlement comme suit :

- **Description et spécification du dispositif, y compris les variantes et les accessoires**

En résumé, cette partie permet d'identifier le dispositif et ses accessoires par son nom, sa dénomination commerciale, son IUD (système d'identification unique), de décrire le dispositif et ses accessoires (principe de fonctionnement, mode d'action) ainsi que sa destination et la population pour laquelle il est voué à être utilisé.

Elle renseigne également sur la classification du dispositif, les matières constituant le dispositif ainsi que les contacts directs et/ou indirects existants et les spécifications techniques du dispositif.

Une description des précédentes versions et des dernières innovations ainsi qu'une étude du marché permettant d'identifier les dispositifs similaires est également nécessaire.

- **Informations devant être fournies par le fabricant**

Cette partie concerne les éléments permettant d'identifier le dispositif médical comme le marquage de ce dernier, l'étiquetage des conditionnements (primaires & secondaires), ainsi que les notices d'utilisations que le fabricant doit mettre à disposition pour assurer d'informer l'utilisateur sur les précautions d'emploi et les risques liés à l'utilisation du Dispositif Médical.

Ces informations doivent être rédigées dans les langues acceptées par les États membres dans lesquels il est envisagé de vendre le dispositif.

- **Informations sur la conception et la fabrication**

Le dossier technique doit permettre la compréhension et la traçabilité des étapes de la conception du dispositif incluant les processus de fabrication, validation, contrôle et essais finaux. Une identification des sites de fabrication, des fournisseurs où ont lieu les activités de conception et de fabrication est également nécessaire.

- **Exigences générales en matière de sécurité et de performances**

La documentation technique doit démontrer la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances. Cela consiste dans un premier temps à identifier les clauses applicables au dispositif puis à démontrer la conformité à la clause. Pour se faire, l'utilisation et l'application de normes est majoritairement utilisée.

- **Analyse bénéfice/risque et gestion des risques**

La documentation doit contenir une gestion des risques permettant d'une part d'identifier les risques et d'autre part d'y apporter les mitigations nécessaires permettant la réduction de l'occurrence des situations à risque.

Une analyse bénéfice/risque doit également être renseignée. Elle consiste à mettre en regard les bénéfices qu'apporte le dispositif par rapport aux risques résiduels qu'il représente afin de s'assurer que les bénéfices soient supérieurs aux risques.

Cette partie est encadrée par la norme ISO 14971 qui décrit 3 manières pour mitiger l'ensemble des risques au minimum :

- Réduction des risques inhérente au dispositif : Par son design et sa fabrication.
- Réduction des risques par des moyens de protection au sein du dispositif (comme la mise en place d'une alarme au sein du dispositif permettant de détecter un état de surchauffe) ou pendant la fabrication (la mise en place de contrôles et de vérifications lors des étapes de production peut permettre de réduire les risques).
- Par des informations de sécurité ainsi que par la formation. (Par le biais d'avertissement au sein des notices d'utilisation ou la formation des professionnels de santé à l'utilisation du dispositif).

- **Vérification et validation du produit**

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

La vérification et la validation du produit comporte entre autres :

- L'ensemble des tests réalisés permettant de s'assurer de la performance et de la sécurité du dispositif. Ces tests englobent de nombreux domaines. On peut citer par exemple la biocompatibilité des matériaux, la sécurité électrique et électromagnétique, la stérilité, le retraitement, les tests de banc d'essai etc...
- Les données cliniques : « La confirmation de la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances applicables du Règlement (UE) 2017/745, dans des conditions normales d'utilisation d'un dispositif, ainsi que l'évaluation des effets secondaires indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque sont fondées sur des données cliniques apportant une preuve clinique suffisante. Il appartient au fabricant de préciser et justifier le niveau de preuve clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences générales pertinentes en matière de sécurité et de performances. Ce niveau de preuve clinique doit être approprié, eu égard aux caractéristiques du dispositif et à sa destination. » [1]

Les données cliniques doivent donc être établies en fonction du risque que représente le dispositif et des données cliniques disponibles. Pour la plupart des dispositifs présentant une classe de risque faible à

modéré, des justificatifs démontrant la non-nécessité de données cliniques ou l'absence de données cliniques est utilisé dans la plupart des cas.

Les données cliniques sont cependant obligatoires pour les produits présentant un risque élevé, et peuvent être établis à partir des sources suivantes :

- La réalisation d'investigations cliniques pour le dispositif concerné (l'investigation clinique correspond à des essais cliniques réalisés sur un patient. En comparaison avec le domaine du médicament, cela correspond à des études cliniques).
- Les investigations cliniques ou d'autres études citées dans des publications scientifiques d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.
- Des rapports figurant dans des publications scientifiques relatifs à des expérimentations cliniques du dispositif concerné ou d'un dispositif dont l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.
- Des informations pertinentes sur le plan clinique provenant de la surveillance après commercialisation, en particulier le suivi clinique après commercialisation.

En résumé, le Règlement (UE) 2017/745 exige donc la constitution d'un dossier technique pour l'ensemble des dispositifs médicaux répondant à des exigences en termes de sécurité et de performances. Ce sont les exigences générales en matière de sécurité et de performances. Elles sont présentées au sein de l'Annexe I du Règlement susmentionné.

Le respect de ces exigences permet au fabricant d'apposer le marquage CE sur son dispositif après la certification par un organisme notifié pour les classes de risques modérées à élevées, ce qui est un prérequis nécessaire pour pouvoir accéder au marché Européen et pour permettre un enregistrement dans les différents états Européens.

b. L'enregistrement des dispositifs médicaux en Europe

L'enregistrement constitue la dernière étape avant la commercialisation.

Elle se matérialise différemment au sein des deux systèmes.

Pour l'Europe, étant donné que la réglementation est encore en transition avec certains éléments qui ne sont pas encore implémentés à ce jour, il convient de présenter la situation actuelle qui n'est pas encore totalement harmonisée à l'échelle Européenne et la situation comme décrite selon le Règlement.

Situation actuelle :

Une fois le dossier technique constitué ainsi que la certification par un organisme notifié obtenue (si applicable), le fabricant reçoit ou établit un certificat de conformité par rapport au Règlement (UE) 2017/745 et peut apposer le marquage CE sur son dispositif. Ce prérequis lui permet d'enregistrer son dispositif auprès des autorités compétentes dans les pays membres de l'Union Européenne.

Cependant, certains pays exigent des éléments additionnels et spécifiques afin de pouvoir mettre des dispositifs sur leur territoire.

Nous pouvons citer à titre d'exemple, les enregistrements en France qui requiert la transmission d'une déclaration auprès de l'ANSM via un formulaire "Déclaration et communication des dispositifs médicaux". On retrouve au sein de ces formulaires, l'identification de l'opérateur et de ses activités, l'identification des dispositifs médicaux (dénomination, classification etc...) ainsi que l'identification du correspondant de matériovigilance (c'est la personne responsable de répondre aux autorités compétentes lorsqu'un incident grave se produit sur le marché national). Pour les dispositifs de classe I, il faut également joindre au formulaire une copie de la déclaration de conformité CE ou du certificat de marquage CE pour les dispositifs de classe Is, Im, Ism et Ir ainsi qu'une notice d'instruction ou une brochure commerciale.

Pour les dispositifs de classe IIa, IIb et III, il faut également joindre une copie de l'étiquetage et de l'instruction d'utilisation. [36]

Des autres exemples d'exigences nationales plus complexes peuvent être donnés. En effet, l'Italie l'Espagne ou encore l'Allemagne ont des exigences spécifiques additionnelles en matière d'enregistrement. Ils ont tout d'abord des bases de données nationales au sein desquels les dispositifs doivent être enregistrés.

Il existe également des exigences spécifiques en matière d'étiquetages et d'instructions d'utilisation. Ces exigences sont majoritairement liées à la langue dans laquelle l'information doit être fournie.

Certains Etats membres requièrent que les instructions d'utilisation soient fournies dans la ou les langues nationales. Cependant, certains pays reconnaissent et acceptent que l'information soit partagée en anglais en fonction de l'utilisateur final cible. La langue anglaise est majoritairement acceptée lorsque l'utilisation du dispositif est réservée exclusivement aux professionnels de santé.

A titre d'exemple, aux Pays-Bas, un décret ministériel précise les mesures suivantes : « les étiquettes et les instructions d'utilisation doivent être rédigées en néerlandais. [...] Toutefois, les dispositifs médicaux et les DIV qui ne sont fournis qu'à des utilisateurs professionnels (tels que les médecins, les employés de laboratoire et les infirmières) peuvent avoir une étiquette et un mode d'emploi en anglais. » [37]

Pour finir, le système de classification Italien présente des subtilités pour les produits visant à être mis en service dans les hôpitaux publics selon les textes de lois nationaux transposant la Directive 93/42/CEE. [38]

Ces éléments soulignent l'importance d'une harmonisation à l'échelle Européenne pour l'enregistrement des dispositifs médicaux permettant ainsi une réelle libre circulation des dispositifs médicaux au sein de l'espace Européen. Nous allons donc poursuivre avec la situation selon ce nouveau Règlement.

Situation selon le Règlement (UE) 2017/745 :

Le nouveau Règlement prévoit la mise en place d'une base de données EUDAMED pour « European Database on Medical Devices » [1] qui devrait permettre une centralisation des activités d'enregistrement.

Elle devait être effective lors de l'entrée en application du Règlement le 26 mai 2021 cependant, la mise en œuvre de cette base de données a été retardée et n'est aujourd'hui que partiellement effective. L'utilisation de la base EUDAMED sera rendu obligatoire dès lors qu'elle sera pleinement opérationnelle. [1] Une utilisation obligatoire est donc planifiée pour fin 2027, cependant, les éléments disponibles à ce jour peuvent d'ores et déjà être utilisés sur une démarche volontaire des utilisateurs.

EUDAMED est composée d'une partie publique et d'une partie restreinte aux fabricants, aux organismes notifiés et aux autorités de santé. La base de données est composée de six modules interconnectés :

- L'enregistrement des acteurs
- L'identification unique des dispositifs (IUD) et l'enregistrement des dispositifs
- Les organismes notifiés et les certificats,
- Les investigations cliniques et les études de performance,
- La vigilance et la surveillance du marché après commercialisation.
- La surveillance du marché

On peut voir au travers de ces modules que la mise en place de cette base de données a des objectifs multiples.

Dans un premier temps, elle permettra de centraliser les informations à l'échelle Européenne en matière d'enregistrement afin d'avoir la traçabilité de l'ensemble des acteurs comme les fabricants ainsi que leurs organismes notifiés, de l'ensemble des dispositifs mis sur le marché par un fabricant grâce aux trois premiers modules.

Dans un second temps, elle permettra également plus de transparence au travers du module « investigations cliniques et études de performance » qui sera consultable publiquement et aura pour but de fournir les résultats des investigations cliniques réalisés pour tous les dispositifs enregistrés et disponibles sur le marché Européen.

Nous pouvons comparer ce module à la base de données Européenne sur les essais cliniques dans le domaine du médicament : « EudraCT ». Elle regroupe tous les essais cliniques qui ont été soumis à une

autorité nationale compétente depuis le 1er mai 2004. Elle permet au public de se renseigner sur les études cliniques réalisées ainsi que de consulter les études cliniques en cours. [39]

Et pour finir, EUDAMED permettra une harmonisation et une coordination Européenne de la surveillance du marché avec les modules « vigilance et surveillance marché » en regroupant et centralisant les informations en matière de sécurité et de performance une fois le dispositif sur le marché, favorisant ainsi la communication entre les différentes autorités nationales compétentes.

Certains modules sont déjà accessibles mais ne sont pas obligatoires. C'est de la volonté du fabricant de les compléter.

En effet, les modules suivants peuvent être renseignés :

- L'enregistrement de l'opérateur économique : Au sein de ce module, il faut renseigner le type d'opérateur économique (fabricant, mandataire ou importateur) ainsi que le nom, l'adresse et les coordonnées de l'opérateur économique. [1]
- L'enregistrement des dispositifs médicaux : Au sein de ce module, on retrouve les informations permettant entre autres d'identifier le dispositif médical comme l'identifiant unique (IUD-ID) de base du dispositif, la classe de risque,
- Les certificats émis par les Organismes Notifiés : Ce module est complété par l'organisme notifié et contient les informations suivantes : la dénomination et numéro de l'organisme notifié, le certificat de conformité établi (type, numéro, date d'expiration).

En conclusion, cette base de données est très intéressante en matière d'enregistrement et de surveillance marché puisque comme nous l'avons abordé précédemment, ces activités sont aujourd'hui réalisées dans chaque état de l'union Européenne et la plupart des autorités de santé nationales ont mis en place leur propre base de données d'enregistrement afin de s'assurer de la traçabilité des dispositifs et de la surveillance du marché.

Nous pouvons donc nous questionner si l'enregistrement et la surveillance marché des dispositifs médicaux au sein d'EUDAMED va constituer une harmonisation au niveau Européen permettant ainsi de substituer les enregistrements des dispositifs médicaux au sein des bases de données nationales ?

Il semble que tous les éléments sont réunis pour une gestion harmonisée à l'échelle Européenne. Cependant, il faudra attendre que la base de données EUDAMED soit opérationnelle, validée et obligatoire pour substituer les exigences nationales. La France joue le jeu puisqu'elle substitue dès aujourd'hui le double enregistrement pour les éléments qui sont déjà implémentés et disponible sur EUDAMED. Cette information est décrite dans les modalités de déclaration et de communications des

dispositifs médicaux [36] comme suit : « L'ANSM encourage les fabricants (hors fabricants de dispositifs médicaux sur mesure) à réaliser les enregistrements des dispositifs médicaux dans EUDAMED dans la mesure où elle considère que ceux-ci valent enregistrement auprès de l'ANSM au titre des dispositions nationales. L'Agence ne leur demandera pas d'effectuer un double enregistrement. Ces enregistrements permettent aux fabricants concernés de répondre à leurs obligations d'enregistrement des dispositifs médicaux et les exonèrent à ce titre d'un enregistrement au niveau national. ».

Cependant, certaines nations Européennes requièrent toujours un enregistrement national cela procurant certains avantages comme la protection des appels d'offres publics pour le marché intérieur, ou encore des frais d'enregistrement perçus par les autorités compétentes.

Par conséquent, la double obligation d'enregistrement représente une charge conséquente (réglementaire et financière) pour les fabricants étrangers et offre un avantage aux entreprises nationales pour les appels d'offres publics. Les arguments justifiant ces exigences additionnelles étant d'assurer la sécurité et la surveillance du marché au niveau nationale, il semble compliquer de les contredire tant que la totalité des modules ne seront pas harmonisés et opérationnels sur EUDAMED.

La situation actuelle est donc un entre deux avec d'une part des exigences accentuées au sein du Règlement (UE) 2017/745 mais sans permettre pour autant une application harmonisée en termes d'enregistrement et de surveillance à l'échelle Européenne avec des exigences nationales qui sont et resterons en vigueur tant que la base de données EUDAMED ne sera pas pleinement opérationnelle (la commission Européenne prévoyant une obligation d'utilisation pour fin 2027 [40]).

c. Les Etats-Unis et les voies réglementaires applicables

Aux Etats-Unis, il n'y a pas de distinction entre l'évaluation de la sécurité et de la performance du dispositif et son enregistrement.

Pour démontrer la conformité en termes de sécurité et de performance, le fabricant doit suivre une voie réglementaire établie en fonction du risque que représente le dispositif. Cette voie réglementaire décrit un certain nombre d'éléments qui doivent être soumis pour évaluation et approbation à la FDA.

L'approbation de la FDA matérialise ainsi la conformité envers les exigences réglementaires applicables, attestant ainsi de la performance et de la sécurité du dispositif et matérialise également l'autorisation de commercialiser le dispositif sur le sol Américain.

Les voies réglementaires sont basées par une approche par le risque. Elles sont donc étroitement liées à la classification du dispositif médical. Le code produit correspondant à la classification du dispositif donne également les exigences réglementaires et par conséquent la voie réglementaire qui est applicable.

On distingue les voies réglementaires suivantes :

- « 510 (k) exempt » : L'approbation de la FDA n'est pas nécessaire pour permettre la mise sur le marché. L'exemption de notification est applicable pour les dispositifs présentant un faible risque (la majorité des dispositifs de classe I et certains dispositifs de classe II). Le respect des contrôles généraux étant jugé suffisant, aucun élément additionnel n'est demandé pour démontrer la sécurité et la performance.
- « 510 (k) » : C'est la voie réglementaire la plus répandue aux Etats-Unis. Elle est requise pour la majeure partie des dispositifs de classe II. La voie traditionnelle repose sur la démonstration de conformité au regard de la sécurité et des performances basée sur l'équivalence avec un dispositif existant sur le marché et déjà enregistré selon un 510 (k). Le fabricant doit démontrer en comparant son dispositif à un dispositif déjà commercialisé, qu'il est substantiellement équivalent au dispositif déjà le marché démontrant ainsi qu'il est aussi sûr et efficace pour une même application clinique. Il existe également le 510(k) abrégé qui peut être utilisé lorsque le fabricant base sa conformité sur des normes reconnues par la FDA et le 510(k) spécial, quant à lui, qui est utilisé pour les dispositifs médicaux ayant un 510(k) existant et pour lesquels il y a un changement pendant la durée de vie du dispositif (modification de conception, d'application clinique etc...).
- « Pre Market Approval (PMA) » : L'approbation préalable à la mise sur le marché est obligatoire pour tous les dispositifs de classe III. Elle repose principalement sur une démonstration de la conformité en matière de sécurité et de performances basée sur des preuves cliniques.
- « De novo » : La voie réglementaire « De novo » est plus contraignante que la voie du 510 (k) mais moins lourde que le PMA. Elle est utilisée, s'il n'y pas de dispositif de classe de risque I ou II équivalent sur le marché et donc pas de 510 (k) existant pour le dispositif que l'on souhaite mettre sur le marché. Il s'agit donc de démontrer dans un premier temps que le dispositif est de classe I ou II et dans un second temps, que des contrôles généraux et spéciaux sont suffisants pour assurer la sécurité et la performance du dispositif.
- « Humanitarian Device Exemption (HDE) » Cette voie réglementaire est moins contraignante que le PMA et est utilisée pour encourager le développement de dispositifs pour traiter certaines maladies rares définit comme une pathologie touchante < 4'000 patients par ans. En effet, les exigences en termes de données cliniques et de preuve d'efficacité sont moins importantes en raison du faible nombre de patients atteints et de participants à l'étude. En appliquant la procédure PMA ; cela engendrerait un temps trop important au niveau des études cliniques.

Pour l'enregistrement le fabricant doit compiler l'ensemble des éléments permettant de répondre aux exigences réglementaires au sein d'un dossier. Des guides sont mis à disposition sur le site de la FDA pour compiler correctement l'ensemble des données nécessaires afin de réaliser les soumissions.

Une fois l'ensemble des éléments compilés, le fabricant soumet le dossier à la FDA pour examen. Après examen, la FDA donne ou non, son approbation.

La voie réglementaire la plus utilisée est le 510 (k). En 2022, la FDA a autorisé plus de 3'000 510(k) pour 23 procédures « De Novos » et 22 Approbation préalable à la mise sur le marché (PMA). [41], [42].

Afin de pouvoir comparer avec le modèle Européen, il est important d'avoir une vue globale des éléments à renseigner pour chacune de ces voies réglementaires. Pour ce faire, nous détaillerons les voies réglementaires les plus utilisées.

Le contenu du 510 (k) traditionnel doit présenter les éléments suivants :

- Un résumé contenant une description du dispositif médical, de ses caractéristiques et de son utilisation prévue.
- L'identification du demandeur et du dispositif : Elle consiste à renseigner les informations sur l'entreprise (nom, adresse etc...), le nom du dispositif, sa classification réglementaire etc...
- Description du dispositif : Cette partie adresse le mode de fonctionnement et les principes clés du dispositif, son utilisation prévue et les applications médicales qui en découlent, ses composants et ses matériaux.
- Démonstration de l'équivalence : C'est la partie principale du 510 (k). Elle consiste à la comparaison avec le dispositif de référence qui a été choisi et qui est déjà commercialisé et enregistré selon une procédure 510 (k). Une analyse doit donc permettre de démontrer que le dispositif est "substantiellement équivalent" au dispositif de référence. En d'autres termes, qu'il est aussi sûr et efficace pour une même utilisation clinique. Cette analyse peut être formulé selon un tableau comparatif qui identifie les similitudes et les différences dans de nombreux domaines. On peut citer les plus pertinents comme l'application clinique, les normes internationales respectées, la conception, la performance, les matériaux ainsi que la biocompatibilité et la stérilité si applicable.
- Performance du dispositif : Cette partie consiste à renseigner les résultats des tests de performance du dispositif.
- L'étiquetage du dispositif : Pour se conformer, il faut joindre une copie de l'étiquetage du produit, ainsi qu'une copie de l'instruction d'utilisation.

Le contenu de la voie « De Novo » doit présenter les éléments suivants :

- L'ensemble des données de validation et de vérification du dispositif permettant de démontrer la sécurité et la performance du dispositif (tests de biocompatibilité, stérilité etc...)
- Des données précliniques comme des tests de performance ainsi que des données cliniques pertinentes pour démontrer l'efficacité et la sécurité du dispositif.
- La description des bénéfices par rapport aux risques que représente le dispositif.

Les produits approuvés via la procédure De Novo peuvent servir de "predicate devices" pour d'autres produits similaires dans le cadre de la procédure 510(k).

Le contenu d'un PMA contient les éléments suivants :

- Les éléments administratifs comme ceux nécessaires pour la soumission d'un 510 (k) : résumé, identification etc...
- Des données Précliniques & cliniques : Les résultats des études précliniques, comme les tests de biocompatibilité, de toxicité etc... Les résultats des essais cliniques, s'ils sont nécessaires. L'étendue des données cliniques nécessite l'approbation de la FDA au regard du risque que représente le dispositif.
- La liste des normes utilisés et respectés (normes volontaires et normes reconnues par la FDA)
- La mise en place d'un plan de Surveillance Post-commercialisation : Un plan pour surveiller et signaler la sécurité et l'efficacité du dispositif une fois qu'il est sur le marché.
- Résumé de la littérature scientifique médicale : Un résumé des informations publiées concernant le dispositif médical et les dispositifs similaires et concurrents pour la même indication clinique.

La différence principale entre ces 3 voies réglementaires réside sur les données cliniques et précliniques qui sont nécessaires aux soumissions « De novo » et « PMA ». L'objectif étant d'apporter des preuves substantielles de la sécurité et de l'efficacité du dispositif. Cette partie est réalisée en étroite collaboration avec la FDA afin de s'assurer que les évidences apportées satisfassent les exigences réglementaires. Cependant pour la voie « 510k », cet élément est couvert par l'équivalence substantielle au sein du 510 (k). En effet, la preuve clinique est apportée par le dispositif de référence pour lequel l'équivalence a été démontrée et donc aucune donnée clinique additionnelle n'est nécessaire.

d. Comparaison des deux systèmes

La démonstration de la sécurité et de la performance des dispositifs médicaux au sein des deux systèmes présente les points communs suivants :

Les exigences réglementaires détaillées au sein du contenu des voies réglementaires « 510(k) », « de novo » et « PMA » sont similaires aux exigences demandées au sein du dossier technique malgré une

différence importante pour la voie 510 (k) puisqu'elle permet de démontrer la conformité aux exigences en matière de sécurité et de performance selon une démonstration d'équivalence. Cet élément n'est pas présent au sein du Règlement Européen ou du moins, il l'est, mais de façon très limitée pour l'utilisation des données cliniques qui peuvent être basé sur un dispositif équivalent. Les deux systèmes ont recours à l'utilisation de normes pour démontrer la conformité en matière de sécurité et de performance. Elles sont dites harmonisées au sein du Règlement pour l'Europe et « consensuellement reconnue » pour les Etats-Unis.

Parmi les normes reconnues de manière commune par les deux systèmes, nous pouvons citer la norme de gestion des risques ISO 14971 ou encore les normes IEC 60601 relatives à la sécurité électriques et électromagnétiques applicable majoritairement aux dispositifs électriques et électroniques.

Les normes internationales sont donc des outils clés permettant de compléter les exigences règlementaires. Elles ont l'avantage d'aborder des domaines spécifiques de manière plus détaillée que les réglementations ainsi que de pouvoir être adaptée plus rapidement que les réglementations permettant de répondre à l'évolution et aux avancées technologiques de manière plus appropriée.

Cependant, les approches au sein des deux systèmes présentent certaines différences avec un système Américain harmonisé avec une entité centrale, la FDA, responsable de l'évaluation de la conformité aux exigences règlementaire, l'approbation et l'enregistrement permettant la mise sur le marché en comparaison à un système Européen reposant sur plusieurs piliers avec d'une côté les organismes notifiés, responsable de la conformité du dossier technique, délivrant un certificat attestant de la conformité au regard de la norme ISO 13485 et du Règlement (UE) 2017/745 puis un enregistrement « formelle » au niveau nationale, sous la responsabilité des agences sanitaires. Cette différence peut questionner quant à la qualité de l'évaluation qui est réalisé par une seule entité aux Etats-Unis, spécialisé par code produit en comparaison à un grand nombre d'organismes notifiés pouvant présenter des disparités quant à leur interprétation du Règlement.

Les exigences règlementaires Européennes sont plus détaillées et la démonstration de conformité en matière de sécurité et de performances est réalisé par rapport aux exigences générales en matière de sécurité et de performances, peu importe la classification du dispositif médical.

La FDA, quant à elle, présente des voies règlementaires qui ont en l'avantage de définir des exigences règlementaires plus fines par une classification en code produit spécifique pour un type de dispositif médical, permettant certaines facilités d'enregistrement aux Etats-Unis en comparaison avec l'Europe.

Cette différence reste marquée pour les dispositifs de classe I & II car les deux systèmes présentent des pré requis très exigeants et similaires pour les dispositifs de classe III (présentant le risque le plus élevé).

Ces pré requis sont principalement basés sur des données cliniques permettant la démonstration des performances et de la sécurité du dispositif. Les évidences cliniques sont étroitement surveillées par la FDA d'une part et par l'Organisme Notifié d'autre part.

e. Cas pratique : Classification d'un dispositif et établissement de ses exigences réglementaires au sein des deux systèmes.

Pour illustrer ces différences réglementaires, nous pouvons prendre l'exemple d'un fabricant de dispositifs médicaux qui souhaite mettre sur le marché Européen & Américain une micro-scie réciproque permettant des applications cliniques de chirurgie général comme la découpe de l'os.

- Au regard de la classification Européenne, ce dispositif est de classe IIa selon la règle suivante : « Dispositifs thérapeutiques actifs destinés à administrer ou à échanger de l'énergie sont classés dans la classe IIa » [1]
- Au regard des Etats-Unis, ce dispositif peut appartenir à deux classes de risque différentes en fonction du code produit utilisée. Il existe en effet onze codes produits différents qui concernent une scie chirurgicale, en fonction du type de dispositif et de l'application clinique. La majorité des codes produits (10/11) attribuent une classe de risque 1 au dispositif tandis qu'un seul code produit (DZH) définit une classe de risque 2.

Product Code	Device	Regulation Number	Device Class
GFA	Blade, Saw, General & Plastic Surgery, Surgical	Surgical Instrument Motors And Accessori...	1
DWH	Blade, Saw, Surgical, Cardiovascular	Surgical Instrument Motors And Accessori...	1
HSD	Saw	Manual Surgical Instrument For General U...	1
DZH	Saw, Bone, Ac-Powered	Bone Cutting Instrument And Accessories	2
DWI	Saw, Electrically Powered	Surgical Instrument Motors And Accessori...	1
JZZ	Saw, Laryngeal	Ear, Nose, And Throat Manual Surgical In...	1
GDR	Saw, Manual And Accessories	Manual Surgical Instrument For General U...	1
KDC	Saw, Nasal	Ear, Nose, And Throat Manual Surgical In...	1
KFK	Saw, Pneumatically Powered	Surgical Instrument Motors And Accessori...	1
HAB	Saw, Powered, And Accessories	Surgical Instrument Motors And Accessori...	1
JWQ	Saw, Surgical, EnL(Electric Or Pneumatic)	Ear, Nose, And Throat Manual Surgical In...	1

Figure 10 : Code produit aux Etats-Unis correspondant au mot clé « scie chirurgical ». [43]

Les différences entre les codes produits s'expliquent par le type de dispositif et l'application clinique :

- Les codes HSO, GDR, JZZ, KBC définissant des instruments chirurgicaux manuel et les codes GFA, DWI, DZH, HAB définissant des instruments électriques.
- Le code DZH correspondant à une application clinique dentaire et le code GFA correspondant à une application en chirurgie plastique

Parmi ces codes produits, si l'on compare l'un des dix code produit correspondant à un dispositif de classe 1, on observe des différences significatives concernant l'approche des deux systèmes.

On peut prendre l'exemple du code GFA qui est défini comme suit :

Device	
Device	Stable, Skin, General & Plastic Surgery, Surgical
Regulation Description	Surgical instrument (with and without electrical features)
Regulation Medical Specialty	General & Plastic Surgery
Review Panel	General & Plastic Surgery
Product Code	GFA
Product Review	General Surgery Devices (2015A), General Surgery Devices (2015A)
Submission Type	510(k) Listing
Regulation Number	21 CFR 800
Device Class	1
Good Practice Life Cycle (GFLC)	1015 (Good Practice Based)
BPF-Exempt?	No
Summary Information Reporting	Device
<p>Note: FDA has exempted almost all class 1 devices (with the exception of surgical devices) from the premarket notification requirement, including those devices that were exempted by ACR regulation published in the Federal Register of December 7, 1994, and January 30, 1996. It is important to confirm the exempt status and any conditions that apply with 21 CFR Parts 800, 802, 803. Variations of these exemptions are covered under 21 CFR 800.6, which ACR refers to Part 802.802.</p> <p>If a manufacturer's device falls into a general category of exempt class 1 devices as defined in 21 CFR Parts 800, 802, 803, a premarket notification application and 510(k) number is not required before marketing the device in the U.S. However, these manufacturers are required to register their establishment. Please see the FDA's website for additional information.</p>	
Registered Device?	No
Life-Sustain Support Device?	No
Third Party Review	Not Third Party Eligible

Figure 11 : Description du code GFA. [44]

Au sein des deux systèmes, la documentation d'une approche qualité de la conception du développement et de la fabrication du dispositif est nécessaire puisque le dispositif doit être certifié selon la norme ISO 13485 pour l'Europe et être conforme aux BPF pour les Etats-Unis.

Cependant, on observe des différences aux niveaux de la démonstration en termes de sécurité et de performance. Le code GFA étant « 510(k) exempt », il ne nécessite pas de notification et donc pas d'approbation auprès de la FDA alors qu'en Europe, l'évaluation d'un dossier technique complet comportant la démonstration aux exigences générales en matière de sécurité et de performances est obligatoire.

Parmi les stratégies réglementaires envisageables pour les industriels l'une d'entre elle serait de commercialiser directement dans les deux territoires géographiques en construisant un dossier technique

pour l'Europe, et en justifiant soit qu'aucune donnée clinique n'est disponible pour ce type de dispositif soit de rédiger un rapport d'évaluation clinique se basant sur l'article 61.10 du Règlement (UE) 2017/745, statuant sur le fait que le dispositif ne présente pas de bénéfice clinique et que l'évaluation clinique est uniquement basée sur la validation des paramètres de performances et de sécurité. Il faudra cependant une validation de la stratégie, de l'argumentaire et de la documentation par l'organisme notifié.

Une autre stratégie serait de commercialiser le dispositif aux Etats-Unis qui nécessite des prérequis réglementaires plus faibles qu'en Europe, de récolter des données cliniques dans le cadre de la surveillance marché permettant de consolider la partie clinique du dossier technique et de répondre dans un second temps aux exigences réglementaires Européennes.

Il est à noter que cette stratégie permettant de répondre aux exigences réglementaires Européenne après une évaluation sur le marché Américain pourrait être ressentie comme un frein au regard de l'accès aux innovations pour l'Europe.

Partie III : La surveillance des dispositifs médicaux au sein de nos deux systèmes

Une fois que l'industriel s'est conformé aux prérequis réglementaires, que ces derniers ont été vérifiés et approuvés, et que l'enregistrement du dispositif médical à proprement parlé a été effectué, il reste à définir une partie conséquente du cadre réglementaire : La surveillance post commercialisation.

La surveillance marché des dispositifs médicaux est un processus clé ayant pour objectif de garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des dispositifs médicaux tout au long de leur cycle de vie.

Des obligations réglementaires de surveillance sont mis en place pour détecter les incidents et prendre les mesures correctives et préventives adéquates afin de préserver la sécurité des dispositifs. Cette surveillance repose sur la collecte, l'analyse et l'évaluation des retours du marché liées aux dispositifs médicaux. La collaboration entre les fabricants, les autorités de santé, les professionnels de santé et les utilisateurs est essentielle pour garantir le fonctionnement de cette surveillance.

I. Un socle de surveillance commun

Les deux systèmes ont également un socle commun pour la surveillance des dispositifs médicaux. En effet, les cadres réglementaires Européens et Américains prévoient des mesures permettant de surveiller les dispositifs médicaux sur le marché. Ces mesures sont proportionnelles au risque que représentent le dispositif. On distingue des exigences de bases applicables à tous les dispositifs médicaux et des exigences additionnelles pour les dispositifs médicaux présentant un risque plus élevé.

1. Obligations réglementaires Européennes

Le Règlement (UE) 2017/745 établit des exigences en termes de surveillance des dispositifs médicaux au sein du chapitre VII « Surveillance après commercialisation, vigilance et surveillance du marché ».

Tout d'abord, les fabricants doivent établir un système de surveillance après commercialisation permettant de : « collecter, d'enregistrer et d'analyser, d'une manière active et systématique, les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité d'un dispositif pendant toute sa durée de vie, de tirer les conclusions qui s'imposent et de définir et d'appliquer toute mesure préventive ou corrective et d'en assurer le suivi. » [1]

Cette exigence réglementaire fait également partie intégrante du système qualité d'une entreprise selon l'ISO 13485. En effet, le §8.2 « Surveillance et mesurage » [30] contient des éléments à mettre en place pour le retour des informations, le traitement des réclamations et le signalement aux autorités

règlementaires. C'est donc une obligation règlementaire qui incombe au fabricant et qui s'inscrit parfaitement dans l'amélioration continue du Système Management de la Qualité (SMQ).

En pratique, au sein des entreprises, la collecte des données est réalisée par les services en lien direct avec les clients ou les filiales, ce qui leur permet ainsi de recevoir l'information et de la traiter en la transmettant au service compétent. On observe donc par ce biais l'ensemble des retours qui seront ensuite enregistrés et catégorisés en incident ou incident sérieux nécessitant des actions règlementaires plus ou moins importantes en fonction du risque pour le patient.

L'analyse consiste quant à elle à mener une investigation afin de déterminer la cause racine qui est à l'origine de l'incident.

Cette analyse permet de conclure sur la mise d'actions correctives et préventives (CAPA).

Les actions correctives visent à éliminer la cause racine identifiée afin que l'incident ne se reproduise pas contrairement à la correction qui est mise en place immédiatement pour palier à l'incident et rétablir un état de conformité (éliminer le symptôme).

Les actions préventives visent à agir proactivement afin d'empêcher l'apparition d'une non-conformité. Par exemple, pour éviter des défauts de production, la mise en place de procédure et de formations adéquates sont des actions préventives.

Pour illustrer ces éléments, nous pouvons prendre l'exemple d'un patient atteint d'un cancer et souffrant de douleurs chroniques.

- Réaliser un traitement antidouleur consisterait en la correction puisqu'on élimine les symptômes.
- Localiser la tumeur représenterait l'investigation.
- Réaliser un traitement chirurgical ou thérapeutique serait une action corrective puisqu'elle aurait pour objectif d'éliminer la cause racine (la tumeur).
- Réaliser de la prévention permettant d'éviter l'apparition des cancers ou de les détecter le plus précocement possible consisterait en une action préventive.

Le Règlement encadre également la surveillance des dispositifs avec des exigences de documentation. Ces exigences sont basées sur l'obligation de mettre en place un processus systématique qui consiste en la planification de la collecte et de l'analyse de l'ensemble des éléments de la surveillance après commercialisation.

Pour les dispositifs présentant un risque plus élevé, un suivi clinique après commercialisation (SCAC) doit également être réalisé. Il consiste en la mise en place de la collecte proactive de données cliniques une fois le dispositif mis sur le marché. L'objectif du SCAC étant de confirmer la sécurité et la performance du dispositif tout au long de sa durée de vie par le biais de ces bénéfices cliniques. Les

résultats et la synthèse de cette collecte font également partie intégrante de la documentation technique et sont documentés au sein d'un « rapport d'évaluation SCAC ».

Les résultats et la synthèse de ce processus sont documentés au sein du dossier technique sous la forme :

- D'un « rapport de surveillance après commercialisation » pour les fabricants de dispositifs de classe I. Ce rapport synthétise et conclue sur l'ensemble des activités de surveillance après commercialisation.
- D'un « rapport périodique actualisé de sécurité » (PSUR) pour les fabricants de dispositifs de classe IIa, IIb, et III. Ce dernier comporte une estimation du volume des ventes, de la fréquence d'utilisation des dispositifs, les incidents graves et les actions préventives et correctives entreprises par le fabricant permettant de conclure sur le ratio bénéfice/risque. Il décrit également les principales constatations du suivi clinique après commercialisation (SCAC).

Le PSUR doit être réalisé et mis à jour « selon les besoins et au moins tous les 2 ans pour les fabricants de dispositifs de classe IIa ». Pour les fabricants de dispositifs de classe IIb & III, le PSUR doit être mis à jour au moins une fois par an.

En décembre 2022, la guidance MDCG 2022-21 [45] concernant la réalisation du rapport périodique actualisé de surveillance (PSUR) a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne. Elle présente des points d'harmonisation à l'échelle Européenne avec notamment la catégorisation des incidents graves selon des codes internationaux.

Il est à noter que ces différents rapports de surveillance devront être enregistrés dans la base EUDAMED au sein du module « Vigilance et surveillance du marché après commercialisation » une fois qu'elle sera opérationnelle.

Pour finir, le Règlement établit également des exigences concernant la notification des incidents graves et les mesures correctives de sécurité.

La définition d'un « incident grave » est donné par le point 65 des définitions du Règlement comme suit : « tout incident ayant entraîné directement ou indirectement, susceptible d'avoir entraîné ou susceptible d'entraîner :

- La mort d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne
- Une grave dégradation, temporaire ou permanente, de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou de toute autre personne
- Une menace grave pour la santé publique » [1]

Ces incidents doivent être notifiés aux autorités compétentes ainsi qu'à l'organisme notifié dans un certain délai à la suite de leur réception afin que ces dernières puissent analyser l'incident et prendre les dispositions et les mesures jugées nécessaires.

Afin de s'assurer de la mise en application des obligations que nous venons de détailler, une surveillance réglementaire est réalisée. Elle est assurée par l'organisme notifié via des contrôles annuels (audits de suivi annuel) qui sont effectués dans le cadre de la certification selon l'ISO 13485 ainsi que dans le cadre de l'évaluation de la documentation technique par rapport à la réglementation. De plus, un contrôle réalisé de manière inopiné doit être réalisé par l'organisme notifié au cours de son cycle d'évaluation.

La surveillance des dispositifs médicaux est également assurée par les autorités de santé des pays membres. Lors d'une suspicion de non-conformité ou d'un incident marché, une autorité de santé d'un état membre est missionnée par l'ensemble des états membres. Cette autorité coordonne les mesures de surveillance au sein de l'Europe et met en place les mesures jugées nécessaires. Elle peut être amenée à réaliser des contrôles chez les fabricants, évaluer la performance d'un dispositif, arrêter la commercialisation ou encore demander le rappel de produits défectueux présents sur le marché. La Commission Européenne a également un rôle à jouer dans le processus de surveillance puisqu'elle coordonne la communication et l'échange d'information entre les différentes parties prenantes en mettant en place des outils permettant de faciliter les échanges.

2. Outils mis en place

La mise en place d'un système de surveillance est donc dictée par les exigences réglementaires. Pour faciliter la mise en place de ce système de surveillance, et s'assurer d'une mise en application uniforme au sein de l'Europe, certains outils sont mis à disposition.

C'est notamment le cas du rapport de déclaration d'incident (MIR) qui est devenu obligatoire pour toute déclaration d'incidents et d'incidents graves depuis le 1er janvier 2020 et dont la dernière version en date (v7.2.1) a été publiée le 15 mai 2020. [38]

Ce formulaire est harmonisé à l'échelle Européenne puisqu'il est commun à l'ensemble des pays Européen pour signaler les incidents et incidents graves. Il s'organise sous forme de section et a pour objectif de renseigner un certain nombre d'information :

Les deux premières sections consistent en l'identification du fabricant et du dispositif médical impliqué dans l'incident.

Les deux sections suivantes concernent la nature de l'incident, l'impact sur le patient ainsi que les investigations réalisées par le fabricant et les incidents similaires déjà répertoriés. La complétion de

cette partie doit se faire en utilisant des codes spécifiques regroupés au sein de 7 annexes. Ces codes permettent de décrire l'évènement, l'impact patient ainsi que les investigations et la cause racine de l'évènement à la suite de l'investigation menée par le fabricant de manière harmonisée au niveau Européen.

Ces codes ont été établis par l'institut de régulation internationale des dispositifs médicaux « IMDRF ».



Figure 12 : Codes IMDRF permettant la classification d'un incident grave. [46]

Pour illustrer ces éléments théoriques, nous pouvons prendre l'exemple d'un incident concernant l'éjection du bouton poussoir d'un contre-angle de dentisterie générale pour lequel un rapport d'incident (MIR) a été documenté en utilisant la codification IMDRF. [46], [47]

L'éjection d'une partie du dispositif représente un danger potentiellement grave puisqu'il peut être absorbé par les voies respiratoires ou digestives, pouvant potentiellement entraîner des perforations au sein du tractus digestif après son ingestion ou encore bloquer les voies respiratoires à la suite de son inhalation. Il doit donc faire l'objet d'une déclaration d'incident grave.

Nous renseignons dans un premier temps l'identité du fabricant et les éléments propres au dispositif comme sa dénomination et sa classe de risque. La première partie du MIR consiste en la description de l'incident. Le code le plus approprié permettant de décrire le dysfonctionnement du dispositif médical est le code A05 qui concerne un problème mécanique et les sous codes A0501 précise le problème mécanique comme « le détachement du dispositif ou d'un composant du dispositif » [46]. La catégorisation est réalisée avec les informations du patient par le biais de la codification des signes cliniques et les symptômes au sein de l'annexe E ainsi que l'impact sur la santé décrite au sein de l'annexe F. L'annexe E décrit les différents tissus, organes et systèmes du corps humains ayant été impactés alors que l'annexe F décrit les conséquences de l'incident sur la santé.

Dans notre exemple, le code E24 – Autre, précisé par le sous code E2403 correspondant à une absence de signe clinique, pas de symptômes cliniques observable est le plus représentatif car dans notre exemple, nous dirons qu'il n'y a eu ni inhalation, ni ingestion, le dentiste étant parvenu à récupérer le composant dans la bouche du patient. Cependant, dans le cas où le bouton poussoir aurait été inhalé,

nous aurions été dans la codification correspondant au système respiratoire E07 précisé par le sous-code 0704 - Aspiration/Inhalation décrivant l'entrée de matériel étranger à travers la trachée et dans les voies respiratoires inférieures ou encore 0702 - Obstruction du passage d'air décrivant une obstruction du passage de l'air dans le tractus respiratoire dans le cas où le détachement d'une partie du dispositif serait venu obstruer les voies respiratoires supérieures.

Pour ce qui est de l'annexe F concernant l'impact sur la santé, le code F26 décrit de manière adéquate la situation puisqu'il souligne l'absence d'impact ou de conséquence sur la santé observée à la suite de l'ingestion.

Pour finir, la complétion des champs correspondant aux investigations réalisées par le fabricant et aux conclusions de ces dernières s'appuie sur les annexes B, C et D. Dans notre exemple, nous considérons que le dispositif en question a été retourné au fabricant à la suite de sa demande et que des tests sur le dispositif incriminé ont été réalisés afin de permettre de déterminer la cause racine du dysfonctionnement.

Les conclusions des investigations n'ont pas identifié de cause racine liée à la conception ou à la fabrication du dispositif mais ont mis en avant des conditions de retraitement plus importantes que celles recommandées liées à la situation de pandémie, ayant pu conduire à une perte des propriétés physiques de la colle permettant le maintien du bouton poussoir.

La complétion des parties relatives aux investigations au sein du rapport d'incident se fait donc comme suit : le code B01 décrit le type d'investigation mené comme étant des tests réalisés sur le dispositif en question. Les codes C17 et D07 des annexes C et D concluent que les investigations ont identifié un problème de maintenance. Ce dernier étant la cause de l'incident.

Une partie du MIR est également consacrée à l'historique, la distribution marché et nombre d'incidents similaires ces cinq dernières années.

Cet exemple nous a permis d'une part de comprendre le fonctionnement de la codification IMDRF mais il nous permet également de comprendre l'intérêt que peut représenter cette harmonisation permettant aux autorités de santé d'évaluer de manière harmonisée la nature de l'incident, sa conséquence sur le patient ainsi que la cause racine.

Un fois le rapport d'incident (MIR) complété, ce dernier est transmis aux autorités compétentes nationales du territoire concerné ainsi qu'à l'organisme notifié pour analyse.

Parmi les outils mis à disposition pour surveiller le marché, on distingue également les bases de données. Elles jouent un rôle essentiel dans la surveillance puisqu'elles permettent la collecte, le stockage et l'évaluation des rapports d'incidents, d'effets indésirables et de problèmes liés aux dispositifs médicaux ainsi que la communication entre les diverses parties prenantes.

Historiquement, en Europe, la surveillance des dispositifs médicaux était réalisée au niveau national. Les autorités de santé de chaque état membre étaient responsables de la surveillance des dispositifs médicaux sur leurs territoires. Il existe des bases de données nationales au sein de nombreux états membres comme en Allemagne où l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) propose une base de données publique « BfArM database » qui permet de consulter les incidents répertoriés en Allemagne.

Avec l'arrivée de la Directive 98/79/CE, et l'harmonisation d'un cadre réglementaire Européen, l'introduction d'une base de données Européenne pour la gestion des incidents graves ayant eu lieu dans l'espace Européen (EUDAMED) a été réalisée.

En effet, dans une décision du 19 avril 2010, la Commission Européenne a obligé tous les États membres de l'UE à utiliser la banque de données Européenne EUDAMED.

EUDAMED était initialement une base de données, qui permettait uniquement une communication des incidents graves entre les autorités de santé et la commission Européenne. Cette base de données n'est cependant pas consultable par le public.

Avec la mise en place du Règlement (UE) 2017/745, cette base de données a évolué avec pour objectif de devenir une base de données unique et centrale pour la surveillance des dispositifs médicaux dans l'ensemble de l'Union Européenne.

Pour se faire, la base de données regroupe désormais de nombreuses parties prenantes avec le fabricant et l'organisme notifié.

Deux « modules » au sein de cette base de données sont spécifiquement dédiés à la surveillance du marché. Ils ne sont à ce jour pas encore opérationnels mais devraient l'être d'ici fin 2024 (la commission Européenne prévoit cependant une obligation d'utilisation de l'ensemble des modules seulement pour fin 2027 [40]).

- La vigilance et la surveillance du marché après commercialisation.

Ce module permettra d'un part au fabricant de soumettre les rapports de surveillance après commercialisation comme le rapport périodique actualisé de surveillance mais également de reporter les incidents, les actions correctives de sécurité ainsi que les avis de sécurité.

EUDAMED aura donc le rôle de centraliser cette surveillance du marché au niveau Européen et transmettra aux autorités nationales les rapports de vigilance comme les rapports d'incidents (MIR), les actions correctives de sécurité ainsi que les avis de sécurité.

- La surveillance du marché

Ce module est conçu pour faciliter la coopération et la coordination entre les différents États membres de l'UE. Par exemple, les résultats de la surveillance du marché peuvent être échangés entre les autorités et les organismes notifiés. Les rapports au sein de ce module seront de nature public et pourront être consulté librement.

3. Obligations réglementaires Américaines

Aux Etats-Unis, la surveillance du marché est décrite dans la réglementation 21CFR.

Une partie de la surveillance marché est édictée par la réglementation et fait partie des contrôles généraux qui s'appliquent à l'ensemble des dispositifs médicaux.

La partie 803 du 21CFR : « Medical Device Reporting » (MDR) définit des obligations de notification. Selon le type d'opérateur économique, certaines obligations de notification leur incombent. Les fabricants ont l'obligation de reporter à la Food and Drug Administration (FDA) dès lors qu'ils apprennent qu'un de leur dispositif peut avoir causé ou avoir contribué à provoquer un décès ou une blessure grave.

Les fabricants doivent également informer la FDA lorsqu'ils apprennent que leur dispositif a mal fonctionné et qu'il est susceptible de provoquer ou de contribuer à provoquer un décès ou une blessure grave si le dysfonctionnement devait se reproduire. [24]

Il y a également les établissements de santé définit comme « établissement utilisateur de dispositifs » au sein du 21 CFR et qui regroupe entre autres les hôpitaux, les centres de chirurgie ambulatoire et les maisons de soins infirmiers. Ces derniers ont également l'obligation de reporter les dispositifs médicaux suspectés d'avoir contribuer au décès directement à la FDA ainsi qu'au fabricant ainsi que les blessures graves au fabricant ou à la FDA si le fabricant est inconnu.

Une blessure grave étant définie selon le 21 CFR comme suit :

« Par blessure grave, on entend une blessure ou une maladie qui :

- met en jeu le pronostic vital,
- entraîne une altération permanente d'une fonction corporelle ou une lésion permanente d'une structure corporelle, ou
- nécessite une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter une déficience permanente d'une fonction corporelle ou une lésion permanente d'une structure corporelle. Par permanent, on entend une altération ou un dommage irréversible d'une structure ou d'une fonction corporelle, à l'exclusion d'une altération ou d'un dommage insignifiant. » [24]

On distingue également des éléments de surveillance au sein des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). En effet, le §820.198 du 21 CFR, « Complaint files », décrit les éléments relatifs à la gestion des retours marché que le fabricant doit mettre en place.

Cette partie fait également partie des contrôles généraux et est applicable à tous les dispositifs médicaux. Même les dispositifs médicaux qui sont « GMP exempt » et donc en théorie exempt des BPF ont tout de même l'obligation de respecter le point 820.198. [48]

Ce point concerne l'obligation de mettre en place un système de gestion des retours marchés visant à recevoir, examiner et évaluer les réclamations et décrit les obligations suivantes :

- L'ensemble des réclamations doit être traité de manière uniforme et dans des délais appropriés
- Les réclamations orales doivent être documentées dès leur réception
- Les réclamations doivent être évaluées afin de déterminer si elles représentent ou non un incident devant être signalé à la FDA.
- Les réclamations doivent être évaluées pour déterminer la nécessité de réaliser une investigation.
- L'ensemble des réclamations ainsi que les investigations réalisées doivent être documentés. [24]

Des éléments additionnels de surveillance après commercialisation peuvent être nécessaires. Ils font partie des contrôles spéciaux. Ils sont applicables sur demande de la FDA.

La surveillance du marché aux Etats-Unis est assurée par la FDA. Elle est responsable de s'assurer que le fabricant respecte les obligations réglementaires que nous venons de définir. Pour se faire, des inspections sont réalisées selon une planification en fonction du risque que représente le dispositif médical pour les dispositifs de classe I et II. Pour les dispositifs présentant un risque élevé (classe III), la FDA réalise une inspection certifiante des BPF pendant la procédure d'approbation préalable à la mise sur le marché (PMA) et s'assure du respect des BPF avant la mise sur le marché du dispositif.

La responsabilité de la surveillance marché est également du ressort de la FDA qui dispose d'une autorité de police. Elle peut donc en fonction des retours marchés, effectuer des inspections plus rapidement et plus récurrentes que les inspections initialement planifiées. Elle a également la responsabilité de prendre les dispositions jugées nécessaires en cas d'incidents graves sur le sol Américain avec des mesures d'arrêt de commercialisation et de rappel dans les cas les plus sévères.

4. Les outils disponibles

Pour reporter les incidents graves à la FDA, et au même titre que pour le modèle Européen, des outils sont mis à disposition. Le formulaire « 3500A form » [49], [50], semblable au rapport d'incident (MIR) et utilisant également les codes IMRDF pour renseigner les différents champs est utilisé aux Etats-Unis pour signaler les incidents graves.

Ces formulaires sont complétés en renseignant les mêmes éléments que nous avons définis lors de l'exemple de la complétion du rapport d'incident (MIR) pour le modèle Européen.

Le formulaire est transmis à la FDA et est analysé par code produit.

Les Etats-Unis possèdent des bases de données de surveillance harmonisées à l'échelle Américaine. La base de données principale est : « Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE).

Le fonctionnement de cette base de données est basé sur le code produit que nous avons détaillé dans la partie classification. Ces bases de données regroupent l'ensemble des incidents et incidents graves survenus au cours des 10 dernières années pour l'ensemble des codes produits définis par la FDA. Elle est consultable publiquement et regroupe l'ensemble des incidents et incidents graves déclarés sur le sol Américain.

II. Comparaison des deux systèmes de surveillances :

Les deux systèmes ont des obligations de bases qui sont définies par leur cadre réglementaire respectif et qui sont applicables à l'ensemble des dispositifs médicaux.

Le fabricant doit s'assurer de la collecte, l'analyse et l'évaluation des retours marché ainsi que de notifier les incidents pouvant présenter un risque pour la santé du patient, de l'utilisateur ou pour la santé publique aux autorités de santé compétentes.

Ces éléments sont décrits au travers de la mise en place d'un système management de la qualité (SMQ) et au travers des exigences réglementaires.

Les deux systèmes mettent en place des contrôles pour s'assurer que les exigences sont respectées. Pour l'Europe, ces contrôles sont effectués dans le cadre de la certification du SMQ et de la documentation technique par l'organisme notifié pour les dispositifs présentant un risque modéré à élevé (IIa, IIb et III). De plus, une surveillance annuelle est également réalisée par l'organisme notifié tout au long du cycle de certification. En revanche, pour le modèle Américain, il n'y a pas de certification pour les dispositifs présentant une classe de risque intermédiaire (II) mais uniquement pour les dispositifs présentant un risque élevé (classe III). Leur approche est basée sur la mise en place d'inspections par la FDA après la mise sur le marché, en fonction du risque que représente le dispositif et en fonction des retours marchés observés.

Le modèle Américain a une approche basée sur une surveillance à postériori et en réaction à la suite des retours marché tandis que le système Européen demande plus de garanties en amont de la mise sur le marché. Cela se confirme au niveau des exigences réglementaires Européennes qui sont plus exhaustives avec la planification d'une surveillance systématique et proactive qui doit être mise en place par le fabricant. L'objectif étant de réévaluer le bénéfice et le risque du dispositif en permanence afin d'éviter ou d'anticiper un incident sur le marché et donc de travailler en amont.

Pour finir, la surveillance est harmonisée sur l'ensemble du territoire Américain et au sein de leurs 50 états avec des bases de données opérationnelles et publiques depuis maintenant plusieurs années. En Europe, le système est encore en cours de transition avec une gestion à la fois nationale et Européenne. Il présente beaucoup d'éléments d'harmonisation récents avec la mise en place du rapport de déclaration d'incident (MIR), obligatoire et commun à l'ensemble des états membres depuis 2020 ainsi que la mise en place de la base de données Européenne EUDAMED2 depuis 2010, et son évolution récente dans une version plus aboutie et plus complète que sa prédécesseuse depuis 2017, mais qui sera opérationnelle et obligatoire en 2027.

Cette différence d'harmonisation est d'une part historique avec la création très précoce de la FDA et de son rôle central dans la réglementation depuis des décennies en comparaison à un système Européen qui est harmonisé que depuis peu de temps au niveau des exigences réglementaires.

Les disparités de culture, de langue et de développement entre les différents états membres complexifient la mise en place d'un système harmonisé en Europe.

Malgré ces disparités, les approches et les objectifs de surveillance au sein des deux systèmes sont communs et aucune des études réalisées jusqu'à aujourd'hui ne démontrent une différence significative sur la sécurité des produits sur le marché au sein des deux systèmes.

Il serait cependant intéressant de réaliser un comparatif quelques années après que l'ensemble des outils Européens seront harmonisés et opérationnels afin de conclure sur l'impact de cette nouvelle réglementation par rapport à la sécurité des dispositifs médicaux en Europe en comparant au système Américain.

Conclusion

En conclusion, ces deux cadres réglementaires permettent de garantir des dispositifs médicaux sûrs et performants sur le marché Européen et Américain ainsi que dans grand nombre des territoires reconnaissant entièrement ou partiellement l'un ou l'autre.

Les deux systèmes ont une approche identique basée sur le risque que représente le dispositif pour le patient et l'utilisateur.

Les deux systèmes établissent une classification du dispositif médical sur laquelle sont établies des obligations réglementaires permettant d'assurer la qualité, la sécurité et la performance du dispositif.

On distingue au sein des deux systèmes, des obligations de bases principalement basés sur la qualité de la conception et de la fabrication pour l'ensemble des dispositifs médicaux, des dispositions allégées concernant la démonstration de conformité en matière de sécurité et de performances et concernant la mise en place des activités de surveillance pour les dispositifs médicaux présentant un faible risque, et à contrario, des exigences plus approfondies et étroitement surveillées pour les dispositifs présentant un risque élevé.

Au-delà d'une approche par le risque commune échelonnant les exigences réglementaires et d'un objectif commun de garantir la sécurité et la performance des dispositifs, les deux systèmes présentent néanmoins chacun leurs particularités. Ce sont des systèmes différents, chacun riche de leur propre culture et utilisant leurs propres outils ainsi que les avantages et inconvénients qui en découlent.

D'un côté le système Américain, doté d'une structure fédérale centralisée et uniforme depuis plus de cent ans au sein d'une confédération de 50 états.

De l'autre, un Règlement très récent, dans une Europe hétérogène composée de 27 états indépendants, ayant chacun leur propre gouvernement ainsi que leur propre degré d'indépendance et où l'on dénombre 24 langues officielles.

De ce fait, le modèle Américain est centralisé autour d'une seule et même autorité de santé, la FDA, qui est responsable de l'approbation et de la surveillance des dispositifs pour l'ensemble du territoire, offrant un cadre réglementaire plus uniforme et plus harmonisé.

En comparaison à un système Européen décentralisé, présentant notamment des responsabilités d'approbation délégués à des organes tierces que sont les organismes notifiés ainsi que des autorités réglementaires nationales.

En conséquence, le Règlement Européen est plus théorique et plus détaillé, pouvant apparaître comme plus contraignant mais restant tout de même soumis à une grande part d'interprétation en comparaison au système Américain présentant une approche plus pragmatique principalement basé sur une

classification déterminée pour chaque dispositif médical, ainsi que des voies réglementaires permettant plus de flexibilité.

Bibliographie

- [1] R. Ue and et du C. Parlement, “Règlement 2017-745,” vol. 2013, no. 2, 2017.
- [2] M. Europe, “The European Medical Technology in Figures.” Accessed: Jun. 26, 2023. [Online]. Available: <https://www.medtecheurope.org/datahub/market/#sources>
- [3] Journal Officiel des Communautés européennes, “Directive du conseil du 20 Juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs,” pp. 17–36, 1990.
- [4] Conseil des communautés européennes, “Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux,” *Journal officiel des Communautés européennes*, no. 3, 1993.
- [5] Wikipedia, “Marquage CE.” Accessed: Oct. 20, 2023. [Online]. Available: https://fr.wikipedia.org/wiki/Marquage_CE
- [6] M. Sivaliant, “Dispositifs médicaux en Union européenne,” Business France. Accessed: Nov. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.businessfrance.fr/dispositifs-medicaux-en-union-europeenne>
- [7] Europa.eu, “Directives de l’Union européenne.” Accessed: Jun. 07, 2023. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/european-union-directives.html#:~:text=à la différence du règlement,applicable dans chaque États membres. 14.05 12h49>
- [8] C. Vaugelade, “Le cadre réglementaire des dispositifs,” *Bull Acad Natl Med*, vol. 203, no. 5, pp. 257–263, 2019, doi: 10.1016/j.banm.2019.03.017.
- [9] Wikipedia, “Thalidomide.” Accessed: Oct. 20, 2023. [Online]. Available: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>
- [10] M. A. Martindale V, “The PIP scandal: an analysis of the process of quality control that failed to safeguard women from the health risks,” *J R Soc Med.*, 2013.
- [11] ANSM, “Implants mammaires PIP.” Accessed: Oct. 20, 2023. [Online]. Available: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/implants-mammaires-pip-pre-remplis-de-gel-de-silicone>
- [12] Wikipedia, “Pure Food and Drug Act.” Accessed: Oct. 20, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Pure_Food_and_Drug_Act
- [13] Wikipedia, “Élixir sulfanilamide.” Accessed: Oct. 23, 2023. [Online]. Available: https://fr.wikipedia.org/wiki/Élixir_sulfanilamide
- [14] Wikipedia, “Kefauver-Harris Amendment.” Accessed: Oct. 21, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Kefauver-Harris_Amendment
- [15] Wikipedia, “Food and Drug Administration.” Accessed: Jun. 27, 2023. [Online]. Available: https://fr.wikipedia.org/wiki/Food_and_Drug_Administration

- [16] e CFR.gov, “Code of Federal Regulation.” Accessed: Jun. 27, 2023. [Online]. Available: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I>
- [17] Wikipedia, “International standard.” Accessed: Oct. 25, 2023. [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/International_standard
- [18] Europa.eu, “En savoir plus sur l’IMDRF.” [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-dialogue-between-interested-parties/international-cooperation_fr#:~:text=Créé en octobre 2011%2C 1,réglementaires internationales dans ce domaine.
- [19] Europe.eu, “Notified Bodies Nando.” Accessed: Jun. 26, 2023. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34
- [20] European Commission, “Implementing regulation (EU) 2017/2185 on the list of codes and corresponding types of devices related to Notified bodies under MDR and IVDR,” *Official Journal of the European Union*, no. November, 2017.
- [21] MDCG, “MDCG 2019-14 Explanatory note on MDR codes Explanatory note on MDR codes,” *Medical Device Coordination Group*, pp. 1–23, 2019.
- [22] AFP, “Prothèses PIP : la justice confirme la responsabilité du certificateur TÜV,” *Le Point*. Accessed: Oct. 22, 2023. [Online]. Available: https://www.lepoint.fr/societe/protheses-pip-la-justice-confirme-la-responsabilite-du-certificateur-tuv-25-05-2023-2521694_23.php#11
- [23] Dutch authority VWS, “MDR Guide for Medical Device Software, version 1.0,” 2021, [Online]. Available: <https://fme.nl/mdr-guide-medical-device-software>
- [24] fda.gov, “CFR - Code of Federal Regulations Title 21.” Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=803.3>
- [25] fda.gov, “Overview of Device Regulation.” Accessed: Jun. 27, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/overview-device-regulation#qs>
- [26] fda.gov, “Regulatory controls.” Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/regulatory-controls>
- [27] fda, “Device Classification Panels,” fda.gov. Accessed: Nov. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/classify-your-medical-device/device-classification-panels>
- [28] fda, “Product classification,” fda.gov. Accessed: Nov. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpdc/classification.cfm?id=909>
- [29] FDA, “Product Classification (MKJ),” fda.gov. Accessed: Nov. 14, 2023. [Online]. Available: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpdc/classification.cfm?id=909>
- [30] A. Pour, S. Email, and C. A. Client, “Nf en iso 13485,” 2021.

- [31] Europa.eu, “Normes harmonisées.” Accessed: Oct. 09, 2023. [Online]. Available: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/harmonised-standards_fr
- [32] M. FRINGAN, “Réglementation associée aux dispositifs médicaux et mise en application pour la construction d ’ un système de management de la qualité adapté à leur développement Mélanie Fringan To cite this version : HAL Id : dumas-01532500,” 2017.
- [33] bsi, “Medical Device Single Audit Program.” Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.bsigroup.com/fr-FR/Dispositifs-Medicaux/Nos-services/Medical-Device-Single-Audit-Program-MDSAP/#:~:text=Le MDSAP est un moyen,%2C Japon et États-Unis>
- [34] fda.gov, “Medical Device Single Audit Program (MDSAP).” Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/cdrh-international-affairs/medical-device-single-audit-program-mdsap>
- [35] FDA, “Medical Devices; Quality System; Regulation Amendments,” *Fed Regist*, vol. 87, no. 36, 2022.
- [36] Ansm, “Modalités de déclarations et communications des dispositifs médicaux et des opérateurs,” pp. 1–10, 2022.
- [37] “Requirements for labelling, instructions for use and language,” Health and Youth Care Inspectorate, Ministry of Health, Welfare and Sport. Accessed: Nov. 14, 2023. [Online]. Available: <https://english.igj.nl/medical-technology/market-authorisation/requirements-labelling-instructions>
- [38] Andreas Schwab, “Conformité avec le droit communautaire de l’obligation d’enregistrement appliquée en Italie aux dispositifs médicaux portant le marquage CE,” europa.eu. Accessed: Nov. 14, 2023. [Online]. Available: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-6-2009-2284-ASW_FR.html
- [39] Europa.eu, “Eudra CT.” Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: <https://eudract.ema.europa.eu/>
- [40] European Commission, “EUDAMED Roadmap”.
- [41] fda.gov, “510 (k) clearances.” Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/device-approvals-denials-and-clearances/510k-clearances>
- [42] fda.gov, “Devices approved in 2022.” Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/pma-approvals/devices-approved-2022>
- [43] FDA, “Product Classification ‘Saw,’” fda.gov. Accessed: Nov. 14, 2023. [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpdc/classification.cfm?start_search=1&submission_type_id=&devicename=saw&productcode=&deviceclass=&thirdparty=&panel=®ulationnumber=&implant_flag=&life_sustain_support_flag=&summary_malfunction_repor

- [44] FDA, “Product Classification (GFA),” fda.gov. Accessed: Nov. 14, 2023. [Online]. Available: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm?id=5985>
- [45] Medical Device Coordination Group, “Mdcg 2022-21 Guidance on Periodic Safety Update Report (Psur) According To Regulation (Eu) 2017/745 (Mdr),” vol. 21, 2022.
- [46] IMDRF, “Terminologies for Categorized Adverse Event Reporting.” Accessed: Sep. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.imdrf.org/working-groups/adverse-event-terminology>
- [47] European Union Medical Devices Vigilance System, “Manufacturer Incident Report (MIR),” p. 13, 2020.
- [48] FDA, “Medical Device Exemptions 510(k) and GMP Requirements,” fda.gov. Accessed: Nov. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpcd/315.cfm>
- [49] FDA, “FDA-3500A_medwatch_Secured_11-03-2022.pdf.” p. 7, 2022.
- [50] fda.gov, “Medical Device Reporting (MDR): How to Report Medical Device Problems.” Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-safety/medical-device-reporting-mdr-how-report-medical-device-problems>



Sébastien REMY

DE L'ENREGISTREMENT A LA SURVEILLANCE SUR LE MARCHÉ DES DISPOSITIFS MEDICAUX. MODELE COMPARATIF ENTRE LES ETATS-UNIS ET L'EUROPE.

RÉSUMÉ

Les Etats-Unis et l'Europe ont deux cadres réglementaires distincts permettant d'encadrer les dispositifs médicaux :

- Le **Règlement (UE) 2017/745** s'appliquant aux dispositifs médicaux souhaitant être commercialisés dans les pays Européens
- Le **21CFR** s'appliquant aux dispositifs médicaux souhaitant être commercialisés dans les différents Etats des Etats-Unis d'Amérique.

Ces deux cadres réglementaires ont évolué depuis un certain nombre d'années se renforçant au travers des scandales sanitaires tout en se précisant et se modernisant pour mieux encadrer et suivre les innovations thérapeutiques et les évolutions du monde moderne.

Riches de leurs évolutions, ils partagent aujourd'hui une approche et un objectif commun :

- Une **approche par le risque** qui permet de définir les obligations nécessaires de l'enregistrement à la surveillance du dispositif une fois sur le marché.
- Des obligations réglementaires fondées sur un socle **qualité**, ayant pour objectif de démontrer et d'assurer **la sécurité et performance** des dispositifs.

Ces deux cadres réglementaires permettent de garantir des dispositifs médicaux sûrs et performants sur le marché Européen et Américain en proposant des exigences de bases communes pour tous les dispositifs et des exigences spécifiques, pour les dispositifs présentant un risque élevé.

Ils présentent néanmoins chacun leurs particularités ainsi que les avantages et inconvénients qui en découlent. D'un côté les Etats-Unis avec un système centralisé autour de la FDA en comparaison a un système Européen décentralisé avec des responsabilités partagées entre différents acteurs comme les organismes notifiés et les autorités nationales, encore en cours d'harmonisation.