

**THÈSE**  
**Pour le**  
**DIPLOME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Julie RABALLAND**

-----

**Présentée et soutenue publiquement le 9 novembre 2012**

<p><b>Recherches Biomédicales et Dispositifs Médicaux : Historique et Réglementation</b></p>
--

**Président :**

**Pr PINEAU Alain – Professeur de Toxicologie, Hygiène, Secourisme et Praticien Hospitalier, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Membres du Jury :**

**Pr BARD Jean-Marie – Professeur de Biochimie Générale et Appliquée et Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Mme DUNET Laure – Docteur en Pharmacie, Pharmacien Affaires Réglementaires aux Laboratoires URGO**

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 : HISTORIQUE DES ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>12</b>
<b>I. ORIGINE DE L'ETHIQUE ET DE L'EXPERIMENTATION</b> .....	<b>12</b>
A. ANTIQUITE (5000 AV J.C.) .....	12
B. CULTURE GRECO-ROMAINE.....	12
1. <i>Le Serment d'Hippocrate</i> .....	12
2. <i>Le contenu du Serment</i> .....	12
3. <i>Expérimentation [2]</i> .....	13
C. CLAUDE BERNARD : LE DEVELOPPEMENT DE LA MEDICINE EXPERIMENTALE.....	14
D. LES ESSAIS MODERNES.....	14
1. <i>Ingace-Philippe Sommelweis (1818 - 1865)</i> .....	14
2. <i>Archie Cochrane (1909 - 1988)</i> .....	15
<b>II. DEBUT D'UNE REGLEMENTATION : CIRCULAIRE WEIMAR (1931)</b> .....	<b>15</b>
<b>III. L'HORREUR DE L'EXPERIMENTATION NAZIE DEVOILEE PAR LE PROCES DE NUREMBERG</b> .....	<b>16</b>
A. EXPERIMENTATION NAZIE .....	16
B. PROCES DE NUREMBERG (1946 - 1947) .....	17
<b>IV. PREMIERS TEXTES DE L'APRES-GUERRE</b> .....	<b>17</b>
A. CODE DE NUREMBERG (1947).....	17
B. LA DECLARATION D'HELSINKI (1964).....	19
C. DECLARATION DE MANILLE (1981) .....	22
<b>V. SCANDALES ET PRISE DE CONSCIENCE DE FAIBLESSES DANS LE CONTROLE DES PRODUITS DE SANTE....</b>	<b>23</b>
A. AUX ETATS-UNIS .....	23
B. EN EUROPE.....	24
1. <i>Affaire du Stalino®</i> .....	24
2. <i>Affaire de la Thalidomide</i> .....	25
<b>VI. CONSEQUENCE DES SCANDALES AMERICAINS : RAPPORT BELMONT (1966)</b> .....	<b>26</b>
A. RESPECT DES PERSONNES.....	26
B. BIENFAISANCE .....	27
C. JUSTICE .....	27
D. APPLICATIONS .....	28
<b>VII. MISE EN PLACE D'UNE REGLEMENTATION AUX ETATS-UNIS ET EN EUROPE</b> .....	<b>29</b>
A. DEBUT DE LA REGLEMENTATION AMERICAINE.....	29
B. DEBUT DE LA REGLEMENTATION EUROPEENNE .....	30
C. GUIDELINES ICH.....	31
<b>PARTIE 2. REGLEMENTATION DU DISPOSITIF MEDICAL</b> .....	<b>36</b>

<b>I.</b>	<b>DIRECTIVES EUROPEENNES APPLICABLES.....</b>	<b>36</b>
A.	HISTORIQUE [33].....	36
B.	PRINCIPES DE LA NOUVELLE APPROCHE [34] .....	36
C.	LES DIRECTIVES .....	36
<b>II.</b>	<b>REQUIS GENERAUX .....</b>	<b>37</b>
<b>III.</b>	<b>DEFINITION OFFICIELLE SELON LA DIRECTIVE 93/42/CEE [36] .....</b>	<b>38</b>
<b>IV.</b>	<b>AUTRES DEFINITIONS [36].....</b>	<b>39</b>
<b>V.</b>	<b>UTILISATIONS DIVERSES.....</b>	<b>40</b>
<b>VI.</b>	<b>ACTEURS.....</b>	<b>43</b>
A.	FABRICANTS [33].....	43
B.	MANDATAIRE [33].....	43
C.	IMPORTATEUR [33].....	44
D.	SOUS-TRAITANTS ET FOURNISSEURS [33].....	44
E.	DISTRIBUTEURS [33] .....	44
F.	ORGANISMES NOTIFIÉS.....	45
G.	AUTORITÉS COMPÉTENTES .....	47
H.	COMMISSION EUROPÉENNE [33] .....	48
I.	UTILISATEURS [39].....	48
<b>VII.</b>	<b>CLASSIFICATION [36].....</b>	<b>49</b>
A.	LES CRITÈRES UTILISÉS POUR LA CLASSIFICATION [36] .....	49
B.	LES RÈGLES DE CLASSIFICATION.....	50
C.	APPLICATIONS .....	52
<b>VIII.</b>	<b>EXIGENCES ESSENTIELLES ET NOUVEAUTES DE LA DIRECTIVE 2007/47/CE.....</b>	<b>52</b>
A.	EXIGENCES GÉNÉRALES.....	53
B.	EXIGENCES RELATIVES À LA CONCEPTION ET À LA CONSTRUCTION .....	53
<b>IX.</b>	<b>EVALUATION DE LA CONFORMITE [35] [40] .....</b>	<b>57</b>
A.	POUR LES DISPOSITIFS FABRIQUÉS EN SÉRIE DE CLASSE I.....	57
B.	POUR LES DISPOSITIFS FABRIQUÉS EN SÉRIE DE LA CLASSE II A OU II B.....	58
C.	POUR LES DISPOSITIFS FABRIQUÉS EN SÉRIE DE LA CLASSE III.....	58
D.	RÉCAPITULATIF DES MODES D'ÉVALUATION DE LA CONFORMITÉ.....	58
E.	DÉFINITION DES MODES D'ÉVALUATION [36].....	60
<b>X.</b>	<b>MARQUAGE CE [33] .....</b>	<b>61</b>
A.	ORGANISME NOTIFIÉ.....	62
B.	MAINTIEN DU MARQUAGE CE [35] .....	63
<b>XI.</b>	<b>LA DOCUMENTATION TECHNIQUE .....</b>	<b>63</b>
A.	IDENTIFICATION ET DÉCLARATION D'ENGAGEMENT.....	64
B.	« CHECK LIST » DES EXIGENCES ESSENTIELLES.....	64
C.	Liste des normes applicables.....	64
D.	NOTICE D'UTILISATION ET PROJET D'ÉTIQUETAGE.....	64
E.	GESTION DES RISQUES [33] [35] .....	66
F.	DOSSIER DE FABRICATION .....	67
G.	ÉVALUATION CLINIQUE .....	68

1.	<i>Définition</i> .....	68
2.	<i>Produits concernés</i> .....	69
3.	<i>Organisation pratique</i> .....	69
4.	<i>Voie bibliographique</i> .....	70
5.	<i>Investigations cliniques</i> .....	71
H.	SUIVI POST-COMMERCIALISATION [41] [44] .....	71
I.	EVALUATION BIOLOGIQUE [45].....	73
<b>XII.</b>	<b>APRES LE MARQUAGE CE</b> .....	<b>74</b>
A.	MISE EN PLACE D'UN SYSTÈME DE MATÉRIOVIGILANCE.....	74
B.	DÉCLARATION PRÉALABLE DE MISE SUR LE MARCHÉ .....	76
C.	SURVEILLANCE DU MARCHÉ.....	78
D.	LE REMBOURSEMENT .....	79
1.	<i>Les différentes institutions</i> .....	79
2.	<i>Les différentes modalités de prise en charge</i> .....	81
3.	<i>L'évaluation médico-technique de la CNEDIMTS</i> .....	85
4.	<i>L'évaluation médico-économique du CEPS [50] [51]</i> .....	88
<b>XIII.</b>	<b>RECENTES AFFAIRES ET CONSEQUENCES SUR LA REGLEMENTATION DU DISPOSITIF MEDICAL</b> .....	<b>89</b>
A.	AFFAIRE DU MEDIATOR <sup>®</sup> ET SES CONSÉQUENCES.....	89
B.	AFFAIRE DES PROTHÈSES PIP ET SES CONSÉQUENCES .....	91
<b>PARTIE 3.</b>	<b>REGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR UN DISPOSITIF MEDICAL</b> .....	<b>93</b>
<b>I.</b>	<b>BASES RÉGLEMENTAIRES</b> .....	<b>93</b>
<b>II.</b>	<b>NORMES ET GUIDES EUROPÉENS</b> .....	<b>95</b>
<b>III.</b>	<b>LOI DE SANTE PUBLIQUE DU 9 AOUT 2004 [55] ET SON DECRET D'APPLICATION [56]</b> .....	<b>95</b>
A.	DÉFINITIONS .....	95
B.	COMMENT QUALIFIER UN ESSAI PORTANT SUR UN DISPOSITIF MÉDICAL .....	97
C.	RAPPEL DES PRINCIPALES MODIFICATIONS APPORTÉES PAR LA LOI DU 9 AOÛT 2004 ET LE DÉCRET D'APPLICATION À LA LOI HURIET-SÉRUSCLAT [57] [60] .....	98
<b>IV.</b>	<b>RECHERCHES BIOMÉDICALES</b> .....	<b>99</b>
A.	ACTEURS .....	99
1.	<i>Définitions</i> .....	99
2.	<i>Responsabilités du promoteur [58]</i> .....	101
3.	<i>Responsabilités de l'investigateur principal [58]</i> .....	103
B.	LIEUX DE RECHERCHES.....	104
1.	<i>Autorisation</i> .....	104
2.	<i>Information de l'établissement de santé où a lieu la recherche</i> .....	105
C.	PERSONNES SE PRÊTANT AUX RECHERCHES .....	106
1.	<i>Examen médical préalable</i> .....	106
2.	<i>Information aux personnes</i> .....	106
3.	<i>Consentement éclairé</i> .....	107
4.	<i>Personnes vulnérables</i> .....	108
5.	<i>Fichier national des personnes</i> .....	109
6.	<i>Indemnisation des conséquences dommageables et responsabilité du promoteur</i> .....	109
7.	<i>Indemnité de compensation</i> .....	110
8.	<i>Période d'exclusion</i> .....	110
D.	DISPOSITIF MÉDICAL À L'ÉTUDE .....	110

E.	DÉMARCHES PRÉALABLES AU COMMENCEMENT DE LA RECHERCHE .....	111
F.	DEMANDE D'AUTORISATION À L'ANSM .....	111
1.	Compétences de l'ANSM.....	111
2.	Contenu du dossier .....	111
3.	Délai d'évaluation [56] [61].....	113
G.	DEMANDE D'AVIS AU CPP [62] .....	114
1.	Organisation et compétences du CPP.....	114
2.	Contenu du dossier .....	115
3.	Délai d'évaluation.....	116
H.	DEMANDE D'AVIS AU CONSEIL DE L'ORDRE DES MÉDECINS .....	117
1.	Principe .....	117
2.	Soumission en pratique.....	117
3.	Délai d'évaluation.....	118
I.	SOUSSION À LA CNIL .....	118
J.	DÉMARRAGE DE L'ESSAI.....	118
K.	MODIFICATIONS DE L'ESSAI .....	118
1.	Définition .....	118
2.	Principes [61] [67].....	119
3.	Délais pour l'ANSM et le CPP .....	120
4.	Concernant le CNOM .....	120
L.	SYSTÈME DE VIGILANCE.....	121
1.	Définitions [58] .....	121
2.	Principe général [61] [68] .....	123
3.	Déclarations immédiates [70].....	124
4.	Déclaration retardées .....	126
M.	FIN DE LA RECHERCHE .....	128
1.	Suspension et arrêt anticipé de la recherche.....	128
2.	Fin de la recherche à son terme prévu.....	129
3.	Rapport final et communication des résultats [Art. R.1123-59 et R.1123-60 du CSP].....	129
4.	Répertoire des recherches biomédicales.....	130
N.	PRÉ-SOUSSION À L'ANSM POUR CERTAINES RECHERCHES [74] .....	130
<b>V.</b>	<b>RECHERCHES NON INTERVENTIONNELLES.....</b>	<b>130</b>
A.	PROTECTION DES DONNÉES À CARACTÈRE PERSONNEL .....	131
B.	DEMANDE D'AVIS AU CONSEIL DE L'ORDRE DES MÉDECINS .....	131
C.	VIGILANCE .....	131
<b>VI.</b>	<b>SOINS COURANTS .....</b>	<b>131</b>
A.	DEMANDE D'AVIS AU CPP .....	131
B.	EXAMEN DU DOSSIER .....	132
C.	PROTECTION DES DONNÉES À CARACTÈRE PERSONNEL .....	132
D.	DEMANDE D'AVIS AU CONSEIL DE L'ORDRE DES MÉDECINS .....	133
E.	VIGILANCE .....	133
<b>VII.</b>	<b>TRAITEMENT DES DONNÉES PERSONNELLES.....</b>	<b>133</b>
A.	CADRE RÉGLEMENTAIRE.....	133
B.	DÉFINITION.....	134
C.	PRINCIPE .....	134
1.	Le CCTIRS [77] [81].....	136
2.	La CNIL.....	137

3. Cas des recherches biomédicales.....	138
4. Cas des recherches non interventionnelles et des soins courants.....	138
<b>VIII. EVOLUTION DE LA LOI FRANÇAISE SUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE.....</b>	<b>138</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>141</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>142</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>149</b>

## REMERCIEMENTS

- A Monsieur le Professeur Alain PINEAU qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.
- A Monsieur le Professeur Jean-Marie BARD, directeur de cette thèse, pour m'avoir accompagnée et conseillée durant sa réalisation. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.
- A Madame Laure DUNET, amie et collègue de travail, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie sincèrement pour ton travail de relecture ainsi que tes précieux conseils.
- A mes parents et mes proches, pour leurs encouragements, leur écoute et leur soutien infailible durant toutes ces années... Je vous en remercie de tout mon cœur !

## LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	:	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AHWP	:	Asian Harmonization Working Party
ANSM	:	Agence nationale de sécurité du médicament
ARM	:	Accord de reconnaissance mutuelle
ASA	:	Amélioration du service attendu
ASR	:	Amélioration du service rendu
CCTIRS	:	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CDOM	:	Conseil départemental de l'ordre des médecins
CE	:	Conformité Européenne
CEPP	:	Commission d'évaluation des produits et prestations
CEPS	:	Comité économique des produits de santé
CNEDIMTS	:	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CNIL	:	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNOM	:	Conseil national de l'ordre des médecins
COMEDIMS	:	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
CPMP	:	Committee for Proprietary Medicinal Product
CSP	:	Code de la santé publique
DGCCRF	:	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DM	:	Dispositif médical
DMDIV	:	Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
DMIA	:	Dispositifs médicaux implantables actifs
EEE	:	Espace économique européen
EFPIA	:	European Federation of Pharmaceutical Industries Associations
EFTA	:	European Free Trade Association
EMA	:	European Agency for the Evaluation of Medicinal Product
EN	:	Norme Européenne
FDA	:	Food and Drug Administration
GHS	:	Groupes homogènes de séjours

GHTF	:	Global Harmonization Task Force
HAS	:	Haute Autorité de Santé
ICH	:	International Conference on Harmonization
IGAS	:	Inspection générale des affaires sociales
ISO	:	International Organization for Standardization
JOCE	:	Journal Officiel des Communautés Européennes
JPMA	:	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
LAHWP	:	Latin America Harmonization Working Party
LNE	:	Laboratoire National d'Essais
LPPR	:	Liste des Produits et Prestations Remboursables
MAUDE	:	Manufacturers And User Facility Device Experience
MEDDEV	:	MEDical DEvice
MEDLINE	:	National Library of Medicine's database of indexed journal citations and abstracts published in the United States
MHLW	:	Ministry of Health, Labour and Welfare
NF	:	Norme Française
NIHS	:	National Institute of Health Sciences
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PhRMA	:	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PMDA	:	Pharmaceuticals and Medical Device Agency
SA	:	Service attendu
SR	:	Service rendu
TIPS	:	Tarif interministériel des prestations sanitaires
UE	:	Union Européenne
UNCAM	:	Union nationale des caisses d'assurance maladie
US	:	United States

## LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Classification des dispositifs médicaux selon la Global Medical Device Nomenclature	41
<u>Tableau 2</u> : Classification des dispositifs médicaux	49
<u>Tableau 3</u> : Récapitulatif des modes d'évaluation de la conformité	59
<u>Tableau 4</u> : Exemples de symboles utilisés pour l'étiquetage	65
<u>Tableau 5</u> : Conditions pour le fabricant préalables à la mise sur le marché en fonction du type de DM concerné	77
<u>Tableau 6</u> : Qualification de la recherche en fonction du type de DM	97
<u>Tableau 7</u> : Qualification de la recherche en fonction de son objectif et du rôle du DM	98
<u>Tableau 8</u> : Bilan de l'ANSM sur les dossiers de recherches biomédicales	114
<u>Tableau 9</u> : Bilan de l'ANSM sur les dossiers de modifications de recherches biomédicales	120
<u>Tableau 10</u> : Délais de déclaration des EIG	125
<u>Tableau 11</u> : Délais de déclaration des autres données de sécurité	125
<u>Tableau 12</u> : Bilan de l'ANSM sur les EIG au cours des recherches biomédicales	126
<u>Tableau 13</u> : Procédure de traitement des données en fonction du type de recherche	135

## LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Chiffres clés de l'industrie des dispositifs médicaux des 4 zones géographiques étudiées	42
<u>Figure 2</u> : Logo CE	62
<u>Figure 3</u> : Répartition annuelles des communications faites à l'ANSM	77
<u>Figure 4</u> : Schéma représentatif des EI/EIG	122
<u>Figure 5</u> : Principe général du processus de vigilance au cours d'une recherche biomédicale	123

## INTRODUCTION

Qu'est-ce qu'un « Dispositif médical » ?

Ce n'est pas un médicament, ni un produit cosmétique et encore moins un complément alimentaire. Cette catégorie regroupe une multitude de produits utilisés à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle ou de traitement. Ces produits vont du lit médicalisé au simple pansement, du scanner aux seringues, défibrillateur, stent, prothèses internes et externes, implants, endoscopes, instruments chirurgicaux, perfuseurs, gants, dialyseurs, produits d'hygiène et de désinfection, bandes, IRM, échographes, etc.

Ce secteur, extrêmement riche par la grande diversité de ses produits et à fort potentiel d'innovation, est en pleine évolution. Mais cela en fait à la fois un secteur très complexe.

Le dispositif médical ne fut reconnu au sens législatif par les instances européennes que très tardivement comparativement au médicament. Cependant, cette reconnaissance « tardive » lui a fait bénéficier du recul d'expérience acquise sur le médicament.

Ainsi, de la même façon qu'avec le médicament, le dispositif médical doit être testé chez l'animal puis l'homme avant son utilisation, afin de prouver sa sécurité, ses performances et son efficacité.

Aujourd'hui, au travers d'événements très récents, l'environnement du dispositif médical est soumis à de grands bouleversements. Cependant, un cadre légal existe dans ce secteur pour lequel de nombreuses exigences doivent déjà être respectées.

L'objectif de cette thèse est de mieux connaître le secteur du dispositif médical et des essais cliniques en repartant des origines jusqu'à aujourd'hui. Ce travail permet ainsi d'avoir une vision détaillée de la réglementation actuelle relative au dispositif médical et aux recherches biomédicales qui s'y appliquent, à la veille de grands changements législatifs et réglementaires.

La première partie présente l'historique des essais cliniques, l'origine des expérimentations chez l'homme et les événements de l'histoire qui ont permis d'aboutir à une réglementation internationale, européenne et française des produits de santé.

La deuxième partie est dédiée à la réglementation européenne applicable au dispositif médical et appliquée en France.

Enfin, la troisième partie concerne la réglementation des recherches biomédicales portant sur un dispositif médical.

## **Partie 1 : Historique des essais cliniques**

### **I. Origine de l'éthique et de l'expérimentation**

#### **A. Antiquité (5000 av J.C.)**

L'expérimentation la plus ancienne remonte à 5000 ans avant Jésus Christ. Un crâne a été découvert appartenant à une personne de plus de cinquante ans ayant subi l'opération dite du « trou de trépan » ou encore trépanation, qui consiste à ouvrir le crâne pour le vider d'un hématome. La preuve de l'expérimentation a été apportée par la trace de cicatrisation relevée sur ce crâne [1].

#### **B. Culture Gréco-romaine**

Les sources de l'éthique médicale et infirmière en Occident remontent à la culture gréco-romaine [2]. Si l'on peut distinguer à l'origine l'histoire de deux peuples (grec et romain), celle-ci au fil des ans est devenue commune, constituant un seul terreau culturel. À l'origine liée surtout aux lieux de culte et aux rites plus ou moins magiques, la pratique de la médecine et des soins a progressivement acquis son autonomie, faisant précisément appel au travail de la raison (observation, analyse, expérimentation), mais limitée par des visions philosophiques essentialistes de la réalité et donc de la santé et de la maladie.

##### **1. Le Serment d'Hippocrate**

Un groupe se dégage autour de la figure d'Hippocrate, se distinguant par son souci de la rigueur scientifique et ses exigences éthiques. Parmi tous les écrits de la collection hippocratique, se distingue un texte solennel : le *Serment* d'Hippocrate qui aura dans l'avenir une importance majeure. [Annexe 1]

##### **2. Le contenu du Serment**

Très tôt, le texte s'est constitué et a été reproduit dans une forme à peu près définitive. Ce n'est que dans les époques postérieures que l'on en fera des adaptations religieuses ou laïques. Sans compter l'invocation des dieux et la courte conclusion, on peut diviser le texte en deux grandes parties : l'engagement corporatiste et le code d'éthique proprement dit.

La première précise les devoirs de l'élève médecin à l'égard de son maître et de la famille de ce dernier, ainsi que les obligations de l'élève médecin à transmettre à son tour la

connaissance médicale. Cette partie constitue une expression forte et déjà élaborée des sentiments et attitudes qui doivent inspirer les membres de la profession :

- Déférence envers les maîtres ;
- Bienveillance envers leur famille ;
- Solidarité entre les membres de la profession.

La seconde partie donne un certain nombre de règles éthiques étonnantes par leur précision, leur rigueur et leur nombre :

- Agir à l'avantage des patients (bienfaisance) ;
- Eviter tout mal et injustice (ne pas nuire) ;
- Refuser empoisonnement et avortement ;
- Ne pas pratiquer l'opération de la taille ;
- Eviter la séduction des patients et des membres de leur famille, y compris les esclaves ;
- Garder secrètes les informations sur la vie privée des patients (confidentialité).

Dans cet ensemble, l'interdit de l'opération de la taille surprend. L'opération, appelée aussi lithotomie, consistait à inciser la vessie pour en extraire la pierre. On ne sait trop quel était le sens de l'interdiction: confiner le médecin à sa propre expertise, renvoyer les opérations risquées à d'autres (barbier ou chirurgien-barbier) ou interdire toutes les chirurgies ? En dehors de cet élément, tous les préceptes concernent des règles proprement éthiques. On centre souvent le *Serment* sur la règle du *ne pas nuire* au point où celle-ci apparaît parfois comme prioritaire, sinon comme unique. En réalité, les exigences sont beaucoup plus larges : bienfaisance, bienveillance, respect de la vie, intégrité et pureté, discrétion et confidentialité, éventuellement collaboration avec les collègues.

### 3. Expérimentation [2]

A-t-on connu et pratiqué dans l'Antiquité l'expérimentation sur les humains et les animaux ? Hippocrate écrit : «Toute expérience est incertaine : les traitements qui ont réussi précédemment peuvent bien être inefficaces dans ce cas-ci.» Par contre, face à des cas désespérés, il est arrivé que des médicaments jamais utilisés aient été prescrits avec succès. Toutefois, les médecins de formation hippocratique craignent les généralisations. La maxime «ne pas nuire» les porte à adapter les traitements aux besoins particuliers et à la condition de leurs patients afin de les guérir. Chez les médecins de formation hippocratique, on peut affirmer qu'en général la recherche médicale consiste à observer le déroulement de la maladie et les effets du traitement, qu'il soit traditionnel ou innovateur. On reconnaît en général les bienfaits d'expériences directes sur les patients pour l'avancement des connaissances médicales. Galien va même jusqu'à suggérer de comparer les effets de plantes médicinales données parallèlement à une personne en pleine santé, à quelqu'un de légèrement malade et au patient très malade. Par contre, à d'autres occasions, il apporte des nuances. Il s'abstiendrait de tester certains remèdes lorsqu'il y en a d'autres dont les effets sont plus connus, car il pourrait mettre en danger la vie des malades. En bref, vu que l'État n'exerce

aucun contrôle sur l'expérimentation médicale, le médecin est laissé à sa conscience ou à la crainte d'être accusé de meurtre ou de perdre sa réputation. Préoccupés de préciser la pensée chrétienne sur les questions de leur temps, certains auteurs comme Tertullien et Augustin traitent sommairement de l'expérimentation. Soucieux de condamner toute activité susceptible de causer du mal à quiconque, ils en rejettent la pratique.

Les civilisations de l'Égypte ancienne et de la Grèce Antique nous ont laissé des témoignages et des ouvrages portant sur l'art de la médecine (connaissances anatomiques, potions, chirurgies, relation patient-médecin) [3]. En Occident, la copie de la médecine de l'Antiquité grecque de la grande médecine des Arabes au 10<sup>ème</sup> siècle (organisation des hôpitaux, asepsie, chirurgies, anatomie, etc.) reste la norme jusqu'au 19<sup>ème</sup> siècle. Mais, dès la Renaissance, les savants s'ouvrent à l'observation du corps humain mort puis progressivement vers l'observation systématique et enfin vers l'expérimentation avec Claude Bernard au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle qui marque un changement important dans l'histoire de la médecine.

### **C. Claude Bernard : le développement de la médecine expérimentale**

Claude Bernard, physiologiste français (1813 - 1878) fut le principal initiateur de la démarche expérimentale hypothético-déductive. Sa principale œuvre est l'« Introduction à l'étude de la médecine expérimentale » en 1865. [4]

« La méthode expérimentale, en tant que méthode scientifique, repose toute entière sur la *vérification expérimentale d'une hypothèse scientifique*. Cette vérification peut être obtenue tantôt à l'aide d'une nouvelle observation (science d'observation), tantôt à l'aide d'une expérience (science expérimentale). En méthode expérimentale, *l'hypothèse* est une idée scientifique qu'il s'agit de livrer à l'expérience. »

### **D. Les essais modernes**

Peu d'écrits existent sur les expérimentations pratiquées au 19<sup>ème</sup> et au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Nous citerons les expériences de deux médecins : Ignace-Philippe Semmelweis et Archie Cochrane.

#### **1. Ignace-Philippe Semmelweis (1818 - 1865)**

Ignace-Philippe Semmelweis, hongrois, est un médecin qui œuvra pour l'hygiène [5]. Il démontra l'utilité du lavage des mains après la dissection d'un cadavre, avant d'effectuer un accouchement. Il démontra également que le lavage des mains diminuait les cas de fièvre puerpérale chez les femmes après l'accouchement. Jusque là les médecins accoucheurs essayaient en vain de comprendre d'où venaient les fièvres puerpérales en faisant de nombreuses autopsies, pour éviter toutes ces morts injustes.

Semmelweis affirme que « *ce sont les doigts des étudiants, souillés au cours des récentes dissections, qui vont porter les fatales particules cadavériques dans les organes génitaux des femmes enceintes et surtout au niveau du col utérin* ». « *Désodoriser les mains, décide-t-il, tout le problème est là.* » [6]. Il fait laver les mains des étudiants en médecine au chlorure de chaux et la mortalité puerpérale devient presque nulle. Cette découverte, antérieure à l'ère pastoriennne, fit des vagues dans toute l'Europe, où elle fut rejetée par la plupart des scientifiques et médecins de l'époque.

C'est seulement après la mort de Semmelweis que fut élaborée la théorie des maladies microbiennes, et l'on voit maintenant en lui un pionnier des mesures d'antisepsie et de prévention des infections nosocomiales. [5]

## **2. Archie Cochrane (1909 - 1988)**

Archie Cochrane, médecin britannique né en 1909 fut fait prisonnier en Grèce en 1941 [5]. Au cours de sa longue captivité, il observa chez de nombreux soldats une forme de béri-béri, causé vraisemblablement par une carence liée aux mauvaises conditions alimentaires. Il eut alors l'idée de répartir ce groupe de prisonniers carencés en deux sous-groupes distincts et d'ajouter des « levures » dans la ration alimentaire de l'un des deux sous-groupes. L'évolution du sous-groupe traité fut favorable, et Archie Cochrane put bientôt généraliser la supplémentation à l'ensemble des prisonniers du camp.

Ce fut, écrivit-il dans un numéro du British Medical Journal en 1984, « son premier et le plus réussi de ses essais thérapeutiques ». Car Archie Cochrane, une fois la guerre terminée, compléta sa formation médicale pour orienter sa carrière vers l'épidémiologie clinique et la pharmacologie clinique, puis inspira la création de la Cochrane Collaboration, concrétisée par le gynécologue- obstétricien Ian Chalmers en 1993.

## **II. Début d'une réglementation : Circulaire Weimar (1931)**

Les Directives allemandes datent du 28 février 1931 (République de Weimar). [7]

Ces textes concernent les nouveaux traitements médicaux et les expérimentations sur l'homme ; il affirme le caractère indispensable du consentement informé du malade ou de son représentant juridique, sauf en cas d'urgence ou d'impossibilité. Les médecins devaient, lors de leur entrée en fonction, prendre l'engagement de respecter ces directives.

Des médecins tracent les premières directives sur les nouvelles thérapeutiques et sur les expérimentations sur l'homme [8]. Mais l'option politique des auteurs, proches du parti nazi, écarta ce code des pratiques médicales.

### III. L'horreur de l'expérimentation nazie dévoilée par le procès de Nuremberg

#### A. Expérimentation nazie

Au lendemain de la seconde guerre mondiale, la communauté internationale est bouleversée par la découverte des atrocités commises par les nazis dans les camps de concentration à Dachau, Auschwitz, Buchenwald, etc. [9]

C'est en 1942 que débutèrent à Dachau les sinistres expériences « médicales » sur des cobayes humains: ablation de muscles, castration et stérilisation, inoculation de maladies, création de plaies infectées, brûlures par application de phosphore, etc. [8]

Le docteur Mengele s'intéressait particulièrement aux jumeaux. Ses expériences comprenaient des tentatives pour changer la couleur des yeux en injectant divers produits directement dans l'œil et, dans au moins un cas, une tentative de création artificielle de « frères siamois » en reliant entre elles les veines de deux jumeaux. Cette opération fut un échec n'aboutissant qu'à infecter les mains des jumeaux concernés. Les sujets des expériences étaient quasiment toujours exécutés par la suite pour dissection, à condition qu'ils aient déjà survécu à l'expérience elle-même.

À Mauthausen, où il resta sept semaines, le docteur Aribert Heim se livre à des interventions sans anesthésie et à des expériences médicales pour lesquelles il utilise les détenus comme cobayes. Il réalise notamment des études comparatives sur des mélanges de poisons, mesurant chronomètre en main la rapidité d'injections létales qu'il effectue directement dans le cœur des prisonniers.

Sans anesthésie, le docteur Clauberg et ses sbires injectent d'importantes quantités de produits toxiques, notamment des acides, dans l'utérus de ses cobayes. Les effets du « traitement » sont affreux, ces femmes endurent les pires souffrances. Elles sont tziganes ou bien juives, toutes mères de familles et âgées de 20 à 40 ans. La douleur est parfois telle qu'elles décèdent à la suite d'arrêt cardiaque mais souvent les malheureuses finissent dans les chambres à gaz du camp.

Ces expériences étaient pratiquées sous la direction de l'Institut d'Hygiène des Waffen SS par des médecins nazis, avec la collaboration de la section de chimie pharmaceutique de l'IG Farben, des usines Behring et d'autres firmes [8]. Elles étaient aussi pratiquées à la demande de la Wehrmacht, de la Luftwaffe, de la Kriegsmarine. Les SS vendaient également des cobayes humains à des entreprises privées. Ces extraits de la correspondance échangée entre la firme Bayer et le commandant d'Auschwitz en fournissent une preuve incontestable:

*« Nous vous serions reconnaissants, Monsieur, de bien vouloir mettre à notre disposition un certain nombre de femmes en vue d'expériences que nous avons l'intention d'effectuer avec un nouveau narcotique... »*

*« Nous accusons réception de votre réponse. Le prix de 200 Marks pour une femme nous paraît néanmoins exagéré. Nous n'offrons pas plus de 170 Marks par tête. Si vous êtes d'accord, nous viendrons les chercher. Nous avons besoin de 150 femmes environ... »*

« Nous avons reçu l'envoi de 150 femmes. Bien qu'elles soient en état de dépérissement, nous considérons qu'elles conviennent. Nous vous informerons du cours des expériences... »  
« Les expériences sont faites. Toutes les personnes sont mortes. Nous nous adresserons prochainement à vous pour un nouvel envoi. » (Archives du procès de Nuremberg: NO 71 84)

Certaines expériences se proposaient de trouver, à l'intention de groupes sociaux ou ethniques, des méthodes d'extermination biologique. Des essais de stérilisation massive sont confirmés par une lettre adressée à Himmler par le professeur S.S. Karl Clauberg, le 7 juin 1943 :  
« La méthode inventée par moi pour stériliser, sans opération, l'organisme féminin, est pratiquement entièrement au point. Elle se pratique à l'aide d'une seule injection... le moment n'est pas éloigné où je pourrais dire : un médecin disposant d'une installation correspondante et d'une dizaine d'aides... pourra selon toute probabilité stériliser plusieurs centaines - sinon 1000 - femmes par jour... ».

## **B. Procès de Nuremberg (1946 - 1947)**

Le 9 décembre 1946, le procès des médecins s'ouvrit à Nuremberg. Premier des douze procès menés contre les criminels nazis [10].

Les puissances alliées décident que les chefs du régime nazi devront être jugés et que le tribunal représentera les principales puissances victorieuses : URSS, Etats-Unis, France et Royaume-Uni.

Quatre chefs d'accusation sont retenus contre les 23 accusés :

- intention commune et complot en vue de commettre les délits constituant les deuxième et troisième chefs d'accusation,
- crimes de guerre dans les prisons du Reich, sur des civils ou des militaires, et sans leur consentement,
- crimes contre l'humanité,
- appartenance à la SS après le 1er septembre 1939, en violation de l'article II de la Loi n° 10.

C'est à ce moment, en 1947, qu'est élaboré un ensemble de principes, le Code de Nuremberg, qui pose les bases de la bioéthique et de ce qui est tolérable en matière d'expérimentation sur l'homme.

## **IV. Premiers textes de l'après-guerre**

### **A. Code de Nuremberg (1947)**

Le Code de Nuremberg est un document qui établit une déontologie internationale sur l'expérimentation humaine et forme les bases de la bioéthique actuelle [10]. Il établit des

concepts éthiques et légaux destinés à encadrer toute expérimentation clinique menée sur l'homme.

Le code définit les « principes fondamentaux qui devraient être observés pour satisfaire aux concepts moraux, éthiques et légaux concernant, entre autres, les recherches menées sur des « sujets humains » et sont résumés en dix points. [11]

Les dix points établissent que :

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel.
2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.
3. les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.
4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.
5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
7. On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.
9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

L'apport principal du Code de Nuremberg est le suivant : la règle de base de l'expérimentation sur les sujets humains devient le consentement libre et éclairé du sujet.

Le Code de Nuremberg servira de prototype à de nombreux codes ultérieurs.

On doit également aux Procès de Nuremberg la création des Principes de Nuremberg qui furent formulés en 1950 par la Commission de droit internationale sur demande de l'assemblée générale de l'ONU [Annexe 2]. Au nombre de sept, ces principes rappellent un certain nombre de règles de droit international pénal et en particulier que chacun est responsable de ses actes et cela quelles que soient les circonstances.

Ce document donne la définition des crimes contre la paix, des crimes de guerre et des crimes contre l'humanité.

Aujourd'hui, les principes de Nuremberg sont ancrés dans le droit pénal international de nombreux pays.

La pratique médicale, clinique et fondamentale, a été profondément bouleversée depuis le Code de Nuremberg qui constitue aujourd'hui une référence incontournable en termes éthiques, civiques et politiques: il énonce des principes à repenser, à retravailler [8]. Le procès, le jugement et le code qui en fut tirés sont une contribution remarquable pour le droit international et une jurisprudence pour la Médecine. A tel point que, en son temps, l'Association médicale mondiale a adopté une version plus contemporaine du serment d'Hippocrate, dans laquelle les jeunes médecins expriment les vœux suivants:

*« Je ne permettrai pas que les considérations tirées de la race, de la religion, de la nationalité, du parti politique ou de la situation sociale de mon malade s'interposent entre lui-même et mon devoir. Je maintiendrai le plus grand respect de la vie humaine depuis le moment de sa conception. Même sous la menace, je n'utiliserai pas mes connaissances contrairement aux lois de l'humanité. »*

Ce code a donc influencé de façon explicite et déterminante les déclarations internationales sur l'expérimentation humaine qui ont suivi. Cette convergence entre l'éthique médicale et les Droits de l'Homme qui s'exprime au niveau international, se focalise sur la nécessité de protéger l'être humain des abus de pouvoir de l'État en s'assurant du même coup que celui-ci remplit ses obligations (protection, sécurité, assistance, en particulier les conditions qui assurent la santé). Ceci permet concrètement à des médecins et à leurs associations de s'opposer et de résister au nom des Droits de l'Homme à des pratiques abusives de la part d'États non démocratiques. Pour exemples, sont rédigés sous la responsabilité de l'Association Médicale Mondiale le serment de Genève en 1948 et le code international d'éthique médicale en 1949 (deux textes présentant une liste des devoirs et des engagements du médecin auquel il devra se soumettre en accédant à ce métier) ; et sous la responsabilité de l'Association Mondiale de Psychiatrie la Déclaration de Hawaï de 1977 par rapport à l'internement psychiatrique pour des motifs politiques.

Par la suite, la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme est établie en 1948.

## **B. La déclaration d'Helsinki (1964)**

La Déclaration d'Helsinki est considérée comme le texte de référence dans la recherche biomédicale. Elle fut adoptée en juin 1964 par l'Association Médicale Mondiale, et a fourni des recommandations aux médecins et aux participants dans la recherche biomédicale sur les sujets humains.

L'Association Médicale Mondiale fut fondée en 1947 comme une confédération indépendante d'associations professionnelles libres. Cette association a été créée dans le but d'assurer l'indépendance des médecins et d'atteindre les plus hautes normes en matière d'enseignement

médical, de science médicale, d'éthique médicale et de soins de santé pour tous les peuples du monde.

Les recommandations portent principalement sur les points suivants :

1. L'expérimentation doit avoir été préalablement réalisée en laboratoire et sur l'animal.
2. L'expérimentation doit faire l'objet d'un protocole expérimental à soumettre à un comité de lecture.
3. Les personnes qui effectuent la recherche doivent être qualifiées.
4. Le but visé doit être en rapport avec le risque encouru par le sujet.
5. Les risques et les avantages prévisibles pour le sujet doivent être évalués.
6. Le respect de l'intégrité et de la vie privée doit être garanti.
7. Les risques potentiels doivent être mesurés.
8. Le respect de l'exactitude des résultats en cas de publication doit être garanti.
9. Le sujet doit être informé avant sa participation à la recherche.
10. L'obtention du consentement éclairé du sujet est obligatoire.
11. L'obtention du consentement éclairé du sujet mineur auprès de son représentant légal est obligatoire.
12. La recherche doit répondre à un objectif acceptable sur le plan éthique.

Bien que cette déclaration soit sans valeur juridique, elle a eu un immense impact. Elle a défini les principes fondamentaux de toutes les législatives visant à protéger les personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

La déclaration d'Helsinki a été révisée plusieurs fois depuis 1964 : en 1975 à Tokyo (Japon), en 1983 à Venise (Italie), en 1989 à Hong-Kong, en 1996 à Somerset West (Afrique du Sud), en 2000 à Edimbourg (Ecosse). Des notes explicatives ont été ajoutées au paragraphe 29 en 2002 à Washington et au paragraphe 30 en 2004 à Tokyo. La version actuelle (2004) est la seule version officielle, toutes les versions antérieures ayant été remplacées.

A côté des principes généraux, la déclaration pose une distinction fondamentale entre la recherche thérapeutique donc le but est de soigner, et la recherche non thérapeutique (pure expérimentation scientifique) [12]. Cependant, le problème est qu'en les distinguant fondamentalement, la déclaration s'empêchait de formuler avec suffisamment de clarté des principes généraux visant à rendre acceptables les *actes* (communs à ces deux situations) de recherche sur l'homme. Cette distinction va disparaître lors de la sixième version en 2000. Les principes fondamentaux d'Helsinki version 6 sont applicables à toute forme de recherche médicale.

Un autre point de cette version 6 est l'insistance sur le « devoir du médecin dans la recherche médicale [qui] est de protéger la vie, la santé, l'intimité et la dignité des sujets humains », et tout particulièrement de ceux qui appartiennent à des populations « vulnérables ».

Un rappel est fait sur l'obligation de la recherche médicale, sans en nier les risques et les contraintes : « même les méthodes diagnostiques thérapeutiques et préventives les mieux

éprouvées doivent continuellement être remises en question par des recherches qui mettent à l'épreuve leur effectivité, leur efficacité, leur accessibilité et leur qualité ».

Cette déclaration renforce l'intérêt de l'utilisation du placebo et développe la nécessité de la qualité scientifique de la recherche avec à ce niveau l'intervention de comités indépendants qui se voient attribuer un droit de suivi sur la conduite des essais.

Un des changements fondamentaux à la déclaration est la clause 29 ajoutée en 2000 [13] [14]. Elle statue que les nouveaux traitements devront être testés par rapport au meilleur traitement actuel plutôt que par rapport au placebo. Les intentions sont claires :

- s'assurer que l'intérêt du patient, quelque soit son lieu d'habitation, est pleinement reconnu,
- prévenir l'exploitation des communautés vulnérables par le profit des laboratoires pharmaceutiques testant des médicaments pour le développement de leur marché mondial,
- s'assurer que les chercheurs appliquent les standards éthiques à leurs recherches.

Les essais avec témoins sous placebo pourront être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes:

- « Lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ; ou
- Lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables ».

Une autre modification importante à cette fois-ci concerné le paragraphe 30 ajoutée également en 2000, en réponse à de nouveaux défis éthiques découlant de la recherche sur le VIH (et le sida) réalisée dans des pays très pauvres [15]. Cette modification intègre qu'à la fin d'une étude clinique, les participants devraient bénéficier des « moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité ». Conformément à ce principe, les patients participant à une étude portant sur une nouvelle thérapie antirétrovirale, par exemple, seraient assurés qu'à la fin de l'étude, ils pourraient continuer à recevoir le médicament pendant la durée de leur maladie ou le reste de leurs jours. Avant les révisions de la déclaration en 2000, les participants aux études n'avaient pas cette garantie. Dans les pays riches, la quasi-universalité des soins de santé garantit en général l'accès continu aux interventions à l'étude. C'est rarement le cas dans le monde en développement. C'est pourquoi une déclaration claire était nécessaire pour obliger les chercheurs et leurs commanditaires à continuer de traiter les sujets à l'étude.

La note finale explicative ajoutée au paragraphe 30 est la suivante : « Par la présente, l'AMM réaffirme la nécessité d'identifier, lors de la planification d'une étude, l'accès post-étude pour les participants aux procédures prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques considérées comme bénéfiques par cette même étude ou un accès à d'autres soins appropriés. Les dispositions prises pour un tel accès ou pour d'autres soins doivent être décrites dans le protocole d'étude afin que le comité de révision éthique puisse étudier ces dispositions ».

D'autres révisions ont été apportées [13] :

La déclaration inclue les scientifiques en plus des médecins dans la recherche médicale, exprime son intérêt pour l'amélioration et la disponibilité des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, introduit la notion de « risque », reconnaît les besoins économiques et médicaux des populations défavorisées et vulnérables.

Il est mis en évidence le rôle du comité d'éthique qui doit être totalement indépendant (clause 13). La clause 15 précise que les études devront être menées par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent.

La Déclaration d'Helsinki, en 1964, due à l'Association Médicale Mondiale, qui a constitué la charte de la recherche médicale, a représenté déjà une certaine « chute » dans la réalité, avec l'aveu de la dépendance du patient par rapport au médecin qui, à sens unique, lui communique l'information et recueille son consentement [16]. La Déclaration a particulièrement insisté sur le consentement éclairé et certaines garanties de traitement et d'assurance.

Malgré les nombreux remaniements, le fond de la déclaration n'a pas changé et elle reflète toujours la préoccupation de la communauté internationale d'empêcher les expérimentations sauvages, irresponsables et scandaleuses.

### **C. Déclaration de Manille (1981)**

Suite à la déclaration d'Helsinki, des directives ont été édictées par l'Organisation mondiale de la santé et le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales à Manille en 1981. Ces directives internationales consacrées à la recherche biomédicale sur le sujet humain, sont destinées à permettre l'application des principes d'Helsinki de la 2<sup>ème</sup> révision de 1975 à Tokyo dans les pays en développement. Elles ont fait aussi l'objet d'une révision validée en octobre 2002. La déclaration suggère « comment ils [ces principes] peuvent être appliqués dans les conditions qui sont celles de nombreux pays en développement sur le plan technologique. » [17]

Le contenu de ces directives a été défini en fonction des besoins des pays en voie de développement et a tenu compte de l'avis de 60 pays en développement (à l'aide d'un questionnaire adressé aux administrations sanitaires nationales et facultés de médecine).

Cette déclaration préconise des mesures de protection pour certaines catégories de personnes vulnérables (enfants, femmes enceintes ou mères allaitantes, malades mentaux et déficients mentaux, autres groupes sociaux vulnérables, personnes non familiarisées avec les concepts et

techniques médicaux modernes) participant à la recherche biomédicale dont l'obtention du consentement éclairé est supposé utopique, ce qui nécessite le recours à un tiers : les comités d'éthique indépendants. Ces comités seront chargés de l'examen et de la révision des projets de recherche proposés. [18]

## **V. Scandales et prise de conscience de faiblesses dans le contrôle des produits de santé**

### **A. Aux Etats-Unis**

L'éthique de la recherche que l'on retrouve dans les pays industrialisés trouve son inspiration dans les choix retenus par les autorités politiques américaines au milieu des années soixante [19]. Cette éthique est née des scandales qui, aux Etats-Unis, éclaboussaient alors la recherche biomédicale.

Les débuts de l'éthique auraient pu être marqués par les suites de l'expérimentation nazie avec le procès de Nuremberg. Les Etats-Unis instituèrent un Tribunal américain qui devait juger les médecins nazis contre les crimes de guerre que le Tribunal militaire international n'avait pu juger. Cependant la communauté scientifique américaine ne se sentit nullement concernée par les normes morales édictées par les juges du Tribunal de Nuremberg.

L'euphorie de la victoire de la guerre et l'optimisme de l'époque ont maintenu les chercheurs américains dans une dynamique de développement, d'autant renforcée par la guerre froide qui s'installait rapidement entre l'U.R.S.S. et les Etats-Unis.

L'historien américain David Rothman résume la situation : [20]

*« Les chercheurs et les médecins américains ont apparemment trouvé que Nuremberg n'avait rien à voir avec leurs activités. On croyait, mais à tort, comme il est apparu par la suite, que les expériences cruelles, hors normes, avaient été conduites, non par des scientifiques et des médecins, mais par de sadiques fonctionnaires nazis, et que, par conséquent, les véritables chercheurs n'avaient rien à apprendre de cette expérience. » (Rothman, 1987) (Traduction de l'auteur).*

Vingt ans après Nuremberg, cette position sera contestée et un bouleversement total viendra marquer l'approche américaine face aux normes en recherche.

Dans les années soixante, l'opinion publique américaine prend connaissance de nombreuses recherches avec colère. Ces révélations montrent que le code n'est pas respecté par les chercheurs américains.

Henry Beecher, anesthésiste et professeur à la faculté de médecine de l'Université de Harvard alerte au travers de sa publication en 1966 dans le *New England Journal of Medicine* un article intitulé *Ethics and Medical Research*. [21]

Vingt-deux expériences, qualifiées de non-éthique, sont décrites dans son article :

- injecter des cellules cancéreuses vivantes à des personnes âgées et séniles placées en institution pour éprouver leur résistance immunologique au cancer,
- priver de pénicilline les syphilitiques d'un groupe témoin participant à une étude de très longue durée sur les effets d'autres médicaments (de fait, vingt-cinq d'entre eux furent atteints de fièvre rhumatoïde),
- injecter le virus de l'hépatite B à de jeunes résidents d'une institution psychiatrique de l'État de New York pour voir comment se développe la maladie et ainsi créer un vaccin (ces jeunes, disait-on, l'attraperaient de toute façon), etc.

Non sans danger pour les personnes concernées, ces expérimentations ne leur apportaient aucun bénéfice et le consentement n'est pas pris en compte.

Les révélations de Beecher n'étaient qu'un aperçu de la réalité. Cet article a largement influencé l'évolution de la bioéthique et des règles appliquées par les chercheurs. [22]

En 1970 éclate l'affaire de la Tuskegee Syphilis Study qui, débutée en 1932, étudiait l'évolution de la maladie dans un groupe de 400 noirs d'Alabama. Ces personnes ne connaissaient pas la nature ni le nom de la maladie. Ils ne recevaient aucun traitement alors même que les antibiotiques étaient découverts et reconnus efficaces. Cette « expérience » a duré 40 ans !

Suite à ces scandales, fut créé un comité local : l'Institutional Review Board (IRB) chargé d'évaluer les projets de recherche des scientifiques d'une institution en se concentrant sur la qualité éthique et scientifique des protocoles de recherche. Ainsi, sera mise en place une standardisation des règles méthodologiques de la recherche. [23]

Puis le Congrès américain, manifestant de l'intérêt pour l'éthique, met en place une Commission nationale pour la protection des sujets humains en recherche biomédicale en 1973 : *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*. Cette commission a eu un retentissement considérable. Elle s'intéressa à des questions comme le droit à l'information, à la recherche sur les enfants, les prisonniers, les handicapés mentaux, les fœtus. Elle publiera le rapport Belmont en 1978 que nous traiterons un peu plus bas.

## **B. En Europe**

### **1. Affaire du Stalinon®**

Au cours des années 1950, la France connaît des accidents graves, avec le Stalinon®, produit composé de sel d'étain et de vitamine F destiné à soigner les furonculoses résistantes aux antibiotiques. [24]

En 1954, plusieurs personnes traitées avec le Stalidon sont atteintes de lésions inexplicables au cerveau, perdent leur acuité visuelle, souffrent de troubles urinaires et plongent dans le coma pour en mourir. On aura constaté 102 décès et plus de 100 personnes resteront infirmes.

## 2. Affaire de la Thalidomide

La thalidomide est synthétisée en 1954 par les laboratoires suisses Ciba. Après des études, son développement a été arrêté par manque d'effets pharmacologiques. Le laboratoire allemand Grünenthal reprend son développement et le commercialise à partir de 1956 en tant que sédatif en Allemagne puis dans 46 pays dont la plupart européens. Il est largement prescrit comme sédatif et contre les nausées et vomissements de femmes enceintes. D'après ce que le laboratoire prétend, ce produit est non toxique et dénué d'effets indésirables. [25]

Les années suivantes, une dramatique augmentation de naissances de bébés avec diverses malformations a été observée : surdité, c civit , malformation des organes internes, phocomélie (sévère malformation des membres). L'alerte a  t e donnée en 1961, quatre années après sa commercialisation relative au lien existant entre la prise de la thalidomide et l'apparition de ces malformations. Le pire est que ces malformations ont touché des milliers d'enfants dans les 46 pays. Il n'y a pas eu de recensement des enfants touchés mais il y a eu approximativement 5000 survivants de la thalidomide. Malheureusement, on estime à 40 % de décès avant la première année de vie. [26]

En plus de l'effet tératogène sur le f etus, le produit a causé chez l'adulte des névrites périphériques, une paralysie douloureuse des mains et des pieds souvent irréversible. [27]

Les effets sur le f etus n'ont jamais  t e établis car il n'y a pas eu d'études faites sur les animaux femelles enceintes.

En 1962, le produit a  t e retiré du marché et des études épidémiologiques ont confirmé la responsabilité de la Thalidomide dans la survenue de phocomélie.

Ces drames ont eu d'importantes répercussions sur la législation pharmaceutique.

Cela a mis en cause et en évidence la faiblesse de la réglementation en vigueur à l'époque. Par la suite, des procédures de mise sur le marché des médicaments ont été renforcées et désormais, des données d'innocuité du produit chez l'animal et les résultats d'essais cliniques chez l'homme devront être fournies aux Autorités Compétentes. De plus, un cadre de responsabilité légale est mis en place en cas de lésions provoquées par les substances médicamenteuse.

[<http://www.arte.tv/fr/connaissance-decouverte/Thalidomide/974422,CmC=977224.html>]

## **VI. Conséquence des scandales américains : Rapport Belmont (1966)**

Le Rapport Belmont (avril 1979) est le fruit du travail de la Commission Nationale (USA) pour la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et behavioriste. [28] [29]

Cette commission, créée en 1974, identifie trois principes pertinents dans toute recherche sur l'homme :

1. Distinguer recherche biomédicale et comportementale d'une part, et administration d'une thérapie acceptée d'autre part : la « pratique » désigne les interventions faites dans le but d'augmenter le bien-être du patient et la « recherche » concerne la validation d'une hypothèse, l'établissement de conclusions et donc le développement des connaissances. Cependant, pratique et recherche peuvent être conduites ensemble lorsque le terme « recherche » désigne plus spécifiquement l'évaluation de la sécurité ou de l'efficacité d'un traitement ;
2. Se référer toujours au respect des personnes, à la bienfaisance et à la justice ;
3. Préciser les modalités d'application de ces principes, à savoir le consentement éclairé, l'évaluation des risques et bénéfices, et la sélection des sujets.

Le rapport Belmont tente de résumer les principes éthiques fondamentaux identifiés par la Commission. L'objectif est de fournir une structure analytique ayant pour but de guider la résolution de problèmes éthiques résultant de la recherche faisant appel à la participation de sujets humains.

Le rapport Belmont identifie 3 principes éthiques : le respect des personnes, la bienfaisance et la justice.

### **A. Respect des personnes**

Le respect de la personne regroupe au moins deux convictions éthiques : premièrement, les personnes doivent être traitées comme des agents autonomes ; deuxièmement, les personnes avec une autonomie diminuée ont droit à une protection.

Le principe du respect de la personne se divise donc en deux exigences morales distinctes : l'exigence de reconnaître l'autonomie et l'exigence de protéger ceux qui ont une autonomie diminuée. Une personne autonome est capable de délibérer sur ses objectifs personnels et d'agir dans le sens de la délibération. Toutefois, les êtres humains ne sont pas tous capables d'autodétermination. Certaines catégories de populations ont besoin d'une protection supplémentaire en raison de leur vulnérabilité : les fœtus humains vivants, les enfants, les malades mentaux, les prisonniers et les personnes gravement malades.

Dans la majorité des cas de recherche incluant la participation de sujets humains, le respect de la personne exige que celle-ci participe de son plein gré à la recherche et dispose des informations appropriées.

## **B. Bienfaisance**

Les personnes sont traitées avec éthique si leurs décisions sont respectées et si elles sont protégées contre les dommages éventuels, et si des efforts sont faits pour assurer leur bien-être. Ce type de traitement entre dans le cadre du principe de la bienfaisance.

Deux règles générales ont été formulées en tant qu'expressions complémentaires des actes bienfaisants dans ce sens : ne faites pas de tort ; maximisez les avantages et minimisez les dommages possibles.

La maxime d'Hippocrate « Ne faites pas de tort » est depuis longtemps un principe fondamental de l'éthique médicale. Claude Bernard l'a étendue au domaine de la recherche, spécifiant que l'on ne doit pas blesser une personne, quels que soient les avantages que cela pourrait apporter à autrui. Cependant, même éviter le dommage exige que l'on sache ce qui est malfaisant, et lors du processus nécessaire à l'obtention de cette information, des personnes peuvent se trouver exposées à un risque malfaisant.

Le serment d'Hippocrate exige par ailleurs que les médecins fassent du bien à leurs patients « selon leur meilleur jugement ». Apprendre ce qui en fait est bénéfique peut exposer les personnes à un risque. Le problème posé par ces impératifs est de décider quand la poursuite de certains avantages se justifie en dépit des risques encourus, et quand il faut renoncer à ces avantages en raison des risques.

## **C. Justice**

Qui doit recueillir les avantages de la recherche et qui doit en porter le fardeau ? C'est une question de justice, au sens de la « distribution équitable » ou encore de « qui le mérite ». Il y a injustice lorsqu'une personne se voit refuser certains avantages auxquels elle a droit sans une bonne raison, ou lorsque qu'un fardeau est imposé excessivement.

Traiter les gens égaux de manière égale est une autre façon de concevoir le principe de la justice.

Depuis longtemps, les questions de justice sont liées aux pratiques sociales comme l'impôt ou la représentation sociale. Il n'y a pas si longtemps, on n'associait généralement pas ces questions à la recherche scientifique. Et pourtant, elles se profilaient déjà, lors des premières réflexions sur l'éthique de la recherche faisant appel à la participation de sujets humains. Ainsi l'exploitation de prisonniers involontaires pour en faire des sujets de recherche dans les camps de concentration nazis a été condamnée au titre d'une injustice particulièrement désordonnée.

Aux Etats-Unis, dans les années 40, l'étude de Tuskegee sur la syphilis s'est servie d'hommes de race noire en milieu rural défavorisé pour observer le déroulement de la maladie en l'absence de traitement, alors qu'elle n'était en aucun cas limitée à ce segment de la

population. Ces sujets ont été privés d'un traitement prouvé efficace pour ne pas interrompre le projet, longtemps après que ce traitement soit devenu disponible sur une large échelle.

D'après ces exemples historiques, on peut voir comment les conceptions de la justice s'appliquent à la recherche faisant appel à la participation de sujets humains.

Par exemple, il est nécessaire d'examiner minutieusement la sélection des sujets de recherche afin de déterminer si certaines catégories (comme les patients bénéficiant de l'aide sociale, les minorités représentant certaines races ou des groupes particuliers, ou les personnes enfermées dans des institutions) sont systématiquement sélectionnées, simplement parce qu'elles sont facilement disponibles, que leur position est compromise, ou parce qu'elles peuvent être manipulées, plutôt que pour des raisons directement liées au problème étudié.

Enfin, lorsque la recherche financée par des fonds publics conduit à la mise au point de dispositifs et de procédures thérapeutiques, la justice exige que les avantages ne reviennent pas seulement à ceux qui peuvent se les offrir et que ce type de recherche n'entraîne pas la participation excessive de groupes ayant peu de chance de bénéficier des applications conséquentes de la recherche.

## **D. Applications**

Les applications des principes généraux visant le déroulement de la recherche aboutissent à prendre en compte les exigences suivantes :

- Un consentement fondé sur l'information :  
Le processus de consentement peut s'analyser à l'aide de trois éléments : l'information dans le but de s'assurer que les sujets reçoivent suffisamment d'informations ; la compréhension (obligation de vérifier si le sujet a bien compris l'information concernant les risques), et le caractère volontaire,
- Une évaluation des risques et des avantages permettant de recueillir des informations systématiques et complètes sur la recherche proposée afin de voir si elle est correctement conçue et de déterminer si les risques qu'elle représente pour le sujet se justifient,
- La sélection des sujets participant à la recherche :  
Les chercheurs doivent faire preuve d'équité : ils ne doivent donc pas se contenter d'offrir les avantages potentiels de la recherche à quelques patients seulement qui sont dans leurs bonnes grâces, ni choisir des personnes « indésirables » pour la recherche comportant des risques. Les personnes dites vulnérables (enfants, malades mentaux, handicapés, populations minoritaires, défavorisés sur le plan économique, ...) doivent être protégés contre le danger de participer à la recherche uniquement parce que cela s'avère commode d'un point de vue administratif ou parce

qu'il est facile de les manipuler en raison de leur maladie ou de leurs conditions socioéconomiques.

Bien que ce document soit d'origine américaine, il aura une influence profonde sur toute l'éthique de la recherche, et a grandement influencé les textes internationaux et les politiques des autres pays.

A la suite de ce rapport, plusieurs textes mettent l'accent sur l'information relative à la recherche (objectifs, méthodes, bénéfices attendus, risques potentiels ...), et le recueil du consentement (avec l'information donnée sur la liberté de revenir à tout moment sur le consentement accordé) [22]. Ils font une place importante à l'évaluation des risques, et formulent des directives à ce propos. De plus, les divers textes qui se succéderont prêteront une attention croissante à la dimension de vulnérabilité de groupes sociaux ou de pays entiers.

## **VII. Mise en place d'une réglementation aux Etats-Unis et en Europe**

### **A. Début de la réglementation américaine**

Au début du siècle, la *Food & Drug Administration* (FDA) américaine a entrepris de mener une politique de rigueur réglementaire [12]. Ce sont l'information et la publicité délivrée aux consommateurs de spécialités pharmaceutiques qui ont fait l'objet des premières mesures. L'encadrement du médicament a donc commencé par la formulation de normes pour la notice d'information, indexées sur des données scientifiques.

Autour des années 1950, le public commence à prendre conscience que, si les médicaments nouveaux font réellement des miracles d'efficacité, ils peuvent aussi s'avérer dangereux. On estime même qu'un médicament a d'autant plus de risques de s'avérer dangereux qu'il est plus actif. Un lien est souvent fait entre les scandales et la rigueur accrue de l'encadrement du médicament : l'affaire de la thalidomide (1960 - 1961) a certainement contribué, en France aussi, à l'accélération du mouvement. Aux Etats-Unis, la multiplication des scandales a certainement servi à justifier des procédures contraignantes vis-à-vis des compagnies pharmaceutiques.

Dès lors, en Europe comme aux Etats-Unis, le souci prépondérant des pouvoirs publics a été d'assurer la sécurité des médicaments, ce qui requérait là aussi des normes pour la fabrication, la commercialisation et l'emploi des produits.

Parallèlement, d'un point de vue économique, l'intégration de l'industrie pharmaceutique va croissant. Le marché du médicament se mondialise. L'intérêt des laboratoires est de conquérir sans cesse de nouveaux marchés, dans un horizon international.

Dès lors, les différentes réglementations pour la mise sur le marché des médicaments tendent à s'ajuster sur le marché le plus intéressant économiquement.

Or, si le marché américain est attractif, il a aussi les exigences les plus strictes : la puissante *Food and Drug Administration* (FDA) impose des standards pour les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auxquels n'étaient pas conformes la plupart des dossiers élaborés en France et en Europe.

En fait, les témoins racontent que dans les années 1950 - 1960, la validation des nouveaux médicaments se fait sous la direction des grands patrons, médecins-chefs de service, dans la plus grande opacité. Les expérimentateurs de médicaments sont des cliniciens isolés, rémunérés par les laboratoires ; leur compétence et la valeur des expertises sont très variables; leur agrément par le ministère n'est qu'une formalité. Ce dispositif d'expertise est loin de satisfaire aux standards méthodologiques internationaux (promus par la FDA), qui imposaient que des preuves soient apportées par des essais rigoureux, et bientôt des essais randomisés (ECR) et en double aveugle.

## **B. Début de la réglementation européenne**

Dans les années soixante, se met progressivement en place au niveau européen des procédures communes pour chaque Etat Membre. Ainsi démarre l'harmonisation des procédures de commercialisation. [12]

En 1965, la directive européenne 65/65/CEE [30] donne une définition du médicament :

*« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.*

*Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament. »*

Cette directive institue la procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché obligatoire au cours de laquelle le fabricant justifie qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité des produits dans des conditions normales d'emploi et de leur intérêt thérapeutique. Dans cette directive, les moyens nécessaires à cette vérification ne sont pas précisés.

Il est également précisé que l'AMM obtenue est valable pour une période de 5 ans, renouvelable par période quinquennale sur demande du titulaire.

La directive indique également que si le titulaire de la demande ne respecte pas les conditions énoncées dans le chapitre 2, l'AMM sera suspendue ou retirée par l'Autorité Compétente de l'Etat membre (chapitre 3 de la directive).

Le quatrième chapitre est consacré à l'étiquetage des spécialités pharmaceutiques et énumère les mentions devant figurer sur les récipients et les emballages extérieurs.

Le cinquième chapitre concerne la transposition de la directive en droit national et la mise en application par les Etats membres.

Le système des expertises perdurera donc, jusqu'à ce qu'une mise à niveau des procédures d'AMM soit imposée par la directive européenne 75/318/CEE du 20/05/1975 [31]. Cette directive concerne le rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.

La directive rend obligatoire la présentation de résultats d'essais cliniques contrôlés (contre traitement de référence, ou à défaut, contre placebo) en double aveugle sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.

Aujourd'hui, le seul moyen fiable et rationnel pour évaluer un médicament est de réaliser des essais contrôlés randomisés or à l'époque, les experts n'avaient pas conscience de cette méthodologie.

Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, les laboratoires devront donc présenter des résultats d'essais cliniques se basant sur un véritable travail scientifique. En France, afin de permettre de mener des essais conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki, la loi Huriet est ainsi promulguée.

### **C. Guidelines ICH**

Dans la plupart des pays, les années 1960 et 1970 ont vu apparaître un grand nombre de lois, réglementations et lignes directrices pour évaluer les données sur la sécurité, la qualité et l'efficacité des nouveaux médicaments. [<http://www.ich.org/>]

L'industrie pharmaceutique s'internationalise de plus en plus à la recherche de nouveaux marchés. Mais l'enregistrement des médicaments reste à la responsabilité nationale. Bien que les différents systèmes réglementaires soient basés sur les mêmes obligations fondamentales pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité, le détail des exigences nationales est différent et engendre des difficultés pour les industries.

Un besoin urgent s'est donc fait ressentir pour rationaliser et harmoniser la réglementation.

Le mouvement a été lancé par la Communauté Européenne dans les années 80. Après des discussions bilatérales entre l'Europe, le Japon et les Etats-Unis, le projet d'harmonisation s'est matérialisé en 1989 à Paris.

L'ICH, ou Conférence Internationale d'Harmonisation a été créée en Avril 1990. Le comité directeur est composé de 6 co-sponsors :

#### ➤ La Commission Européenne :

La Commission Européenne représente les 27 membres de l'Union Européenne et travaille sur l'harmonisation des exigences techniques et des procédures relatives à l'enregistrement des médicaments afin d'obtenir un marché unique de libre circulation des médicaments.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a été créée par la Commission en 1995 et est basée à Londres. L'Agence Européenne participe aux activités de l'ICH via le Comité des Spécialités Pharmaceutiques à Usage Humain (CHMP).

- La Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques (EFPIA) : [<http://www.leem.org/article/efpia>]

L'EFPIA est située à Bruxelles et représente l'industrie pharmaceutique européenne. Elle compte parmi ses membres 31 associations nationales de l'industrie pharmaceutique et 38 laboratoires pharmaceutiques.

- Le Ministère de la Santé, du Travail et de la Sécurité Sociale du Japon (MHLW) : [<http://www.mhlw.go.jp/english/>]  
[<http://www.nihs.go.jp/english/index.html>]

Le MHLW est responsable de l'enregistrement des médicaments, des dispositifs médicaux et des produits cosmétiques au Japon. Le support technique pour les activités de l'ICH est assuré par l'Agence Japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux (PMDA) et par les Instituts Nationaux des Sciences de la Santé (NIHS).

- L'Association des Industries Pharmaceutiques du Japon (JPMA) : [[http://www.jpma.or.jp/english/about\\_us/about\\_us.html](http://www.jpma.or.jp/english/about_us/about_us.html)]

La JPMA représente 69 compagnies pharmaceutiques.

- L'Agence Américaine du Médicament (FDA) : [<http://www.fda.gov/>]

La FDA est une organisation administrative, scientifique et réglementaire et est responsable de l'approbation de tous les médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, cosmétiques et produits radiologiques, utilisés aux Etats-Unis.

- L'Association pour la Recherche et l'Industrie des Etats-Unis (PhRMA) : [<http://www.phrma.org/about/about-phrma>]

La PhRMA représente 67 industries impliquées dans la recherche, le développement et la fabrication de médicaments de prescription. Elle contribue à l'ICH via sa section scientifique et réglementaire.

Le comité directeur comprend également trois observateurs : [<http://www.ich.org/>]

- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- L'agence du médicament au Canada : Santé Canada
- L'Association Européenne de Libre Echange (EFTA), regroupant 4 Etat Membres: Islande, Liechtenstein, Norvège et Suisse.

Enfin, l'IFPMA participe comme un membre non votant au comité directeur.

L'objectif de la Conférence Internationale d'Harmonisation est de faire des recommandations tendant à mieux harmoniser l'interprétation et l'application des directives techniques, scientifiques et administratives, ainsi que les exigences relatives à l'enregistrement des

produits de santé. Le but est donc de diminuer les duplications d'expériences et de faciliter le développement de nouveaux médicaments.

Cette harmonisation doit permettre aussi un usage économique des ressources humaines, animales, matérielles ; d'éviter les délais augmentés dans le développement, la mise au point et la mise à disposition de nouveaux médicaments ; tout en maintenant les précautions relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité, ainsi que les règles destinées à protéger la santé publique.

Lors des réunions de l'ICH, les termes traités sont répartis en quatre rubriques :

- Q pour les questions relatives à la qualité :

Cette rubrique regroupe tous les documents relatifs aux données analytiques d'un produit comme les essais de stabilité, la validation de méthodes analytiques, les impuretés, l'harmonisation des pharmacopées...

- S pour les questions relatives à la sécurité :

Dans cette rubrique, se trouvent tous les documents traitant de la sécurité des produits et les études à mettre en place pour s'assurer de leur sécurité d'emploi comme les études de carcinogénicité, de génotoxicité, les essais de toxicité chronique chez les animaux mais aussi tout ce qui a trait aux études pharmacocinétiques et pharmacologiques...

- E pour les questions relatives à l'efficacité :

Cette rubrique rassemble les guidelines relatives aux essais cliniques et concernant la sécurité clinique, la pharmacovigilance, les bonnes pratiques cliniques, les essais chez les personnes âgées, les essais en pédiatrie...

- M pour les autres questions :

Cette rubrique ne concerne ni la qualité, ni la sécurité et ni l'efficacité, mais concerne le « Commun Technical Document » visant à harmoniser le dossier de demande de mise sur le marché d'un médicament.

Comme précisé précédemment, les guidelines relatifs aux essais cliniques sont regroupées dans la rubrique « efficacité » des documents ICH. Parmi les 18 qui la composent, on peut retrouver le guideline ICH E6 des essais cliniques.

Ce guideline a été adopté en Europe en juillet 1996 : Note for guidance on GCP (CPMP/ICH/135/95), au Japon en mars 1997 et aux Etats-Unis en mai 1997. Il reprend les principes d'un comité d'éthique indépendant, définit les fonctions et les responsabilités des investigateurs et des promoteurs d'essais cliniques. Ce texte ICH sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) couvre tous les aspects du monitoring, du report, de l'archivage des essais cliniques, du contenu de la brochure investigateur. [32]

Le premier chapitre présente la définition des termes utilisés couramment en essais cliniques (effet indésirable, amendement, consentement éclairé, investigateur, randomisation, ...).

Le deuxième chapitre énonce les principes des Bonnes Pratiques Cliniques :

1. Les essais cliniques doivent être conduits conformément aux principes éthiques provenant de la Déclaration d'Helsinki, aux BPC et aux exigences réglementaires applicables ;
2. Avant d'initier un essai, les risques prévisibles et les inconvénients doivent être évalués en fonction des bénéfices attendus pour le sujet et la société. Un essai clinique doit débiter et continuer seulement si les bénéfices attendus justifient les risques encourus ;
3. Les droits, la sécurité et le bien-être des sujets sont prioritaires et doivent prévaloir sur les intérêts de la science et de la société ;
4. Les informations cliniques et non cliniques sur le produit soumis à la recherche doivent être fournis pour étayer l'essai clinique proposé ;
5. Les essais cliniques doivent être scientifiquement sûrs et décrits selon un protocole clair et détaillé ;
6. Un essai doit être conduit conformément au protocole qui aura reçu au préalable l'approbation ou l'opinion favorable du comité d'examen de l'établissement ou du comité d'éthique ;
7. Les soins médicaux dispensés aux sujets, et les décisions médicales prises en leur nom, doivent toujours être sous la responsabilité d'un médecin qualifié ou, si approprié d'un dentiste qualifié ;
8. Toute personne participant à la réalisation d'un essai clinique doit posséder les connaissances, la formation et l'expérience requises pour exécuter les tâches qui lui sont confiées ;
9. Le consentement libre et éclairé doit être obtenu de chaque sujet avant le début de la participation à l'essai clinique ;
10. Toutes les données concernant l'essai clinique doivent être enregistrées, traitées et stockées de manière à ce qu'elles puissent être correctement présentées, interprétées et vérifiées ;
11. La confidentialité des dossiers pouvant servir à identifier le sujet doit être protégée, conformément aux règles relatives à la protection des renseignements personnels et à la confidentialité établies dans les exigences réglementaires applicables ;
12. Les produits de recherche doivent être fabriqués, manipulés et stockés conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) applicables. Ils doivent être utilisés conformément au protocole approuvé ;
13. Les systèmes comportant les procédures visant à assurer la qualité de tous les aspects de l'essai doivent être mis en place.

Le troisième chapitre définit la composition d'un comité d'éthique indépendant, ses responsabilités et les procédures à appliquer.

Le quatrième chapitre décrit les qualifications, les missions de l'investigateur et ses responsabilités.

Le cinquième chapitre est consacré au promoteur qui assure la conception, l'organisation et de la mise en place de l'essai clinique. Il est responsable du choix des investigateurs, de la surveillance des sites d'investigation, du financement de l'essai et de la fabrication des produits de recherche. Le sponsor doit également se charger de l'évaluation continue de leur innocuité.

Le protocole de l'essai clinique et les éventuels amendements, la brochure pour l'investigateur ainsi que les documents nécessaires avant, pendant et après l'essai clinique sont décrits dans les chapitres 6, 7 et 8 du texte ICH des Bonnes Pratiques Cliniques.

## **Partie 2. Réglementation du dispositif médical**

### **I. Directives européennes applicables**

#### **A. Historique [33]**

La « naissance » de la réglementation du dispositif médical est très récente par rapport à celle du médicament.

En 1985, est signé l'acte unique européen prévoyant que les Etats Membres de l'Union Européenne s'engagent à constituer un marché unique pour permettre la libre circulation des personnes, des biens, des capitaux et des services. Cet acte introduit une réglementation communautaire harmonisée garantissant un niveau de protection élevé en matière de sécurité et de santé. Afin d'aider aux rapprochements des réglementations nationales pour certains produits industriels, le concept de la « nouvelle approche » a été mis en œuvre par la Commission Européenne.

#### **B. Principes de la Nouvelle Approche [34]**

- Liberté de circulation des dispositifs médicaux CE (« Communauté Européenne ») par les fabricants dans l'Espace Economique Européen : repose sur le principe de reconnaissance mutuelle entre les Etats Membres.
- Marquage CE matérialisant la conformité à des exigences essentielles, en sachant que le respect des normes harmonisées européennes entraîne une présomption de conformité aux exigences essentielles correspondantes.
- Procédures d'établissement de la conformité aux exigences essentielles imposant, dans certains cas, le recours à une tierce partie indépendante, appelée organisme notifié.
- L'application de ces normes reste à la discrétion du fabricant, qui peut choisir d'appliquer d'autres spécifications techniques, pour satisfaire aux exigences.
- Responsabilité de la mise sur le marché des dispositifs médicaux par le fabricant.

#### **C. Les directives**

Les Directives Européennes constituent les éléments de base de la législation applicable pour les pays de la Communauté européenne. Elles sont adoptées par les instances communautaires et sont destinées à servir de dénominateur commun aux législations de chaque Etat membre avant d'être transposées en droit national.

Une directive ne fixe que des objectifs à atteindre, elle laisse aux Etats Membres la compétence quant à la forme et aux moyens.

Aujourd'hui, il existe 30 directives « nouvelle approche ». En voici quelques exemples avec les 3 premières comme étant les 3 principales :

- la directive 90/385/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA),
- la directive 93/42/CEE, modifiée par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux et à leurs accessoires,
- la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV),
- la directive 2000/70/CE relative aux dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains,
- la directive 2003/32/CE relative aux dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale.

Ces directives reposent sur les principes suivants : [35]

- les dispositifs marqués CE peuvent circuler librement dans tout l'Espace Economique Européen,
- le marquage CE est obligatoire pour la mise sur le marché d'un dispositif par son fabricant. Sont exemptés de cette obligation les dispositifs destinés à des investigations cliniques, les dispositifs « sur mesure » et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour évaluation des performances,
- le marquage CE est la preuve que le dispositif est conforme à l'ensemble des exigences essentielles, définies dans les directives applicables,
- les directives décrivent la façon dont le fabricant doit montrer la conformité aux exigences essentielles par des procédures. Celles-ci prévoient pour certains dispositifs le recours à un organisme notifié, une tierce partie indépendante qui délivre un certificat de conformité nécessaire pour la mise sur le marché.

## **II. Requis généraux**

Afin d'être en conformité avec la réglementation, la Commission européenne a émis une note [<http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=MEMO/10/257&format=HTML&aged=0&language=FR&guiLanguage=en>] adressée aux fabricants. Six étapes, que le fabricant doit respecter, ont été identifiées pour que les produits puissent être prêts pour leur commercialisation.

1. *Identifier la ou les directive(s) et les normes harmonisées applicables au produit. Les normes européennes harmonisées sont établies en référence aux directives appliquées et énoncent les exigences essentielles en termes techniques détaillés.*

2. *Vérifier les exigences spécifiques au produit.*

*Il appartient au fabricant de s'assurer que son produit est conforme aux exigences essentielles de la législation de l'UE applicable. La pleine conformité d'un produit avec les normes harmonisées confère à celui-ci une «présomption de conformité» aux exigences essentielles concernées. L'utilisation de normes harmonisées reste facultative car les fabricants peuvent décider d'opter pour d'autres méthodes en vue de se conformer aux exigences essentielles.*

3. *Déterminer si une évaluation indépendante de la conformité par un organisme notifié est exigée.*

*Chaque directive couvrant un produit particulier précise si un tiers agréé (organisme notifié) doit prendre part à la procédure d'évaluation de la conformité nécessaire pour obtenir le marquage CE.*

4. *Tester le produit et vérifier sa conformité avec la législation de l'UE.*

*Une partie de la procédure consiste à évaluer les risques. En appliquant les normes européennes harmonisées pertinentes, le fabricant sera en mesure de satisfaire aux exigences législatives essentielles des directives.*

5. *Rédiger la documentation technique requise et la tenir à disposition.*

*Le fabricant doit établir la documentation technique requise par la ou les directive(s) en vue de l'évaluation de la conformité du produit aux exigences concernées et de l'évaluation des risques.*

6. *Apposer le marquage CE au produit et à la déclaration CE de conformité.*

### **III. Définition officielle selon la directive 93/42/CEE [36]**

Un **dispositif médical** est défini comme «*tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins:*

- De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- D'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- De maîtrise de la conception,*

*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. »*

Un **dispositif médical de diagnostic in vitro** est défini comme « *tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information:*

- *Concernant un état physiologique ou pathologique,*
- *Ou concernant une anomalie congénitale,*
- *Ou permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels,*
- *Ou permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. »*

*« Les récipients pour échantillons sont considérés comme des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.*

*On entend par **récipients pour échantillons** des dispositifs, qu'ils soient sous vide ou non, spécifiquement destinés par leur fabricant à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic in vitro.*

*Les produits destinés à des usages généraux en laboratoire ne sont pas des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro à moins que, eu égard à leurs caractéristiques, ils soient spécifiquement destinés par leur fabricant à des examens de diagnostic in vitro. »*

Ces définitions correspondent à des milliers de produits très divers par leur poids, leur taille, leur coût de production, mais répondant tous aux mêmes objectifs: prévenir, diagnostiquer, contrôler, atténuer, ..., une blessure, une maladie, un handicap.

#### **IV. Autres définitions [36]**

Un **accessoire** correspond à « *tout article qui, bien que n'étant pas un dispositif, est destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif pour permettre l'utilisation dudit dispositif conformément aux intentions du fabricant de ce dispositif. »*

Un **dispositif sur mesure** est défini comme « *tout dispositif fabriqué spécifiquement suivant la prescription écrite d'un praticien dûment qualifié indiquant, sous la responsabilité de ce dernier, les caractéristiques de conception spécifiques et destiné à n'être utilisé que pour un patient déterminé.*

*La prescription susmentionnée peut également être établie par toute autre personne qui, en vertu de ses qualifications professionnelles, y est autorisée.*

*Les dispositifs fabriqués suivant des méthodes de fabrication continue ou en série qui nécessitent une adaptation pour répondre à des besoins spécifiques du médecin ou d'un autre utilisateur professionnel ne doivent pas être considérés comme des dispositifs sur mesure. »*

La **destination** correspond à « *l'utilisation à laquelle le dispositif est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction et/ou les matériels promotionnels.* »

La **mise sur le marché** correspond à la « *première mise à disposition à titre onéreux ou gratuit d'un dispositif, autre que celui destiné à des investigations cliniques, en vue de sa distribution et/ou de son utilisation sur le marché communautaire, qu'il s'agisse d'un dispositif neuf ou remis à neuf.* »

La **mise en service** correspond au « *stade auquel un dispositif est mis à la disposition de l'utilisateur final, étant prêt à être utilisé pour la première fois sur le marché communautaire conformément à sa destination.* »

## **V. Utilisations diverses**

L'industrie des technologies médicales regroupe un ensemble hétérogène de produits couvrant un champ thérapeutique et opérationnel infiniment vaste et étendu : du pansement à l'IRM, de la prothèse interne ou externe au stent, du défibrillateur cardiaque implantable au véhicule pour personne handicapée, etc. [<http://www.snitem.fr/fr/chiffres-donnees/le-marche-des-dm>]

Tableau 1 : « Classification des dispositifs médicaux selon la Global Medical Device Nomenclature » [37]

Macro-classes de dispositifs médicaux	Classe de dispositifs médicaux	Exemples
Dispositifs médicaux dits d'équipements	Appareils médicaux électromécaniques	<i>IRM, scanners, lasers, ECG, EEG</i>
	Appareils de radiation à visée thérapeutique ou de diagnostic	<i>Unités radiothérapeutiques</i>
	Dispositifs anesthésiques et respiratoires	<i>Masques à oxygène, dispositif d'anesthésie par inhalation</i>
	Informatique médicale	<i>PACS</i>
	Matériel d'hôpital	<i>Lits médicaux</i>
Dispositifs médicaux à usage individuel	Aides techniques	<i>Fauteuils roulants, déambulateurs, prothèses auditives</i>
	Implants non actifs	<i>Stents cardiaques, prothèses du genou ou de la hanche, anneaux gastriques</i>
	Implants actifs	<i>Pacemakers, neurostimulateurs, pompes à insuline</i>
	Matériel dentaire	<i>Instruments dentaires, allages, brosses</i>
	Matériel ophtalmologique et optique	<i>Verres correcteurs, lentilles de contact, ophtalmoscope</i>
	Matériel réutilisable	<i>Instruments chirurgicaux</i>
	Matériel à usage unique	<i>Seringues, aiguilles, gants, ballon cathéter, sutures et ligatures</i>
	Textiles techniques *	<i>Utilisation des textiles techniques dans le milieu médical</i>
Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	Dispositifs de diagnostic <i>in vitro</i>	<i>Tests de grossesse, glucomètres, tests génétiques</i>
Dispositifs médicaux inclus dans la e-santé	Dispositifs médicaux inclus dans la e-santé	<i>Suivi de paramètres physiologiques à domicile en temps réel</i>

Sources : Eucomed, Analyse Développement & Conseil, 2011.

(\*) « La classe des textiles techniques se retrouve au sein des différentes classes présentées dans le tableau puisque les textiles techniques constituent une matière première de nombreux dispositifs médicaux comme les orthèses ou les stents. En effet, le textile technique peut être utilisé à la fois pour la fabrication d'orthèses et d'implants non actifs. »

Les fabricants des dispositifs médicaux des 12 pays étudiés, incluant la France, génèrent un chiffre d'affaires cumulé de 185 Mds€, ce qui représente près de 90 % du chiffre d'affaires mondial.

Près de la moitié (45%) du chiffre d'affaires est réalisé par des fabricants nord-américains. Les principaux pays européens (Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni, Suède et Suisse) cumulent 40,6 % du chiffre d'affaires mondial, la Chine et le Japon réalisent 12,2 % du chiffre d'affaires mondial.

Figure 1 : « Chiffres clés de l'industrie des dispositifs médicaux des 4 zones géographiques étudiées »



Source : Analyse Développement & Conseil, 2011.

En France, 1 079 fabricants de dispositifs médicaux ont été identifiés et se répartissent en 4 classes de produits :

- 696 fabricants de dispositifs médicaux à usage individuel : le matériel à usage unique, le matériel réutilisable, les implants actifs, les implants non actifs, le matériel ophtalmologique et optique, le matériel dentaire, les aides techniques ;
- 229 fabricants de dispositifs médicaux dits d'équipement : les dispositifs anesthésiques et respiratoires, les appareils médicaux électromécaniques, le matériel d'hôpital, les appareils à radiation à visée thérapeutique ou de diagnostic, l'informatique médicale ;
- 151 fabricants de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ;
- 27 fabricants de dispositifs médicaux utilisables pour l'e-santé (télémédecine, télésanté).

Ces fabricants génèrent un chiffre d'affaires de 11 Mds€ pour un effectif d'environ 49 000 salariés.

De part son caractère très hétéroclite, ce secteur présente des problématiques très diverses :

- le dispositif médical est souvent opérateur et/ou patient dépendant, les techniques sont souvent différentes d'un opérateur à l'autre,
- l'expérience et la maîtrise sont nécessaires à l'usage du dispositif médical,
- le nombre de patients est souvent limité,
- ambiguïté « performances/efficacité » : ex : fauteuil roulant : s'il roule bien, est-ce une efficacité ou une performance ?
- lors de l'évaluation clinique : le placebo n'est souvent pas possible (car non éthique), difficulté de choix du comparateur, difficulté de la détermination de la durée de l'étude (ex : stent ?)

## VI. Acteurs

### A. Fabricants [33]

Selon l'article I de la directive 93/42/CEE, le fabricant est « *la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne.*

*Les obligations de la présente directive qui s'imposent aux fabricants s'appliquent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf et/ou étiquette un ou plusieurs produits préfabriqués et/ou leur assigne la destination d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre. Cela ne s'applique pas à la personne qui, sans être fabricant aux termes du premier alinéa, assemble ou adapte conformément à leur destination des dispositifs déjà mis sur le marché, pour un patient individuel ».*

Le fabricant doit répondre aux obligations suivantes :

- « *Apposition du marquage CE et mise sur le marché :*
  - *Choix de la destination du DM ;*
  - *Choix du mode de preuve de conformité du DM d'après la classe du DM ;*
  - *Choix d'un (ou des) organisme(s) notifié(s) ;*
  - *Choix des sous-traitants, etc.*
- *Devoir d'information :*
  - *A l'utilisateur (notice d'instruction, maintenance, traçabilité, ... ) ;*
  - *A l'autorité compétente (matéiovigilance) ;*
  - *A l'organisme notifié (déclaration de toute modification au niveau du système d'assurance qualité et/ou produit).*
- *Devoir de suivi des DM après la mise sur le marché : réparation, modification, rappel, retrait du marché. »*

Le choix de l'organisme notifié est donné au fabricant à condition que l'organisme notifié soit enregistré selon la directive 93/42/CEE et que son champ de certification soit compatible avec celui du fabricant.

### B. Mandataire [33]

Si le fabricant n'a pas son siège social dans l'Espace économique européen, alors il est obligé de désigner un mandataire.

L'Espace économique européen regroupe l'Union européenne ainsi que 3 pays de l'Association européenne de libre échange (Islande, Liechtenstein et Norvège).

Le mandataire « *est celui qui, désigné expressément par le fabricant, agit au nom et pour le compte de ce dernier, en ce qui concerne les obligations prévues par la directive, dont l'exécution lui a été confiée par le mandat du fabricant ».*

Afin d'être en mesure de pouvoir agir au nom du fabricant, le mandataire doit être installé dans la Communauté européenne. Le fabricant établit une délégation au mandataire sous la forme d'un mandat écrit et détaillé. Ainsi, chaque action du mandataire engage la responsabilité du fabricant et les autorités ou instances dans la Communauté contacteront le mandataire au titre des obligations, qui incombent au fabricant, établies par la directive.

### **C. Importateur [33]**

L'importateur est « celui qui met sur le marché communautaire un produit visé par la directive en provenance d'un pays tiers ». Contrairement au mandataire, il n'y a pas de lien privilégié entre lui et le fabricant.

En revanche, si l'importateur souhaite mettre sur le marché un produit provenant d'un pays tiers après s'être mis en conformité avec les exigences essentielles de la directive, alors celui-ci sera soumis aux obligations de cette directive, au même titre qu'un fabricant.

### **D. Sous-traitants et fournisseurs [33]**

Les sous-traitants et fournisseurs sont impliqués dans la procédure d'établissement de la conformité des dispositifs, notamment dans les deux cas suivants :

- « Le fabricant choisit de faire approuver son système d'assurance qualité. Sa maîtrise de la sous-traitance doit alors être établie par l'organisme notifié, qui peut pour cela être amené, dans les cas dûment justifiés, à auditer tel ou tel sous-traitant. »
- « Le fabricant met sur le marché des produits à l'état stérile. Si la stérilisation est sous-traitée, la nécessité d'approuver la partie du système de qualité qui conduit à l'obtention de la stérilité entraîne la nécessité d'auditer le sous-traitant (ou de reconnaître formellement les résultats d'un audit déjà effectué). »

### **E. Distributeurs [33]**

La distribution fait partie intégrante de la chaîne qualité du fabricant. Le fabricant (ou la personne responsable de la mise sur le marché européen) doit prendre des mesures contractuelles avec ses distributeurs pour assurer le maintien de la qualité des dispositifs médicaux jusqu'au point d'utilisation de celui-ci.

Les distributeurs sont impliqués lors de l'établissement de la conformité des dispositifs dans les cas suivants :

- « Le distributeur est l'importateur établi dans l'EEE pour un fabricant situé à .../... hors Europe.  
L'étiquetage du dispositif (ou son conditionnement extérieur ou sa notice d'utilisation) doit alors comporter, outre les coordonnées du fabricant, celles de la personne

responsable de la mise sur le marché européen ou celles du mandataire ou celles de l'importateur (selon la directive 93/42/CEE, annexe I, point 13.3.a).

- *Le (ou les) distributeurs(s) peu(ven)t constituer, de fait, un point de passage pour la transmission des informations relatives aux incidents ou accidents survenus ou potentiels.*
- *L'engagement du fabricant de mettre en place des moyens appropriés pour appliquer les actions correctives nécessaires et pour informer les autorités compétentes dans le cadre de la matériovigilance, entraîne la responsabilité du (ou des) distributeurs(s). »*

## **F. Organismes notifiés**

Un organisme notifié est une organisation nommée et contrôlée par un gouvernement membre et notifiée par la Commission européenne. Pour qu'un organisme notifié soit désigné, il doit respecter « *certaines exigences en matière de connaissance, d'expérience, d'indépendance et de ressources en vue de mener des évaluations* ». [33]

Le fonctionnement du système des organismes notifiés est décrit dans le Code déontologique [38]. Ce code a pour objectifs de fixer clairement les droits, les obligations des organismes notifiés et les règles gérant leurs relations avec leurs autorités notifiantes et la Commission.

Les autorités notifiantes correspondent aux autorités administratives responsables de la désignation des organismes notifiés. Par conséquent, les autorités notifiantes sont responsables de l'évaluation des compétences des organismes notifiés en lien avec les exigences des directives européennes, et donc du contrôle et de leur retrait si besoin.

Ce code déontologique concerne en particulier:

- *« Les procédures de notification et de contrôle des organismes notifiés par une meilleure coopération et une plus grande transparence entre autorités notifiantes,... ;*
- *la coordination des organismes notifiés dont la mission est essentielle vis-à-vis de l'ensemble des opérateurs économiques pour l'application des directives,... ;*
- *les organismes notifiés eux-mêmes dont l'organisation et le fonctionnement doivent être adaptés pour prendre en compte de manière spécifique les évolutions communautaires notamment en informant au mieux les fabricants sur ces nouvelles dispositions dans le cadre d'une concurrence saine et loyale. »*

Les organismes notifiés s'engagent à respecter, en étroite coopération avec la Commission européenne, 14 obligations ; notamment :

- *« Faire connaître à leur Autorité notifiante les modalités de leur intervention et leur expérience, notamment par la transmission à celle-ci de manière régulière d'un rapport faisant état des éléments essentiels de leur activité.*
- *Fournir aux Autorités nationales chargées de la surveillance des marchés dans l'ensemble de l'Union Européenne sur base des mécanismes communautaires et éventuellement via leur autorité notifiante, toute information nécessaire à la*

*réalisation de cette activité étant bien entendu que la surveillance du marché est de la responsabilité pleine et entière des autorités publiques et en aucun cas des organismes notifiés qui ne peuvent pas être “juge et partie”.*

- *Informers les fabricants sur leur demande de l'existence des recommandations qui résultent des coordinations d'organismes notifiés et les prendre en considération de manière effective pour simplifier et alléger le coût de mise en œuvre des directives d'harmonisation technique.*
- *Exécuter leurs tâches vis à vis de l'industrie de manière compétente, transparente, neutre, indépendante et de manière non-discriminatoire conformément aux prescriptions de l'Accord relatif aux Obstacles Techniques au Commerce de l'OMC.*
- *Bien faire apparaître la séparation de leurs activités en qualité d'organismes notifiés de celles qu'ils peuvent avoir par ailleurs, que ce soit en matière de conseil ou d'évaluation dans le domaine volontaire ou pour l'application de législations nationales.*
- *Faire connaître clairement leurs barèmes d'intervention en précisant de manière détaillée les prestations qui y sont attachées afin que les fabricants puissent faire jouer la concurrence sur des bases comparables en relation avec les exigences des directives.*
- *informer les autres organismes notifiés et leur Autorité notifiante dans les meilleurs délais en cas de refus de la délivrance d'une attestation de conformité ou de retrait de ces attestations, en précisant les raisons de ces refus. L'Autorité notifiante juge de l'opportunité d'alerter les Autorités chargées de la surveillance des marchés dans de tels cas.*
- *Fournir aux services de la Commission européenne chargés de la gestion des clauses de sauvegarde, sur leur demande, toutes les informations nécessaires à la gestion de celles-ci via leur autorité notifiante ou leur autorité de surveillance du marché.*
- *Fournir à leur Autorité notifiante les informations relatives aux dispositions prises pour souscrire une assurance en responsabilité civile afin de couvrir les risques inhérents à l'activité d'évaluation de la conformité dans le cadre communautaire.*
- *Participer directement ou se faire représenter dans les travaux des organismes européens de normalisation ainsi que dans ceux du groupe pertinent de coordination des organismes notifiés chargé d'élaborer les recommandations, et ce dans le but d'assurer une application cohérente de ces dispositions. »*

En France, le seul organisme notifié qualifié au titre des directives européennes applicables aux dispositifs médicaux est le Laboratoire national d'essais LNE / G-MED.

La Commission publie au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE) une liste des organismes notifiés comprenant les numéros d'identification qu'elle leur a attribués ainsi que les tâches pour lesquelles ils ont été notifiés.

L'organisme notifié réalise des audits de systèmes de management de la qualité, gère les processus de certification et évalue les dossiers techniques qui prouvent la conformité des

dispositifs médicaux. Les décisions prises par les organismes notifiés ont une validité maximale de cinq ans et sont reproductibles sur demande entre les deux parties par période de cinq ans maximum.

## G. Autorités compétentes

Les autorités compétentes ont en charge la surveillance du marché : elles doivent s'assurer de la conformité aux exigences de santé et de sécurité des dispositifs mis sur le marché sur le territoire national.

Selon le code de déontologie [38], les autorités compétentes s'engagent à :

- « *transmettre à la Commission Européenne les moyens de preuve relatifs aux compétences techniques des organismes notifiés* » : en terme d'exigences générales comme l'organisation, le bon fonctionnement (ex : indépendance, confidentialité, impartialité, intégrité...) et également en terme d'exigences spécifiques nécessaires à l'évaluation de la conformité des produits concernés.
- « *privilégier l'accréditation sur la base des normes appropriées de la série EN 45000 comme étant l'un des moyens de preuve de cette compétence technique,* » ;
- « *procéder à des vérifications sur place et/ou sur dossiers dans le cadre de leurs obligations de contrôle concernant le maintien de la compétence technique des organismes notifiés (ainsi que de leurs sous-traitants -cf point 5-), soit directement soit par l'intermédiaire d'organismes spécialisés* » ;
- « *s'assurer que les organismes notifiés suivent de manière étroite les travaux européens de normalisation, ..., afin d'obtenir la cohérence maximale dans la mise en œuvre des procédures d'évaluation de la conformité dans l'Union Européenne,* »
- « *prendre toutes les mesures appropriées dès lors que la compétence d'un organisme notifié est mise en cause, notamment dans le cadre du traitement d'une clause de sauvegarde.* »

En France, il s'agit de l'ANSM ou Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé mise en place le 1<sup>er</sup> mai 2012 (anciennement AFSSAPS).

Ses missions sont les suivantes : [<http://www.anism.sante.fr/?UserSpace=default>]

- « *évaluer les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé tout au long de leur cycle de vie.*
- « *évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de ces produits. Elle en assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication notamment.* »
- « *renforcer l'encadrement de la publicité des produits de santé* »
- « *Autoriser les investigations cliniques impliquant des dispositifs médicaux, menés sur le territoire national,* »
- « *Habilitation des organismes chargés d'évaluer la conformité des dispositifs médicaux aux exigences essentielles, ainsi que l'agrément des organismes chargés*

*d'effectuer le contrôle de qualité, auxquels sont soumis certains dispositifs médicaux, »*

- *« Prendre les mesures de police sanitaire appropriées, en cas de risque pour la santé publique. »*

L'ANSM est actuellement en cours de réorganisation et s'appuie sur le fonctionnement de l'AFSSAPS.

## **H. Commission européenne [33]**

La Commission européenne est un organe exécutif dont le siège est à Bruxelles et détient les rôles suivants : [[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index_fr.htm)]

- fixer des objectifs et des priorités d'action,
- proposer une législation au Parlement et au Conseil,
- gérer et mettre en œuvre des politiques de l'Union européenne et le budget,
- appliquer le droit européen (de concert avec la Cour de justice),
- représenter l'Union européenne hors Europe (négociation d'accords commerciaux entre l'UE et d'autres pays, etc.).

La Commission européenne met à disposition sur son site des guides d'application des directives applicables aux dispositifs médicaux : MEDDEV (pour MEDical DEvice) concernant tous les aspects du marquage CE.

La Commission européenne a négocié des accords de reconnaissance mutuelle (ARM) avec des pays hors Europe. A ce jour, des accords ont été signés avec l'Australie, la Nouvelle Zélande et les Etats-Unis.

Avec les Etats-Unis, la reconnaissance ne concerne que la compétence du LNE/G-MED comme organisme d'évaluation de la conformité de certains points comme l'inspection du système qualité. Cet accord ne reconnaît pas le marquage CE aux US.

Avec l'Australie, les dispositifs médicaux fabriqués en Europe peuvent être évalués par les organismes européens selon la réglementation australienne et être vendus en Australie. Réciproquement, les produits australiens peuvent être évalués par les organismes australiens selon la réglementation européenne avant leur commercialisation.

## **I. Utilisateurs [39]**

Les utilisateurs sont des professionnels de santé, des patients ou l'entourage des patients. Ils utilisent les dispositifs médicaux et sont les destinataires des notices d'utilisation. Les utilisateurs sont tenus de déclarer tout incident survenant avec les dispositifs médicaux.

## VII. Classification [36]

Les dispositifs médicaux regroupent des produits si différents qu'ils ne peuvent être soumis aux mêmes exigences d'évaluation de leur conformité en vue de l'obtention du marquage CE. Un système de classification a donc été mis en place, dans l'objectif d'avoir des procédures d'évaluation de la conformité spécifique à différents groupes de dispositifs médicaux.

Le fabricant est responsable de la détermination de la classe du DM, qui doit être faite le plus tôt possible pendant la phase de développement.

La classification est basée sur la mesure de la dangerosité du DM sur l'homme en prenant en compte les risques potentiels associés au DM. Différents critères permettent de déterminer le risque global : durée d'utilisation, caractère invasif, application locale ou intervention sur le système nerveux central par exemple.

Les dispositifs médicaux sont donc répertoriés en quatre classes selon leur niveau de dangerosité:

Tableau 2 : classification des dispositifs médicaux

<b>Evaluation du risque</b>	<b>Classe du dispositif médical</b>
Risque potentiel faible	Classe I
Risque potentiel modéré	Classe IIa
Risque potentiel élevé	Classe IIb
Risque potentiel critique	Classe III

### A. Les critères utilisés pour la classification [36]

Le fabricant vérifie au préalable que le produit rentre bien dans le champ d'application de la définition du dispositif médical selon la directive. Puis en fonction des critères présentés dans l'Annexe IX dont voici ci-dessous quelques exemples, le fabricant est en mesure de définir la classe de son produit.

- Durée d'utilisation :
  - Temporaire : si le DM est destiné à être utilisé en continu pendant une durée de moins de soixante minutes.
  - Court terme : si le DM est destiné à être utilisé en continu pendant une durée de trente jours au maximum.
  - Long terme : si le DM est destiné à être utilisé en continu pendant une durée de plus de trente jours.

- Possibilité d'être réutilisé : « utilisation en continu » signifie que le dispositif est utilisé de façon ininterrompue dans son indication. Cependant, lorsqu'un dispositif qui vient d'être utilisé est immédiatement remplacé par le même dispositif ou par un dispositif identique, le fabricant doit « *considérer cette nouvelle période comme une prolongation de l'utilisation continue du dispositif* ».
- Partie du corps en contact avec le dispositif (orifice du corps, peau, système nerveux central, etc.)
- Caractère invasif :

Un dispositif médical est invasif s'il « *pénètre partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps soit à travers la surface du corps* ».

- Caractère implantable :

Un dispositif médical est implantable s'il est « *destiné à être implanté en totalité dans le corps humain ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention. Est également considéré comme implantable tout DM destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention chirurgicale et qui est destiné à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours.* »

- Dispositif actif à visée thérapeutique ou diagnostic :

Un dispositif médical actif désigne tout dispositif médical qui dépend « *pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain. Tout logiciel autonome est également considéré comme un dispositif médical actif.* »

L'aspect « thérapeutique » signifie que le dispositif médical actif est utilisé en vue de « *soutenir, modifier, remplacer ou restaurer une ou des fonctions afin de traiter ou de soulager une maladie, une blessure ou un handicap.* »

L'aspect « diagnostic » indique que le dispositif médical est utilisé en vue de « *détecter, diagnostiquer, contrôler ou traiter des états physiologiques, des états de santé, des maladies ou des malformations congénitales.* »

## **B. Les règles de classification**

La classification d'un dispositif médical est déterminée en fonction de la destination du produit selon l'Annexe IX de la Directive 93/42/CEE. [36]

Dix-huit règles s'appliquent au dispositif médical.

Les quatre premières règles (1 à 4) s'appliquent aux dispositifs médicaux non invasifs, les quatre suivantes (5 à 8) aux dispositifs médicaux invasifs, puis les règles de 9 à 12 aux dispositifs médicaux actifs.

Enfin, les dernières (13 à 18) sont nommées « règles spéciales » et concernent :

- les dispositifs médicaux intégrant une substance active,
- les dispositifs médicaux pour la contraception ou pour prévenir la transmission de maladies sexuellement transmissibles,
- les dispositifs médicaux destinés à désinfecter d'autres dispositifs médicaux,
- les dispositifs médicaux destinés à enregistrer les images de radiodiagnostic,
- les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou de dérivés rendus non viables,
- les poches de sang.

Si un dispositif médical est utilisé en combinaison avec un autre dispositif médical, les règles de classification s'appliquent indépendamment sur chaque dispositif médical.

Si plusieurs règles s'appliquent au même dispositif médical en raison des utilisations spécifiées par le fabricant, la règle la plus stricte s'appliquera. Par conséquent, le dispositif médical correspondra à la classe la plus élevée.

Exemples pratiques :

- Pansement avec un actif : la fonction principale de ce dispositif médical est un pansement. Est intégrée une substance active, qui seule, est considérée comme un médicament. La règle la plus exigeante concerne la substance active alors le produit final suivra la règle 13 selon l'annexe IX de la directive 93/42/CEE : « Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er de la directive 2001/83/CE et qui est susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs font partie de la classe III. »
- Pansement implantable d'origine animale : la fonction principale de ce dispositif médical est un pansement. Mais un de ses composants est d'origine animale et il se caractérise par son caractère implantable. Ces 2 derniers critères (« origine animale » et « implantable ») étant critiques au niveau de la sécurité, ce produit suit 2 règles de classification selon l'annexe IX de la directive 93/42/CEE :
  - la règle 17 : « Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou de dérivés rendus non viables entrent dans la classe III, sauf si ces dispositifs sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte ».
  - la règle 8 : « Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés:
    - à être placés dans les dents, auquel cas ils font partie de la classe IIa,
    - à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils font partie de la classe III,
    - à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III,

- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe III.

### **C. Applications**

*Exemples de dispositifs médicaux de classe I* : instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs médicaux non invasifs appliqués sur une peau lésée sous certaines fonctions (destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou l'absorption d'exsudats), etc.

*Exemples de dispositifs médicaux de classe IIa* : dispositifs médicaux invasifs à court terme, dispositifs médicaux non invasifs appliqués sur une peau lésée s'ils sont destinés à être utilisés pour agir sur le microenvironnement des plaies, etc.

*Exemples de dispositifs médicaux de classe IIb* : dispositifs médicaux implantables à long terme, dispositifs médicaux non invasifs appliqués sur une peau lésée s'ils sont utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme, et ne pouvant cicatriser que par deuxième intention, etc.

*Exemples de dispositifs médicaux de classe III* : dispositifs médicaux implantables à long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, dispositifs médicaux implantables résorbables, implants mammaires, dispositifs médicaux contenant une substance active qui seule est considérée comme un médicament, dispositifs médicaux contenant une substance d'origine animale, etc.

## **VIII. Exigences essentielles et nouveautés de la Directive 2007/47/CE**

Les exigences essentielles constituent les conditions techniques auxquelles doivent obligatoirement satisfaire les dispositifs médicaux afin d'être mis sur le marché.

La directive fixe les exigences essentielles en matière de sécurité et définissent les modes d'évaluation de la conformité.

L'application de la Directive se traduit par l'apposition du marquage CE.

L'article 3 de la directive 93/42/CEE modifiée par la directive 2007/47/CE précise que :

*« Les dispositifs doivent satisfaire aux exigences essentielles figurant à l'annexe I qui leur sont applicables en tenant compte de la destination des dispositifs concernés. »*

L'annexe I [Annexe 3] est organisée en deux parties : exigences générales et exigences relatives à la conception et à la construction. La seconde partie est structurée de la façon suivante :

- Propriétés chimiques, physiques et biologiques ;
- Infection et contamination microbienne ;
- Propriétés relatives à la fabrication et à l'environnement ;
- Dispositifs ayant une fonction de mesurage ;
- Protection contre les rayonnements ;
- Exigences pour les dispositifs médicaux raccordés à une source d'énergie ou équipés d'une telle source ;
- Informations fournies par le fabricant.

## A. Exigences générales

*(Ne sont présentées ici que les nouveautés apportées par la directive 2007/47/CE, en application depuis le 21 mars 2010)*

Annexe I, Partie I
--------------------

→ **Nouveauté** : des précisions ont été apportées dans l'exigence générale n°1 :

*1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.*

*Il s'agit notamment:*

- *de réduire, dans toute la mesure du possible, le risque d'une erreur d'utilisation due aux caractéristiques ergonomiques du dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif doit être utilisé (conception pour la sécurité du patient), et*
- *de prendre en compte les connaissances techniques, l'expérience, l'éducation et la formation et, lorsque cela est possible, l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels les dispositifs sont destinés (conception pour les utilisateurs profanes, professionnels, handicapés ou autres). »*

→ **Nouveauté** : l'évaluation clinique pour chaque DM devient obligatoire :

*6.Bis La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X.*

## B. Exigences relatives à la conception et à la construction

7. Propriétés chimiques, physiques et biologiques / § 7.4.
--

→ **Nouveauté** : une substance active, si intégrée dans un DM, est évaluée par l'organisme notifié et les autorités compétentes donnent leur avis :

*« Lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er de la directive 2001/83/CE et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, la qualité, la sécurité et l'utilité de cette substance doivent être vérifiées par analogie avec les méthodes prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. »*

(...)

*« L'organisme notifié, après avoir vérifié l'utilité de la substance en tant que partie d'un dispositif médical et en tenant compte de la destination du dispositif, demande un avis scientifique à l'une des autorités compétentes désignées par les États membres ou à l'Agence européenne des médicaments agissant en particulier par le biais de son comité(...), sur la qualité et la sécurité de la substance, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation de la substance dans le dispositif. »*

(...)

*« Pour émettre son avis, l'autorité compétente ou l'EMA tient compte du procédé de fabrication et des données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif telle qu'elle a été déterminée par l'organisme notifié. »*

→ **Nouveauté** : Il en est de même pour les dispositifs incorporant une substance dérivée du sang humain.

→ **Nouveauté** : Si des modifications sont opérées sur la substance accessoire : l'organisme notifié doit être informé et l'autorité compétente consultée afin d'obtenir un avis scientifique sur la confirmation de la sécurité et qualité de la substance :

*« Lorsque des modifications sont apportées à une substance accessoire incorporée dans un dispositif médical, en particulier en rapport avec son procédé de fabrication, l'organisme notifié est informé des modifications et consulte l'autorité compétente pour les médicaments (à savoir celle ayant participé à la consultation initiale), afin d'obtenir la confirmation du maintien de la qualité et de la sécurité de la substance accessoire. »*

7. Propriétés chimiques, physiques et biologiques / § 7.5.
--

→ **Nouveauté** : Il faut minimiser la présence de substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction dans le dispositif :

*« Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif. Une attention particulière doit être accordée aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant*

*le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. »*

→ **Nouveauté** : S'il y a présence de phtalates, l'étiquetage doit en comporter sa mention :

*« Si des parties d'un dispositif (ou un dispositif lui-même) destiné à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances, contiennent des phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE, ces dispositifs doivent être étiquetés sur le dispositif lui-même et/ou sur l'emballage de chaque unité ou, le cas échéant, sur l'emballage de vente, en tant que dispositif contenant des phtalates. »*

→ **Nouveauté** : Des mesures particulières doivent être prises en cas de traitement des enfants, femmes enceintes ou allaitantes :

*« Si l'utilisation prévue de ces dispositifs inclut le traitement d'enfants ou le traitement de femmes enceintes ou allaitant, le fabricant doit fournir une justification spécifique pour l'utilisation de ces substances en ce qui concerne le respect des exigences essentielles, notamment du présent paragraphe, dans la documentation technique et, dans la notice d'utilisation, des informations sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et, le cas échéant, sur des mesures de précaution appropriées. »*

§ 12. Exigences pour les dispositifs médicaux raccordés à une source d'énergie ou équipés d'une telle source
--

→ **Nouveauté** : Les dispositifs contenant des logiciels ou ceux qui sont des logiciels doivent être validés comme les dispositifs médicaux :

*« Pour les dispositifs qui incorporent des logiciels ou qui sont eux-mêmes des logiciels médicaux, le logiciel doit être validé sur la base de l'état de l'art, en tenant compte des principes du cycle de développement ainsi que de gestion des risques, de validation et de vérification. »*

§ 13. Informations fournies par le fabricant
--

→ **Nouveauté** : tout utilisateur doit pouvoir utiliser le dispositif grâce aux informations mentionnées sur le produit :

*« 13.1. Chaque dispositif doit être accompagné des informations nécessaires pour pouvoir être utilisé correctement et en toute sécurité, en tenant compte de la formation et des connaissances des utilisateurs potentiels et pour permettre d'identifier le fabricant. »*

→ **Nouveauté** : des précisions ont été apportées aux premières informations à faire figurer sur l'étiquetage :

« 13.3 (...)

a) le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant. Pour les dispositifs importés dans la Communauté pour y être distribués, l'étiquetage, le conditionnement extérieur ou la notice d'utilisation contiennent, en outre, le nom et l'adresse du mandataire lorsque le fabricant n'est pas établi dans la Communauté;

b) les indications strictement nécessaires pour identifier le dispositif et le contenu de l'emballage en particulier pour les utilisateurs; »

→ **Nouveauté** : la mention de l'usage unique doit être identique dans tous les pays de la Communauté européenne :

« f) le cas échéant, une indication précisant que le dispositif est à usage unique. Une indication par le fabricant de l'usage unique doit être uniforme dans l'ensemble de la Communauté; »

→ **Nouveauté** : le fabricant doit préciser sur l'étiquetage du produit les risques liés à la réutilisation d'un dispositif à usage unique :

« Si le dispositif porte une indication précisant que le dispositif est à usage unique, des informations sur les caractéristiques connues et les facteurs techniques connus du fabricant qui pourraient présenter un risque si le dispositif devait être réutilisé. Si, conformément au point 13.1, aucune notice d'utilisation n'est nécessaire, l'information doit être rendue disponible pour l'utilisateur sur demande; »

→ **Nouveauté** : La notice d'instruction doit comporter, entre autres, ces deux nouvelles informations :

« o) un médicament ou une substance dérivée du sang humain incorporée dans le dispositif comme partie intégrante conformément au point 7.4;

(...)

q) date de publication ou dernière révision de la notice d'utilisation. »

Le fabricant établit alors une déclaration de conformité certifiant que le dispositif fabriqué répond aux exigences essentielles de la directive qui lui sont applicables.

## **IX. Evaluation de la conformité [35] [40]**

L'évaluation de la conformité du DM permet au fabricant de démontrer que son produit est conforme aux exigences essentielles de la directive 93/42/CEE.

C'est au fabricant de choisir la démonstration avec, le cas échéant, l'intervention d'un organisme notifié choisi par le fabricant. Le mode d'évaluation doit être effectué selon les modalités décrites dans l'article 11 de la directive 93/42/CEE en fonction de la classe à laquelle appartient le DM concerné.

Une fois la conformité démontrée et acquise, le fabricant peut apposer le marquage CE sur ses produits et les mettre sur le marché.

Sont exclus de ces procédures les dispositifs sur mesure et ceux destinés aux investigations cliniques qui diffèrent des autres dispositifs que par l'absence d'apposition du marquage CE. Ils doivent être conformes aux exigences essentielles qui les concernent de l'Annexe I, suivant la procédure décrite en Annexe VIII de la directive 93/42/CEE.

L'évaluation de la conformité est organisée selon deux aspects :

- l'évaluation de la conception du produit concerné (trois possibilités) :
  - examen de conception du produit ou examen de type réalisé par un organisme notifié : obligatoire pour les DM les plus critiques (classe III et DMIA),
  - maîtrise de la conception (Management de la Qualité),
  - déclaration de conformité sous la responsabilité du fabricant,
  
- l'évaluation de la qualité de la fabrication (deux possibilités) :
  - certification du système qualité complet ou propre à la production effectué par un organisme notifié,
  - déclaration de conformité sous la responsabilité du fabricant.

### **A. Pour les dispositifs fabriqués en série de classe I**

Les dispositifs médicaux de classe I ont un faible degré de risque.

Le fabricant fournit à l'organisme notifié une déclaration CE de conformité définie à l'annexe VII de la directive (auto-certification par le fabricant).

Des dispositions supplémentaires sont applicables aux dispositifs de classe I ayant une fonction de mesurage ou mis à l'état stérile sur le marché.

L'évaluation d'un organisme notifié est nécessaire pour les points touchant à la stérilité ou à la mesure.

## **B. Pour les dispositifs fabriqués en série de la classe IIa ou IIb**

Les dispositifs médicaux de classe IIa ont un degré moyen de risque et ceux de classe IIb ont un potentiel élevé de risque.

Pour la classe IIa, l'évaluation d'un organisme notifié est obligatoire et concerne le stade de la fabrication :

- système complet d'assurance de la qualité sauf examen CE de la conception (annexe II hors section 4),  
ou *au choix du fabricant* :
- déclaration CE de conformité (annexe VII) et vérification CE (annexe IV) ou assurance de la qualité de la production (annexe V) ou assurance de la qualité du produit (annexe VI).

Pour la classe IIb, un contrôle effectué par un organisme notifié s'impose en ce qui concerne la conception des dispositifs ainsi que leur fabrication :

- système complet d'assurance de la qualité sauf examen CE de la conception (annexe II hors section 4),  
ou *au choix du fabricant* :
- examen CE de type (annexe III) et vérification CE (annexe IV) ou assurance de la qualité de la production (annexe V) ou assurance de la qualité du produit (annexe VI).

## **C. Pour les dispositifs fabriqués en série de la classe III**

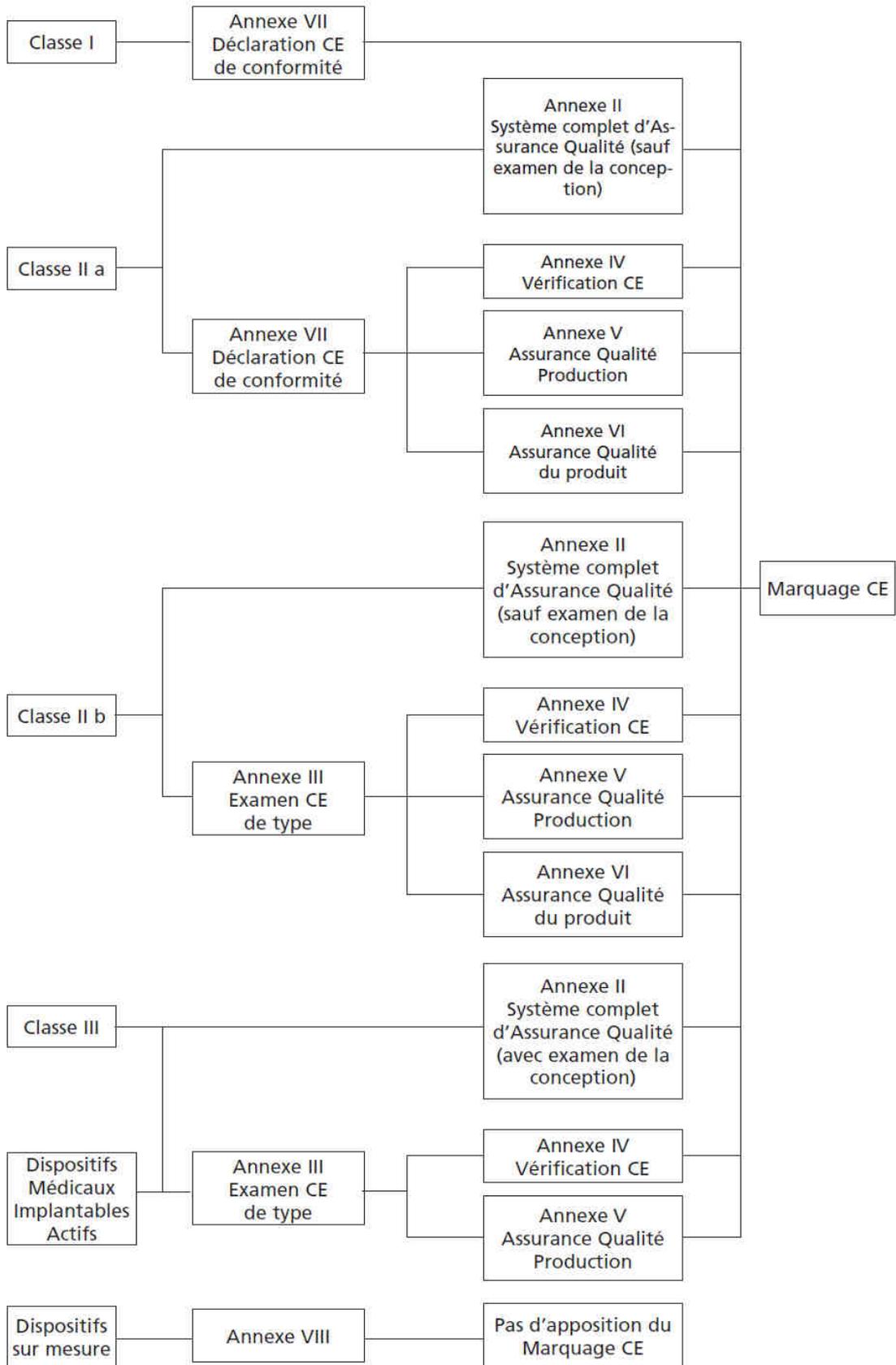
Les dispositifs médicaux de classe III ont un potentiel très sérieux de risque.

Un contrôle effectué par un organisme notifié s'impose en ce qui concerne la conception des dispositifs ainsi que leur fabrication. La mise sur le marché présuppose une autorisation préalable explicite sur la conformité :

- système complet d'assurance de la qualité avec examen CE de la conception du produit (annexe II),  
ou *au choix du fabricant* :
- examen CE de type (annexe III) et vérification CE (annexe IV) ou assurance de la qualité de la production (annexe V).

## **D. Récapitulatif des modes d'évaluation de la conformité**

Tableau 3 : Récapitulatif des modes d'évaluation de la conformité [33]



## E. Définition des modes d'évaluation [36]

### ❖ Système complet d'assurance de la qualité (annexe II)

Ce mode d'évaluation consiste en l'évaluation (§ 3) et la vérification (§ 3.3) du système de qualité du fabricant, l'examen de la conception (§ 4) du produit ainsi que la surveillance (§ 5 : inspection périodique par l'organisme notifié afin de vérifier que le fabricant applique correctement le système de qualité) par l'organisme notifié.

L'annexe II peut s'appliquer aux produits de classe III et aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA). Pour les classe IIa et IIb, elle s'applique sans l'examen de la conception.

### ❖ Examen CE de type (annexe III)

Cette procédure permet à l'organisme notifié d'attester qu'un échantillon représentatif de la production du DM en question est conforme aux exigences essentielles de la directive.

L'annexe III peut s'appliquer aux produits de classes IIb, III et aux DMIA.

### ❖ Vérification CE (annexe IV)

Ce mode d'évaluation comprend la vérification par contrôle et essai de chaque produit ainsi que la vérification statistique sur un échantillon de chaque lot homogène. L'organisme notifié peut ainsi vérifier que les produits sont conformes aux exigences essentielles.

L'annexe IV peut s'appliquer aux produits de classes IIa, IIb, III et aux DMIA.

### ❖ Assurance de la qualité de la production (annexe V)

Cette procédure consiste en l'évaluation et la surveillance du système de qualité approuvé pour la fabrication.

L'annexe V peut s'appliquer aux produits de classes IIa, IIb, III et aux DMIA.

### ❖ Assurance de la qualité des produits (annexe VI)

Ce mode d'évaluation permet à l'organisme notifié l'évaluation et la surveillance du système de qualité approuvé pour l'inspection finale du produit concerné (examens et essais de chaque produit ou échantillon représentatif).

Pour les dispositifs médicaux stériles et « *pour les seuls aspects de la fabrication destinés à l'obtention de l'état stérile et à son maintien, le fabricant applique les dispositions de l'annexe V points 3 et 4.* »

L'annexe VI peut s'appliquer aux produits de classes IIa et IIb.

## ❖ Déclaration CE de conformité (annexe VII)

Cette procédure permet au fabricant ou à son mandataire d'attester que les produits (y compris ceux à l'état stérile et avec une fonction de mesurage en plus de l'une des annexes II, IV, V ou VI) remplissent les obligations selon les exigences essentielles.

L'annexe VII peut s'appliquer aux produits de classes I et IIa.

## X. Marquage CE [33]

Le marquage CE est apposé sous la responsabilité du fabricant (ou de son mandataire).

Le fabricant doit faire la preuve de la conformité de son produit aux exigences de la directive européenne avant d'apposer le marquage CE sur son produit.

Le marquage CE matérialise la conformité du dispositif aux exigences essentielles de la directive.

Le marquage CE, une fois apposé, permet la mise sur le marché du dispositif dans tous les états membres de l'Union européenne et de l'Espace économique européen.

Le fabricant signe une déclaration CE de conformité et l'organisme notifié établit un certificat de marquage CE indiquant la procédure d'évaluation appliquée et le champ des produits.

Le certificat de marquage CE est valable 5 ans au maximum et renouvelable.

Le logo CE :

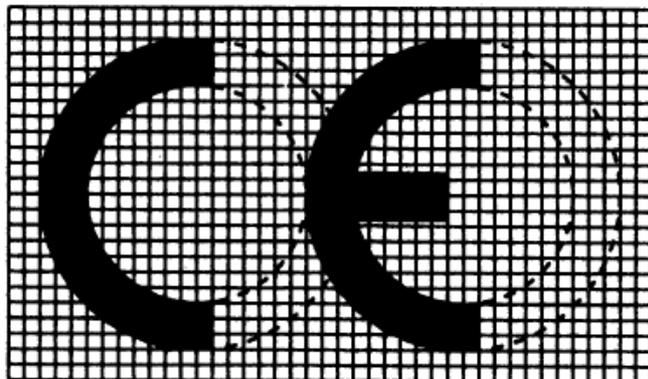
- *« indique aux gouvernements que le produit peut être vendu légalement dans l'Union européenne et la zone européenne de libre-échange,*
- *garantit que le produit peut circuler librement sur l'ensemble du marché unique européen,*
- *indique aux clients que le produit est conforme aux normes de sécurité reconnues et garantit ainsi un certain niveau de qualité,*
- *renforce la crédibilité du produit. »*

Selon l'article R. 5211-16 du CSP, « *Le marquage CE de conformité est apposé de façon visible, lisible et indélébile :*

- *sur le dispositif ou sur l'emballage assurant la stérilité,*
- *sur l'emballage commercial,*
- *sur les instructions d'utilisation. »*

L'annexe XII de la Directive 93/42/CEE définit la forme du logo CE :

Figure 2 : logo CE



Si la procédure d'évaluation fait intervenir un organisme notifié, le logo CE est suivi du numéro d'identification de celui-ci (exemple : 0459 pour le LNE/GMED).

Dans le cas d'une auto-certification (classe I), l'étiquetage du produit comporte uniquement le logo CE.

Deux certifications sont bien à distinguer :

- Le marquage CE est la certification obligatoire d'un produit.
- La certification d'entreprise suivant les normes ISO 9001, ISO 13485 relatives à l'assurance qualité, est une démarche volontaire de l'entreprise, même si celle-ci est requise pour certaines procédures de marquage CE.

### **A. Organisme notifié**

Afin de vérifier que le fabricant applique en permanence son système qualité approuvé à tous les produits mis sur le marché, la directive 93/42/CEE [36] précise :

*« Le but de la surveillance est d'assurer que le fabricant remplit correctement les obligations qui découlent du système de qualité approuvé.*

*Le fabricant autorise l'organisme notifié à effectuer toutes les inspections nécessaires et lui fournit toutes les informations pertinentes, en particulier:*

- *la documentation relative au système de qualité,*
- *la documentation technique,*
- *(...) »*

*« L'organisme notifié procède périodiquement aux inspections et aux évaluations appropriées afin de s'assurer que le fabricant applique le système de qualité approuvé et fournit un rapport d'évaluation au fabricant.*

*En outre, l'organisme notifié peut faire des visites inopinées au fabricant.*

*Lors de ces visites, il peut, s'il l'estime nécessaire, effectuer ou faire effectuer des essais pour vérifier le bon fonctionnement du système de qualité. »*

*« Il fournit au fabricant un rapport d'inspection et, si un essai a été effectué, un rapport d'essai. »*

La directive ne précise pas la fréquence de contrôle par l'organisme notifié. Il appartient à l'organisme notifié de décider des conditions de l'inspection qui lui paraissent les plus appropriées, sans imposer au fabricant des charges ou des contraintes abusives.

## **B. Maintien du marquage CE [35]**

Chaque DM doit être conforme aux exigences essentielles en respectant les deux conditions suivantes :

- *« si le dispositif médical fait l'objet d'une modification dans sa conception ou d'une modification de fabrication, la conformité aux exigences essentielles peut être remise en cause »,*
- *« la conception d'un dispositif médical a été approuvée par un organisme notifié ou le cas échéant, quand la conception a été déclarée conforme par le fabricant lui-même, la fabrication doit rester identique au modèle approuvé ».*

Le fabricant est ainsi responsable d'évaluer si des modifications de conception ou de fabrication nécessitent une déclaration à l'organisme notifié.

Une fois la déclaration faite par le fabricant, l'organisme notifié évalue les modifications proposées et vérifie si le système de qualité ainsi modifié répond encore aux exigences essentielles. L'organisme notifie sa décision au fabricant.

## **XI. La documentation technique**

La documentation technique est constituée par le fabricant et permet de démontrer la conformité du DM aux exigences essentielles. Ce dossier n'est pas à disposition du client mais peut l'être sur demande des autorités de contrôle.

Il est préparé pour chaque produit, quelle que soit sa classe ; et nécessite l'intervention d'un grand nombre de services dans l'entreprise : affaires réglementaires, assurance qualité, développement, laboratoire de recherche, marketing, contrôle qualité, recherche clinique, achats, transposition industrielle, etc.

Exemple de plan de la documentation technique du DM :

- Identification et déclaration d'engagement
- « *Check list* » des exigences essentielles
- Liste des normes applicables
- Notice d'utilisation et de projet d'étiquetage

- Dossier de gestion des risques
- Dossier de fabrication
- Evaluation biologique
- Evaluation clinique
- Suivi post-commercialisation

## **A. Identification et déclaration d'engagement**

La documentation technique doit présenter en préambule le nom et l'adresse de la personne responsable de la mise sur le marché, ainsi que les déclarations suivantes :

- conformité aux exigences essentielles de la directive,
- véracité du contenu du dossier et des certifications,
- matériovigilance,
- mise à jour du dossier,
- exclusivité de la demande : le fabricant doit fournir une déclaration écrite spécifiant qu'aucune autre demande n'a été introduite auprès d'un autre organisme notifié.

## **B. « Check list » des exigences essentielles**

Une fois la documentation technique complète et à la veille de la demande de marquage CE ou de l'auto-certification, le fabricant doit remplir la check-list [Annexe 3] des exigences essentielles correspondant à l'annexe I. En face de chaque exigence définie par la Directive 93/42/CEE, le fabricant mentionne le ou les mode(s) de preuve qui y réponde(nt).

## **C. Liste des normes applicables**

Au démarrage et tout au long du développement d'un nouveau DM, le fabricant doit tenir à jour la liste des normes applicables au projet.

Exemples :

- Qualité : ISO 9001, ISO 13485, ISO 14001,...
- Gestion des risques : ISO 14971,
- Etiquetage : EN 980, EN 1041,
- Techniques : exemple de l'ISO 13726 pour l'absorption /drainage des pansements, ISO 11137 / ISO 11737 pour la stérilisation par rayonnement, ...
- Evaluation biologique : ISO 10993,
- Investigations cliniques : ISO 14155.

## **D. Notice d'utilisation et projet d'étiquetage**

Le dossier technique doit comporter un exemplaire du projet d'étiquetage, et le cas échéant, la notice d'utilisation.

### ❖ Le projet d'étiquetage

La directive 93/42/CEE (§ 13 de l'annexe I) précise ce qui suit :

*« Dans la mesure où cela est possible et approprié, les informations nécessaires pour utiliser le dispositif en toute sécurité doivent figurer sur le dispositif même et/ou sur l'emballage de chaque unité ou, le cas échéant, sur l'emballage commercial. S'il n'est pas possible d'emballer séparément chaque unité, les informations doivent figurer sur une notice accompagnant un ou plusieurs dispositifs ».*

Les mentions d'étiquetage figurent sur l'emballage primaire, secondaire ainsi que sur la notice d'utilisation.

Des symboles peuvent être utilisés afin de traduire les termes mentionnés sur l'étiquetage. Le but est de simplifier l'étiquetage et d'éviter le développement de différents symboles pour une même information. Ces symboles sont décrits dans la norme NF EN 980 : « Symboles graphiques utilisés pour l'étiquetage des dispositifs médicaux » Juillet 2008.

Tableau 4: exemples de symboles utilisés pour l'étiquetage

Fabricant	
Usage unique	
Mention stérile suivie de la méthode de stérilisation (ici : R = irradiation)	
Date de péremption	
Numéro de lot	
Protéger de l'humidité	
Protéger de la lumière	

La directive 93/42/CEE exige que l'étiquetage comporte notamment les indications suivantes :

- identification du fabricant,
- identification du dispositif,
- code du lot, précédé par la mention LOT ou le numéro de série,
- date de péremption,
- date de fabrication,
- mention STERILE (et méthode de stérilisation),
- mention USAGE UNIQUE,
- mention EXCLUSIVEMENT POUR INVESTIGATIONS CLINIQUES,
- conditions particulières d'utilisation et instructions, précautions d'emploi.

#### ❖ La notice d'instruction

Selon le point 13 des exigences essentielles de l'annexe I de la directive 93/42/CEE, « *chaque dispositif doit être accompagné des informations nécessaires pour être utilisé en toute sécurité et permettre d'identifier le fabricant, en tenant compte de la formation et des connaissances des utilisateurs potentiels* ».

Chaque dispositif doit contenir dans son emballage une notice d'instruction. Une exception est faite pour les dispositifs des classes I et IIa, s'ils peuvent être utilisés en toute sécurité sans l'aide d'une notice.

La notice d'instruction doit être traduite dans la langue du pays où le DM est commercialisé.

## E. Gestion des risques [33] [35]

Conformément à la directive 93/42/CEE, une gestion de risques doit être conduite et mise à jour par le fabricant pour chaque produit.

La maîtrise des risques constitue un élément incontournable tout au long du cycle de vie du DM.

Cette méthodologie permet ainsi :

- D'identifier les dangers liés au produit,
- De vérifier si le risque est acceptable face au bénéfice pour le patient,
- D'assurer que son système de prévention est effectif,
- De mettre en place des actions correctives.

La directive européenne ne détaille pas la façon de procéder mais le fabricant peut se référer pour cela à la norme européenne ISO 14971 : « Dispositifs médicaux : gestion des risques ».

L'application de la norme EN ISO 14971 n'est pas obligatoire mais elle a été conçue pour aider les fabricants à introduire sur le marché des dispositifs médicaux sécurisés.

Même si la norme reconnaît que l'utilisation des dispositifs médicaux n'est pas complètement sans risques, les fabricants doivent toutefois s'assurer que les avantages liés à l'utilisation du

produit sont supérieurs aux risques encourus et que tous les risques ont été réduits à un niveau acceptable.

La norme précise que « *le fabricant doit établir, documenter et maintenir, tout au long du cycle de vie, un processus continu permettant d'identifier les phénomènes dangereux associés à un DM, d'estimer et d'évaluer les risques associés, de maîtriser ces risques et de contrôler l'efficacité de cette maîtrise. Ce processus doit comprendre les éléments suivants :*

- *l'analyse du risque,*
- *l'évaluation du risque,*
- *la maîtrise du risque,*
- *les informations de production et de postproduction. »*

Le danger est défini comme étant une source potentielle de dommage (blessure physique et/ou atteinte à la santé, ou dégât causé à l'environnement ou aux biens).

Le risque est défini comme étant la combinaison entre la fréquence d'un danger causant un dommage et le degré de gravité du dommage.

Les principaux risques à éliminer ou minimiser sont :

- Les risques liés à la toxicité des matériaux et à leur incompatibilité avec les tissus et cellules biologiques,
- Les risques d'infection pour le patient, l'utilisateur ou les tiers, lors des manipulations,
- Les risques liés aux caractéristiques physiques des dispositifs,
- Les risques liés aux conditions d'environnement raisonnable prévisibles (champs magnétiques, influences électriques, pression, température etc.),
- Les risques découlant du vieillissement des matériaux utilisés ou de la diminution de la précision d'un mécanisme de contrôle ou de mesure,
- Les risques liés à l'émission de rayonnements non intentionnels,
- Les conditions de stérilisation.

La gestion de risques est effectuée à différents moments dans la vie du produit :

- au démarrage du projet,
- avant la phase de recherche,
- avant la phase de développement,
- avant le lancement du produit,
- avant chaque modification du produit ou suite à un événement remettant en cause le produit et nécessitant la mise à jour de la gestion de risques.

Les résultats de la gestion de risques doivent figurer dans le dossier de marquage CE et sont audités par les organismes notifiés.

## **F. Dossier de fabrication**

Le dossier de fabrication comprend différentes rubriques :

- Description et composition du DM.
- Fabrication : description des étapes de fabrication, validations associées (stérilisation, etc.).
- Spécifications et contrôles des matières premières, de l'emballage et du produit fini.
- Etudes de stabilité réalisées sur le DM permettant de conclure à une durée de péremption du produit.

Le dossier de fabrication doit être conforme aux instructions de fabrication, de contrôle, au dossier de lot, etc.

## G. Evaluation clinique

Cette partie constitue une nouveauté de la directive 2007/47/CE.

### 1. Définition

Selon l'annexe I point 1 des Exigences essentielles de la directive 93/42/CEE, il est précisé que « *les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité* ».

Au point 3 de cette annexe, « *les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir une ou plusieurs des fonctions .../... et telles que spécifiées par le fabricant* ».

L'évaluation clinique est obligatoire : le point 6 bis de l'annexe I précise que la démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X.

L'évaluation clinique correspond à l'analyse des données cliniques relatives à un DM et est basée : (Annexe X – directive 93/42/CEE)

- *Sur l'analyse critique de la littérature scientifique pertinente actuellement disponible concernant la sécurité, les performances, les caractéristiques de conception et de la destination du dispositif démontrant l'équivalence du dispositif avec le dispositif auquel se rapportent les données et le respect des exigences concernées.*
- *L'évaluation critique des résultats de toutes les investigations cliniques réalisées*
- *L'évaluation critique de la combinaison des 2 types ci-dessus.*

Selon l'article 1 § k) de la directive 93/42/CEE, « les données cliniques proviennent :

- 1) Des investigation(s) clinique(s) du dispositif concerné, ou
- 2) Des investigation(s) clinique(s) ou d'autres études citées dans la littérature scientifique d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée, ou
- 3) Des rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le dispositif concerné ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée. ».

L'équivalence entre deux dispositifs est définie de la façon suivante : [41]

- Une équivalence clinique : le produit est utilisé sur le même site d'application, dans la même indication clinique, sur une population similaire, avec des performances similaires (compte tenu des effets cliniques escomptés).
- Une équivalence technique : le produit est utilisé dans les mêmes conditions, il a les mêmes propriétés et spécifications, les mêmes principes de fonctionnement.
- Une équivalence biologique : il utilise les mêmes matériaux en contact avec les mêmes tissus humains ou fluides corporels.

Leurs caractéristiques devront être suffisamment similaires de façon à ce qu'il n'y ait pas de différence clinique significative en termes de performance et de sécurité. Si des différences sont identifiées, elles devront être évaluées et documentées au regard de l'impact sur la sécurité et la performance.

## **2. Produits concernés**

L'évaluation clinique est dorénavant un élément essentiel à prendre en compte pour chaque DM, quel que soit sa classe, qu'il soit en développement ou déjà sur le marché en Europe. Tous les dispositifs médicaux doivent posséder cette documentation.

L'investigation clinique est obligatoire pour les dispositifs implantables et de classe III (sauf si justification).

## **3. Organisation pratique**

Les fabricants peuvent s'aider de guides émanant de la Commission européenne (MEDDEV) ou du Global Harmonization Task Force (GHTF) :

- Les guides MEDDEV: ces documents présentent une position commune suite à la consultation des autorités compétentes et représentants des commissions, des organismes notifiés et des fabricants. [[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)]

- MEDDEV 2.7/1 Rev 3 (Décembre 2009) : « Clinical evaluation : a guide for manufacturers and notified bodies »
  - MEDDEV 2.7/4 (Décembre 2010): Guidelines on Clinical investigations: a guide for manufacturers and notified bodies.
- Les guides GHTF [<http://www.ghtf.org/>] : ils ont été conçus en 1992 afin de proposer une meilleure uniformité entre les autorités compétentes de dispositifs médicaux en prenant en compte 2 objectifs : améliorer la sécurité des patients et accroître l'accès à des technologies médicales efficaces, sûres et cliniquement bénéfiques partout dans le monde. Le GHTF comprend 5 membres fondateurs : Union européenne, Etats-Unis, Canada, Australie et Japon.
- Certains pays participent au GHTF via leur organisation nationale : le Brésil via le LAHWP : Latin America Harmonization Working Party et la Chine via le AHWP : Asian Harmonization Working Party.
- Guide « *Clinical Evaluation* » Mai 2007
  - Guide « *Clinical Evidence – Key Definitions and Concepts* » Mai 2007

L'annexe X – directive 93/42/CEE précise que l'évaluation clinique est réalisée lors de la constitution du dossier de marquage CE et ses résultats doivent figurer dans la documentation technique du DM.

Pour les produits déjà sur le marché, l'évaluation clinique se fait de façon rétrospective au moyen des données obtenues par la surveillance après commercialisation.

La mise à jour régulière de l'évaluation clinique et de sa documentation est obligatoire et doit être justifiée et intégrée dans le système de management de la qualité.

#### 4. Voie bibliographique

La revue de la littérature est la 1<sup>ère</sup> étape pour établir si la comparaison à un DM existant peut être justifiée ou si un essai clinique doit être envisagé.

La revue de la littérature permet de justifier la décision de ne pas conduire un essai clinique. Elle aide également le fabricant à disposer de données cliniques générées par un tiers et fournissant des informations d'efficacité, de sécurité du DM concerné ou d'un DM équivalent.

La stratégie de recherche bibliographique doit suivre un protocole précisant les moyens d'identifier, sélectionner et recueillir les publications répondant aux besoins de l'évaluation clinique.

Le protocole doit inclure :

- Nom du produit
- Objectif de la revue des données
- Méthode :
  - Date et période de temps couverte

- Les sources de données qui seront utilisées avec une justification de leur choix (bases de données comme MEDLINE, groupe de revue comme la Collaboration Cochrane, des bases de données d'effets indésirables comme MAUDE, des textes de référence)
- les mots clés permettant la recherche des publications et leur justification,
- les critères de sélection et d'exclusion des données.

Un rapport, compilant les résultats et analysant chaque publication, doit être réalisé par un expert. L'objectif est de démontrer la sécurité et les performances du DM en conformité avec les exigences essentielles.

## **5. Investigations cliniques**

L'annexe X de la directive européenne 93/42/CEE concerne les investigations cliniques. Les investigations cliniques ont pour but de vérifier (Annexe X, point 2.1) que, dans les conditions normales d'utilisation, les performances du dispositif sont conformes à celles visées à l'annexe I. De plus, elles permettent de déterminer les éventuels effets secondaires indésirables dans les conditions normales d'utilisation et d'évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

Classiquement, deux types d'études sont envisageables : [42] [43]

- Études de faisabilité : réalisés immédiatement après la phase préclinique. Il s'agit d'essais prospectifs non comparatifs pour répondre aux questions portant sur la sélection des patients, la mise au point de la technique, l'efficacité clinique et mettre en évidence des risques éventuels.
- Études pour la démonstration du bénéfice clinique : le plus souvent sous la forme d'études randomisées et contrôlées, préférablement multicentriques (pour faciliter le recrutement). Le groupe témoin correspondra au traitement de référence selon les données de littérature.

La réglementation applicable à la conduite d'investigations cliniques est détaillée en partie 3 de cette thèse.

## **H. Suivi post-commercialisation [41] [44]**

Cette partie constitue également une nouveauté de la directive 2007/47/CE.

L'évaluation clinique est un élément important des exigences essentielles et elle s'établit en phase de pré-lancement. La directive 2007/47/CE oblige également le fabricant à mettre en place un système de surveillance du marché après le lancement du DM.

En effet, des événements peu fréquents ou des dommages peuvent apparaître lors de l'utilisation du DM à grande échelle ; alors qu'une étude clinique est réalisée sur un petit nombre de malades.

Différents moyens sont à la disposition du fabricant afin de collecter des informations pour vérifier que son DM présente toujours un rapport bénéfice-risque favorable :

- Retour de matériovigilance,
- Retour des réclamations qualité,
- Sondages des clients,
- Enquête des patients et utilisateurs,
- Revue de la littérature,
- Suivi clinique de post-lancement au travers de la prolongation du suivi des patients inclus dans l'étude clinique ou d'une étude observationnelle après le lancement, etc.

Trois guides permettent d'aider le fabricant dans sa démarche :

- o Guide MEDDEV 2.12-2 (Mai 2004): « *Guidelines on post market clinical follow up* »
- o Guide MEDDEV 2.12/2 Rev 2 (Janvier 2012): « *Post-market clinical follow up studies - A guide for manufacturers and notified bodies* »
- o Guide GHTF « *Post-Marketing Clinical Follow-up Studies* » Février 2010

Pour les dispositifs médicaux où des risques, identifiés par le fabricant, sont susceptibles d'apparaître et où l'évaluation de la sécurité et de la performance à long terme est critique, le suivi clinique de post-commercialisation est obligatoire.

Dans d'autres situations, ce suivi est également obligatoire :

- Caractère innovant : nouveauté du DM ;
- Sévérité de la maladie ou du traitement ;
- Population cible à risque ;
- Situation anatomique risquée ;
- Questions sans réponses sur la sécurité à long terme ou les performances ;
- Risques connus de par la littérature ;
- Risques connus d'après des dispositifs médicaux similaires ;
- Identification d'un risque pendant l'évaluation clinique pré-marquage CE, qui doit être prolongée sur une période plus grande et/ou un nombre de patients plus important ;
- Divergence des données de pré-commercialisation et post-mise sur le marché ;
- Interaction avec d'autres produits ou traitement ;
- Marquage CE basé sur l'équivalence.

Le fabricant doit mettre en place une organisation selon des procédures afin de réunir, analyser et documenter ce suivi post-commercialisation.

L'organisme notifié est censé contrôler à l'occasion des audits de suivi du système de gestion de la qualité et de la conformité, l'établissement par le fabricant de procédures adéquates afin d'assurer cette exigence.

Le suivi clinique post-commercialisation n'est pas obligatoire pour les dispositifs dont la performance clinique à long terme et la sécurité ont déjà été identifiés lors d'une utilisation précédente du dispositif.

L'organisme notifié doit approuver la stratégie prise par le fabricant.

## I. Evaluation biologique [45]

Les exigences essentielles de la directive 93/42/CEE imposent également au fabricant que soit étudiée la toxicité du DM : est-il compatible avec l'environnement biologique dans lequel il sera placé ? N'engendre-t-il pas d'infection, de réactions allergiques, d'effets cancérogènes... ?

L'annexe I, § 7.1 précise qu'« *une attention particulière doit être apportée :*

- *au choix des matériaux utilisés, notamment en ce qui concerne les aspects de la toxicité et, le cas échéant, de l'inflammabilité,*
- *à la compatibilité réciproque entre les matériaux utilisés, les tissus et les cellules biologiques, ainsi que les liquides corporels en tenant compte de la destination du dispositif, (...)* »

Lors du développement d'un DM, le fabricant doit tenir compte des informations suivantes afin d'établir son plan d'évaluation biologique :

- caractéristiques et propriétés des matériaux constituant le DM,
- nature du contact avec le corps humain (peau, muqueuse, tissus, os, circulation, etc.),
- durée de contact (inférieure à 24h, inférieure à 30 jours ou supérieure à 30 jours).

En fonction de ces éléments, la norme NF EN ISO 10993-1 [46] permet d'aider le fabricant à établir la démarche à suivre et les tests à conduire.

L'évaluation biologique doit être réalisée par un expert et est organisée à partir d'un ensemble de tests et d'études. Chaque test apporte des informations complémentaires sur le comportement du DM. Ne tenir compte que d'un seul résultat ne serait pas suffisamment représentatif de la toxicité complète du produit.

Tout changement (de fabrication, composition, matériaux, utilisation, etc.) doit amener le fabricant à se questionner sur une mise à jour éventuelle de l'évaluation biologique du DM.

Le fabricant a le choix de procéder à des essais in vitro ou in vivo en fonction des applications finales du DM.

Les normes ISO 10993 sont organisées de la façon suivante :

- . Partie 1 : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque
- . Partie 2 : Exigences relatives à la protection des animaux
- . Partie 3 : Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction

- . Partie 4 : Choix des essais pour les interactions avec le sang
- . Partie 5 : Essais concernant la cytotoxicité in vitro
- . Partie 6 : Essais concernant les effets locaux après implantation
- . Partie 7 : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène
- . Partie 8 : Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques
- . Partie 9 : Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation
- . Partie 10 : Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée
- . Partie 11 : Essais de toxicité systémique
- . Partie 12 : Préparation des échantillons et matériaux de référence
- . Partie 13 : Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères
- . Partie 14 : Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques
- . Partie 15 : Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages
- . Partie 16 : Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables
- . Partie 17 : Établissement des limites admissibles des substances relargables
- . Partie 18 : Caractérisation chimique des matériaux
- . Partie 19 : Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux [Spécification technique]
- . Partie 20 : Principes et méthodes relatifs aux essais d'immunotoxicologie des dispositifs médicaux [Spécification technique]

## **XII. Après le marquage CE**

### **A. Mise en place d'un système de matériovigilance**

Surveiller les incidents liés à l'utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché constitue une exigence essentielle au niveau sanitaire. L'article 10 de la directive 93/42/CEE oblige aux Etats membres de « *prendre les mesures nécessaires pour que les données portées à leur connaissance, (...), concernant les incidents liés (...) à un dispositif de classe I, IIa, IIb ou III soient recensées et évaluées d'une manière centralisée.* »

Selon l'article R.5212-1 du Code de la Santé Publique, la matériovigilance est définie comme ayant « *pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux qui sont définis à l'article L.5211-1. Elle s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques* ».

Elle comporte le signalement et l'enregistrement des incidents ou des risques d'incidents, la réalisation de toutes études ou travaux concernant la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux et la réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

Le système national est organisé de la façon suivante :

[<http://www.ansm.sante.fr/?UserSpace=default>]

### **Echelon national :**

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

L'ANSM a un rôle de contrôle du marché et a la compétence pour prendre les mesures de police sanitaire appropriées, en cas de risque pour la santé publique.

- Commission de sécurité sanitaire des dispositifs médicaux.

Cette Commission nationale a pour missions : (selon l'article R.5212-7 du CSP)

1. *De participer à l'évaluation des informations sur les incidents et risques d'incidents mettant en cause des dispositifs médicaux,*
2. *De donner un avis à la demande du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé :*
  - *sur les mesures prises ou à prendre pour éviter que les incidents ou risques d'incidents liés à l'utilisation de ces dispositifs se reproduisent ;*
  - *sur les programmes et les résultats des contrôles et des évaluations menés dans le cadre de la surveillance du marché et organisés par l'agence ;*
  - *sur toute question relative à la mise sur le marché et à l'utilisation de ces dispositifs ainsi que sur la détermination des normes qui s'y appliquent ;*
3. *De participer à la veille technologique ;*
4. *De proposer au directeur général de l'agence tous travaux et enquêtes qu'elle estime utiles au maintien de la sécurité sanitaire des dispositifs médicaux.*

### **Echelon local :**

- Les correspondants locaux de matériovigilance des établissements de santé.
- Les fabricants.
- Les professionnels de santé.
- Quiconque ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident : les utilisateurs et les tiers (ex : distributeurs). Les patients peuvent également signaler un événement.

Selon l'article L.665-6 du Code de la Santé Publique, *les fabricants, utilisateurs d'un dispositif et les tiers ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, doivent le signaler sans délai à l'autorité administrative de tout rappel de ce dispositif du marché, pour une raison technique ou médicale. Le fabricant d'un dispositif ou son mandataire est tenu d'informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout rappel de ce dispositif du marché, motivé par une raison technique ou médicale.*

**Les obligations des fabricants sont les suivantes : [33]**

- Désigner un correspondant matériovigilance auprès du Ministère de la Santé (article R5212-13 du CSP.).
- Déclarer à l'ANSM de façon immédiate sans délai tout incident ou risque d'incident grave, ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers mettant en cause un dispositif du marché (articles L.5212-2 et R.5212-14), ainsi que tout rappel d'un DM du marché pour une raison technique ou médicale.
- Déclarer à l'ANSM de façon facultative tous les autres événements indésirables (réaction nocive lors de l'utilisation d'un DM dans son indication; utilisation d'un DM ne respectant pas les instructions du fabricant, dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un DM, etc.). (Article R.5212-15).
- Déclarer à l'ANSM tout rappel de ce DM du marché, motivé par une raison technique ou médicale (Article L. 5212-2).

L'ANSM propose une aide au signalement des incidents de matériovigilance. [Annexe 4].

De plus, si l'effet indésirable remet en cause la certification du DM, l'organisme notifié doit être prévenu par le fabricant.

Dans une étude faite en Janvier 2012, l'ANSM a comptabilisé environ 10 000 signalements relatifs au DM par an. [42]

## **B. Déclaration préalable de mise sur le marché**

Afin que les Autorités Compétentes puissent remplir leur rôle de contrôle du marché, il est demandé aux fabricants de dispositifs médicaux de les informer de la mise sur le marché sur le territoire français, selon les modalités suivantes :

[\[http://www.ansm.sante.fr/?UserSpace=default\]](http://www.ansm.sante.fr/?UserSpace=default)

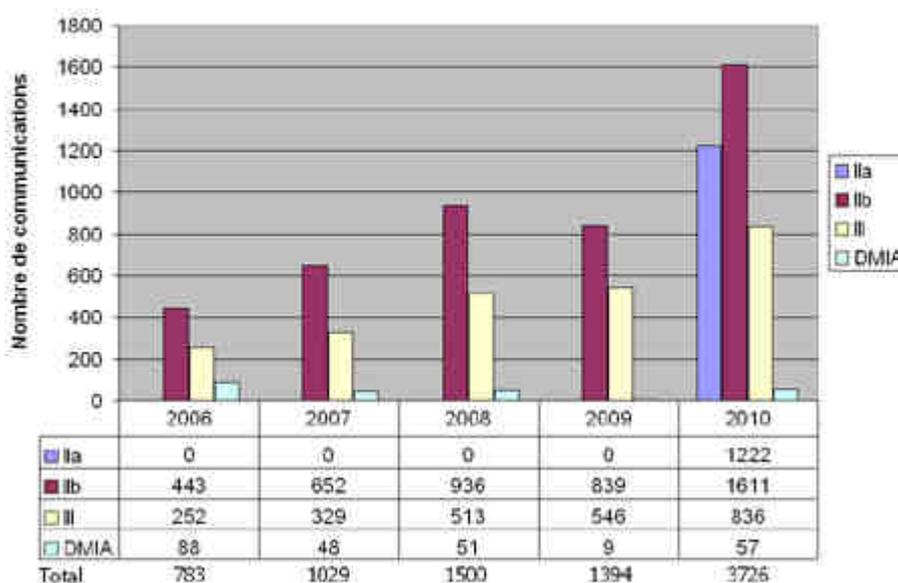
Tableau 5 : Conditions pour le fabricant préalables à la mise sur le marché en fonction du type de DM concerné.

Dispositifs médicaux concernés	Conditions pour le fabricant
. classe I . classe I stériles (Is) . classe I avec fonction de mesurage (Im), . classe I stériles avec fonction de mesurage, . dispositifs sur mesure, . assemblage de dispositifs médicaux, . stérilisation de dispositifs médicaux.	. Déclaration du DM concerné à l'ANSM lors de la 1 <sup>ère</sup> mise sur le marché en France ou dans tout autre Etat membre de l'Union Européenne . Le fabricant doit avoir son siège social en France
. classe IIa, . classe IIb, . classe III, . implantables actifs DMIA	. Déclaration du DM concerné à l'ANSM lors de la 1 <sup>ère</sup> mise en service sur le marché français . Le déclarant peut être le fabricant, le mandataire ou le distributeur responsable de la mise sur le marché en France

Les communications devront comporter les éléments suivants :

- la dénomination commerciale du DM communiqué,
- les noms et adresse de la personne procédant à la communication,
- les coordonnées du fabricant,
- un exemplaire de l'étiquetage et de la notice d'instructions du DM concerné.

Figure 3 : Répartition annuelle des communications faites à l'ANSM  
 [http://www.ansm.sante.fr/?UserSpace=default]



La Directive 2007/47/CE modifiant la Directive 93/42/CEE, en application depuis mars 2010, a imposé la déclaration obligatoire pour tous les dispositifs médicaux de classe IIa.

### C. Surveillance du marché

A partir de la date de mise sur le marché des dispositifs médicaux, les fabricants peuvent être contrôlés par : [33]

- l'organisme notifié,
- l'autorité compétente,
- la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), ou
- la Direction générales des douanes.

*« Ces surveillances reposent sur les données des produits issues des déclarations et communications obligatoires réalisées par les fabricants, mandataires et distributeurs ; et sur les saisines reçues de tiers (institution, fabricant, professionnel de santé,...). »*

[<http://www.ansm.sante.fr/?UserSpace=default>]

Ces opérations de surveillance peuvent s'adresser à la fois à un DM en particulier ou à un ensemble de dispositifs répondant à une problématique spécifique.

Pour des raisons de sécurité, l'article 8 de la directive 93/42/CEE prévoit une clause de sauvegarde. Un Etat Membre peut avoir recours à cette clause lorsqu'il constate *« que des dispositifs correctement installés, entretenus et utilisés conformément à leur destination risquent de compromettre la santé et/ou la sécurité des patients, des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes »*.

L'Etat Membre doit alors prendre les mesures utiles pour : [33]

- retirer du marché le DM mis en cause,
- en interdire ou restreindre la mise sur le marché ou la mise en service.

Ces situations peuvent survenir en cas de non respect des exigences essentielles, de mauvaise application ou de lacune des normes européennes.

Ces mesures doivent être justifiées et notifiées sans délai à la Commission européenne qui estime si celles-ci sont fondées (extension à toute l'Union européenne) ou non (la libre circulation est rétablie).

La possibilité est laissée au fabricant ou à son mandataire de formuler ses observations avant la mise en œuvre de ces décisions.

Ainsi, force est de constater qu'une Autorité compétente peut retirer un marquage CE et prendre des mesures appropriées envers l'organisme qui a délivré le certificat au fabricant.

## D. Le remboursement

*« Contrairement à la réglementation sur les médicaments, aucun processus européen pour le remboursement n'existe pour les dispositifs médicaux. La plupart des pays utilisent un système de groupes homogènes de malades pour fixer un prix pour une procédure médicale particulière, comprenant tous les produits qui seront utilisés dans cette procédure.*

[<http://www.emergogroup.com/fr/services/europe/remboursement-dispositif-medical-europe>]

*Les autorités utilisent une évaluation des technologies de santé pour décider quels produits seront formellement approuvés pour utilisation dans la procédure, en veillant à ce que seuls soient remboursés les dispositifs médicaux démontrés efficaces sur le plan clinique et économique.*

*Toutefois, la décision concernant les dispositifs médicaux qui seront admissibles à un remboursement (et souvent aussi le montant) par le gouvernement ou le fournisseur d'assurance de santé du patient est dirigée par la politique locale du gouvernement en matière de soins et de santé. Il peut donc y avoir des différences considérables dans le processus d'approbation du remboursement de matériel médical et dans les données exigées entre les différents pays. Aussi, le processus peut être sujet à modifications régulières, quand les pays réforment leurs systèmes de santé et leurs budgets en fonction de leurs politiques actuelles. »*

En cas de prise en charge, les dispositifs médicaux sont sujets à des évaluations complémentaires à celles relatives au marquage CE.

En France, ces évaluations dépendent de procédures d'inscription et de tarification différentes.

### 1. Les différentes institutions

❖ HAS : Haute Autorité de Santé

[[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_452559/presentation-de-la-has](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452559/presentation-de-la-has)]

Elle a été créée par la Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie afin de contribuer au maintien d'un système de santé solidaire et au renforcement de la qualité des soins, au bénéfice des patients.

Son statut : c'est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, dotée de la personnalité morale et disposant de l'autonomie financière.

Ses missions :

- Evaluer scientifiquement l'intérêt médical des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes professionnels et de proposer ou non leur remboursement par l'assurance maladie ;

- Promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers de santé ;
- Améliorer la qualité des soins dans les établissements de santé et en médecine de ville ;
- Veiller à la qualité de l'information médicale diffusée ;
- Informer les professionnels de santé et le grand public et d'améliorer la qualité de l'information médicale ;
- Développer la concertation et la collaboration avec les acteurs du système de santé en France et à l'étranger.

❖ CNEDIMTS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

Elle a été créée en 2001 par la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2000 et ses décrets d'application, sous le nom de la « Commission d'évaluation des produits et prestations » (CEPP). [47]

Son statut : l'une des 7 commissions spécialisées de la HAS.

Ses missions : [[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_452559/presentation-de-la-has](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452559/presentation-de-la-has)]

1. Formuler des recommandations sur des bases scientifiques et rendre des avis en vue du remboursement par l'Assurance maladie des dispositifs médicaux à usage individuel ou d'autres produits à visée diagnostique, thérapeutique ou de compensation du handicap (à l'exclusion des médicaments) et des prestations associées, en évaluant le service attendu ou rendu.
  - À la demande des fabricants : avis sur les demandes d'inscription, de renouvellement d'inscription ou de modifications des conditions d'inscription.
  - En réponse à des saisines : avis sur la prise en charge, conditions de prescription et d'utilisation et spécifications techniques.
2. Examiner, sur mandat du Collège de la HAS, toute autre question relative à l'évaluation et au bon usage des dispositifs médicaux et des technologies de santé, y compris ceux financés dans le cadre des prestations d'hospitalisation.
3. Informer au travers de documents à l'usage des praticiens, fiches d'information thérapeutique et recommandations destinées aux prescripteurs.

Elle éclaire ainsi les pouvoirs publics sur les décisions de remboursement et contribue à améliorer la qualité des pratiques professionnelles et des soins aux patients.

❖ CEPS : Comité économique des produits de santé

C'est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie.

Selon l'article L162-17-3 du CSP, ce comité est chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. [<http://www.sante.gouv.fr/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps.html>]

Les décisions du CEPS sont prises de manière collégiale, en conformité avec les orientations qu'il reçoit publiquement des ministres, et sous le contrôle du juge administratif. Dans le cadre des orientations qu'il reçoit des ministres, le CEPS est chargé de proposer les tarifs de remboursement des produits et prestations de l'article L. 165-1 du CSP et, le cas échéant leur prix. Il peut pour la fixation de ces tarifs et de ces prix conclure avec les praticiens, les fabricants ou les distributeurs concernés des conventions pouvant notamment porter sur les volumes de ventes. Le CEPS assure un suivi périodique de ces dépenses.

Le CEPS contribue enfin, par ses propositions, à la définition de la politique économique des produits de santé.

❖ COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

L'article R5104-52 du CSP créé par le Décret n°2000-1316 du 26 décembre 2000 précise qu'une commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles est créée au sein de chaque établissement de santé.

Cette commission participe, par ses avis, à :

- la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur de chaque établissement de santé,
- l'élaboration de la liste des médicaments et dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement,
- l'élaboration de recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments et dispositifs médicaux stériles,
- l'élaboration de recommandations en matière de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

## **2. Les différentes modalités de prise en charge**

La loi de financement de la sécurité sociale du 29/12/1999 et ses décrets 256 et 257 du 26 mars 2001, ont modifié l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale :

*« le remboursement par l'assurance maladie des dispositifs médicaux à usage individuel, des tissus et cellules issus du corps humain..., des produits de santé autres que les médicaments visés à l'art L 162-17, et des prestations de service et d'adaptation associées, est subordonné à leur inscription sur une liste établie après avis d'une commission dont le secrétariat est assuré par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé... L'inscription est effectuée soit par la description générique de tout ou partie du produit concerné, soit sous forme de marque ou de nom commercial.*

*L'inscription sur la liste peut elle-même être subordonnée au respect de spécifications techniques, d'indications thérapeutiques ou diagnostiques et de conditions particulières de prescription et d'utilisation. »*

Les principales procédures de prise en charge sont les suivantes : [43]

- i. Cas général des dispositifs médicaux inscrits sur la Liste des produits et prestations remboursables ou LPPR : déclaration du code correspondant à la ligne générique ou avis de la CNEDiMTS + CEPS
- ii. Cas général des dispositifs médicaux intégrés dans les prestations hospitalières (« intra-GHS ») dans les établissements de santé : avis des COMEDiMS +/- évaluation par la HAS
- iii. Cas des dispositifs médicaux (qui ne sont pas à usage individuel) pris en charge dans le cadre de l'acte : avis de la HAS. Leur prix et leur remboursement sont fixés par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

#### ***i. Cas des dispositifs médicaux inscrits sur la LPPR [43]***

Cette liste porte sur le DM lui-même et également sur la prestation nécessaire à la bonne utilisation. Cette complémentarité entre l'appareil (le DM) et l'appareillage (la prestation) est une des caractéristiques de la LPPR (remplace depuis 2001 le Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (TIPS) selon l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale).

La LPPR est divisée en quatre parties :

- Titre I : Matériels et traitements à domicile, aliments diététiques, articles pour pansements.
- Titre II : Orthèses et prothèses externes (lunettes, montures, appareils correcteurs de surdité, prothèses oculaires et faciales, chaussures orthopédiques, corsets, prothèses pour amputation, etc.)
- Titre III : Dispositifs médicaux implantables (prothèses internes)
- Titre IV : Véhicules pour personnes handicapées physiques.

Si le fabricant d'un DM à usage individuel et utilisé par le patient lui-même ou son entourage souhaite qu'il soit remboursé par l'Assurance Maladie, il doit faire une demande d'inscription de son DM sur la LPPR. Selon l'article R.165-3 du Code la Santé publique, deux modalités

coexistent pour l'inscription d'un DM sur la LPPR : l'inscription sous forme générique ou sous nom de marque.

- *L'inscription sous forme de description générique constitue le principe général. [43]*

Ce mode d'inscription identifie un type de produit selon les indications, ses spécifications techniques, sans mention de nom de marque ou de société. Si le fabricant estime que son produit ou sa prestation répond à l'intitulé d'une des lignes génériques de la LPPR, il lui suffit d'étiqueter son produit selon la nomenclature LPPR.

Tout DM de ce type répondant à la définition et aux spécifications techniques d'une des lignes génériques de la LPPR est pris en charge par l'Assurance Maladie.

Le produit ne fait pas l'objet d'évaluation par la CNEDIMTS lors de la première inscription mais fait toutefois l'objet d'une déclaration obligatoire auprès de l'ANSM (décret n°2010-247 du 10 mars 2010).

Jusqu'à fin 2004, les inscriptions sous forme générique valaient pour une durée illimitée. Le décret 2004-1419 du 23 décembre 2004 a introduit une limite de 5 ans pour l'inscription des descriptions génériques et en conséquence un programme annuel de révision de ces dernières, défini par arrêté, est actuellement effectué par la CNEDIMTS.

- *L'inscription sous forme de nom de marque ou de nom commercial (art R 165-1/2/3) [43]*

Cette modalité est mise en œuvre quand il n'y a pas de ligne générique correspondant au produit car :

- c'est un produit qui présente un caractère innovant,
- l'impact sur les dépenses d'assurance maladie, les impératifs de santé publique, le contrôle et/ou la difficulté de définir des spécifications techniques minimales nécessitent un suivi particulier du produit,
- le fournisseur décide que son produit a une performance supérieure à la description basique de la ligne générique,
- il s'agit de tissus et de cellules d'origine humaine, ou de dispositifs incorporant des produits biologiques.

Le bien-fondé de la demande d'inscription sur la LPPR est évalué par la CNEDIMTS qui s'appuie notamment sur le dossier de demande de remboursement déposé par l'industriel (fabricant ou distributeur).

Le tarif de remboursement du DM fait alors l'objet d'une négociation entre le CEPS et le fabricant.

Dans le cas d'un DM innovant, l'inscription sous nom de marque a vocation à être transitoire, selon l'article R.165-3 du Code de la Sécurité Sociale (« *A tout moment, l'inscription sous forme d'une description générique peut être substituée à l'inscription d'un ou plusieurs produits sous forme de marque ou de nom commercial par arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale et du ministre chargé de la santé après avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé* »).

En effet dès lors que le produit innovant fait l'objet d'une concurrence, l'inscription sous forme de description générique pourra apparaître justifiée. En revanche, l'inscription sous forme de nom de marque pour des raisons de santé publique s'inscrit a priori dans la durée.

### ***ii. Cas des dispositifs médicaux intégrés dans les groupes homogènes de séjours (GHS) dans les établissements de santé [43]***

Depuis 2004, les établissements de santé publics et privés sont financés dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A). Les dépenses de certains dispositifs médicaux sont de ce fait intégrées dans les prestations d'hospitalisation. Ainsi les dispositifs médicaux tels que les implants d'ophtalmologie, les matériels d'ostéosynthèse, les sutures et agrafes digestives sont inclus dans le coût des groupes homogènes de séjours (GHS).

Conformément aux articles R.5126-48 et suivants du CSP, la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) participe par ses avis à l'élaboration notamment de la liste des dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement. La HAS peut se saisir et évaluer certains dispositifs médicaux intégrés dans les GHS.

### ***iii. Cas des dispositifs médicaux pris en charge dans le cadre de l'acte [48]***

La HAS évalue le service attendu des actes professionnels, puis rend un avis sur leur inscription aux nomenclatures des actes pris en charge par l'Assurance Maladie (NGAP : Nomenclature générale des actes professionnels, CCAM : Classification commune des actes médicaux, NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale), sur les conditions de leur inscription et, le cas échéant, sur leur radiation de cette liste.

L'évaluation du service attendu prend en compte :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique (efficacité, sécurité et place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique),
- l'intérêt de santé publique (impact de l'acte sur la santé de la population et sur le système de soins).

Les actes en question vont de la pose d'implants dentaires (NGAP) à l'ostéodensitométrie pour le diagnostic de l'ostéoporose (CCAM), en passant par la recherche du VIH ou du virus de l'hépatite C dans le sperme (NABM). Ils utilisent dans leur grande majorité des dispositifs médicaux.

Cette évaluation médicale est réalisée par la commission d'évaluation des actes professionnels (CEAP), commission spécialisée de la HAS. La CEAP s'appuie sur les travaux du SEAP (service évaluation des actes professionnels) de la HAS.

Elle est saisie le plus souvent par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) mais peut également s'autosaisir à l'occasion d'un dépôt de dossier de remboursement à la CNEDiMTS.

Les demandes d'évaluation se font directement sur le site de la HAS en complétant le formulaire en ligne d'inscription au programme de travail.

### **3. L'évaluation médico-technique de la CNEDiMTS**

Dans le cas d'une première demande d'inscription, l'avis de la commission porte notamment sur l'appréciation du service attendu (SA) et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de l'amélioration du service attendu (ASA). Ensuite, lors de la demande de renouvellement d'inscription, cet avis portera sur l'appréciation du service rendu (SR) et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de l'amélioration du service rendu (ASR).

#### ***i. Evaluation du service attendu (SA) [49]***

L'avis de la commission porte sur l'appréciation du service attendu du produit ou de la prestation. Ce dernier correspond à un service clinique répondant à un besoin des professionnels de santé et des patients.

Selon l'article R.165-2 du Code de la sécurité sociale, « *Le service attendu est évalué, dans chacune des indications du produit ou de la prestation et, le cas échéant, par groupe de population, en fonction des deux critères suivants :*

- *l'intérêt du produit ou de la prestation au regard, d'une part, de son effet thérapeutique, diagnostique, ou de compensation du handicap ainsi que des effets indésirables ou des risques liés à son utilisation, d'autre part, de leur place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap compte tenu des autres thérapies ou moyens de diagnostic ou de compensation disponibles ;*
- *son intérêt de santé publique attendu, dont notamment son impact sur la santé de la population, en termes de mortalité, de morbidité et de qualité de vie, sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique, diagnostique ou de handicap, son impact sur le système de soins et son impact sur les politiques et programmes de santé publique. »*

*« Le service attendu est apprécié, le cas échéant, en fonction des spécifications techniques et des conditions particulières de prescription et d'utilisation auxquelles l'inscription est subordonnée. »*

*« Les produits et prestations dont le service attendu est insuffisant pour justifier l'inscription au remboursement ne sont pas inscrits sur la liste. »*

L'évaluation du SA est donc fondée sur l'analyse des critères suivants :

- une détermination qualitative et/ou quantitative du besoin médical auquel répond le DM avec une détermination de la stratégie actuelle et la place du DM dans cette stratégie ou les modifications de la stratégie susceptibles d'être induites par ce dernier ;
- le rapport bénéfice/risque du DM : rapport entre un ou plusieurs bénéfices et un ou plusieurs risques établis à partir de preuves scientifiques. L'évaluation cherche à préciser les résultats du rapport bénéfice/risque observés au cours de l'utilisation du DM après accès à la prise en charge par l'Assurance maladie. Elle tient pour cela compte des résultats observés au cours des essais cliniques et des éventuelles limites à leur extrapolation à la population susceptible d'être traitée par ce DM en situation courante d'utilisation ;
- l'intérêt de santé publique à l'échelle de la population française dans la vie pratique.

Cette évaluation est faite pour chaque indication revendiquée et le cas échéant par groupe de population.

## **ii. *Evaluation de l'amélioration du service attendu (ASA)*** **[49]**

Lorsque le service attendu est suffisant pour justifier l'inscription au remboursement, selon l'article R.165-11 du Code de la sécurité sociale, l'avis de la Commission porte également sur *« l'appréciation de l'amélioration du service attendu par rapport à un produit, un acte ou une prestation comparable ou à un groupe d'actes, de produits ou de prestations comparables, précisément désignés, considérés comme référence selon les données actuelles de la science et admis ou non au remboursement »*.

Le comparateur pertinent est issu de la stratégie de référence, ou de la stratégie utilisée en pratique en l'absence de preuve scientifique, ou l'absence de traitement si le besoin n'est pas couvert. Il peut correspondre à un autre DM, inscrit ou non sur la LPPR, un produit, un médicament, une prestation, ou un acte admis ou non au remboursement.

Les critères de comparaison sont des critères cliniques (mortalité, morbidité, compensation du handicap, réduction des effets indésirables), de qualité de vie, de commodité d'emploi avec bénéfice clinique pour les patients.

Le choix du niveau d'ASA se fait en s'appuyant sur une grille comportant 5 niveaux :

- . ASA I : amélioration majeure,
- . ASA II : amélioration importante,
- . ASA III : amélioration modérée,
- . ASA IV : amélioration mineure,
- . ASA V : absence d'amélioration (apport du DM comparable à celui des alternatives de référence).

Sauf impossibilité méthodologique justifiée et argumentée à l'aide de références bibliographiques, l'ASA est démontrée à l'aide d'essais cliniques contrôlés randomisés utilisant un critère de jugement principal validé.

### **iii. Renouvellement d'inscription [49]**

- *Évaluation du service rendu (SR)*

*« L'inscription ne peut être renouvelée, après avis de la CNEDiMTS, que si le produit ou la prestation apporte un service rendu suffisant pour justifier le maintien de son remboursement.*

*Le service rendu est déterminé par la réévaluation des critères ayant conduit à l'appréciation du service attendu en tenant compte des résultats des études demandées le cas échéant lors de l'inscription ainsi que des nouvelles données disponibles sur le produit ou la prestation et l'affection traitée, diagnostiquée ou compensée, des autres produits et prestations inscrits sur la liste et des autres thérapies ou moyens disponibles.*

*L'appréciation du service rendu est évaluée dans chacune des indications thérapeutiques, diagnostiques ou de compensation du handicap admises au remboursement. » (Article R.165-11-1 du Code de la sécurité sociale).*

Dans le cas des descriptions génériques, le programme annuel de révision effectué par la CNEDiMTS revient à évaluer la justification du maintien de leur inscription en fonction des critères précédemment cités et si nécessaire de définir leurs modalités d'utilisation.

- *Évaluation de l'amélioration du service rendu (ASR)*

*« [...] Lorsque le service rendu est suffisant pour justifier le renouvellement d'inscription, l'appréciation de l'amélioration du service rendu par rapport à un produit, un acte ou une prestation comparable ou un groupe d'actes, de produits ou de prestations comparables précisément désignés, considérés comme référence selon les données actuelles de la science et admis ou non au remboursement. Cette référence peut être celle retenue pour apprécier l'amélioration du service rendu. Cette évaluation conduit à considérer l'amélioration du service rendu comme majeure, importante, modérée, mineure ou à en constater l'absence. Elle est réalisée pour chaque indication thérapeutique, diagnostique ou de compensation du*

*handicap dans laquelle la commission estime le renouvellement d'inscription fondé.* » (Article R.165-11-1 du Code de la sécurité sociale).

#### ***iv. Recommandations de la CNEDiMTS pour les études cliniques [49]***

La CNEDiMTS demande de fournir dans le dossier de demande d'inscription les publications ou les rapports correspondants au produit, ainsi qu'une synthèse de chaque étude sous forme d'un tableau regroupant plusieurs items avec notamment la référence de l'étude, le type, la date et la durée, l'objectif, la méthode et les résultats.

De plus, la CNEDiMTS a publié des exigences méthodologiques relatives aux essais comparatifs.

L'essai contrôlé randomisé est le schéma d'étude optimal pour démontrer la supériorité du produit par rapport à la stratégie de référence. Il peut également être utilisé pour montrer une équivalence ou une « non-infériorité » du produit en question.

### **4. L'évaluation médico-économique du CEPS [50] [51]**

#### ***i. Définition***

L'évaluation médico-économique se définit comme une analyse comparative de différentes stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou préventives (acte, innovation programme de dépistage, etc.), sur la base de leurs coûts et de leurs résultats de santé.

L'objectif de l'évaluation médico-économique est donc d'identifier la stratégie avec le meilleur rapport entre efficacité, tolérance, maniabilité et coût.

#### ***ii. Les méthodes d'évaluation médico-économique***

Quatre méthodes d'évaluation sont à distinguer :

- ❖ L'analyse de minimisation des coûts est l'étude la plus simple des évaluations médico-économiques. Elle est utilisée quand les résultats cliniques sont identiques dans les deux groupes étudiés. Dans ce cas, l'analyse ne concerne que la comparaison des coûts et le choix se portera sur la solution la moins coûteuse.
- ❖ L'analyse coût-efficacité est l'analyse le plus souvent utilisée pour l'évaluation économique en santé. Pour un coût donné et en comparaison à une stratégie de référence, cette approche cherche à déterminer la stratégie donnant une efficacité maximale. Les résultats sont exprimés en termes physiques : par exemple en coût par année de vie gagnée ou nombre de morts évités. Ainsi les rapports coût/efficacité entre les différentes stratégies peuvent être comparés. Les analyses coût-efficacité

permettent de choisir la stratégie ayant la meilleure efficacité médicale au moindre coût.

- ❖ L'analyse coût-utilité permet d'intégrer la qualité de vie des personnes concernées ou leur préférence par rapport au résultat médical. Cette technique a l'avantage d'utiliser le jugement de valeur des patients par rapport aux résultats de santé obtenus. La mesure du résultat peut s'exprimer par « vivre x années en bonne santé » ou « vivre y années avec un handicap ». Le plus connu des indicateurs est le QALY (Quality Adjusted Life Years, années de vie pondérées par leur qualité).
- ❖ L'analyse coût-bénéfice est la méthode la moins utilisée en médico-économie car elle associe une valeur monétaire aux résultats de santé. En effet, les analyses coût-efficacité et coût-utilité n'intègrent pas les montants à partir desquels une intervention ou un acte devient socialement injustifiés. L'approche la plus fréquente consiste à demander aux citoyens combien ils seraient capables de payer pour disposer d'une stratégie thérapeutique particulière par exemple. C'est pourquoi cette méthode fait l'objet de nombreuses critiques sur le plan méthodologique et éthique.

### **XIII. Récentes affaires et conséquences sur la réglementation du dispositif médical**

Deux récentes affaires portant sur un médicament (affaire du MEDIATOR<sup>®</sup> des Laboratoires Servier en 2009) et sur un dispositif médical (affaire des prothèses mammaires des Laboratoires PIP en 2010) déclenchent un énorme chamboulement dans le paysage des industries du médicament et du dispositif médical, ainsi qu'au sein des autorités compétentes.

#### **A. Affaire du MEDIATOR<sup>®</sup> et ses conséquences**

La 1<sup>ère</sup> affaire concerne un médicament des Laboratoires Servier, le MEDIATOR<sup>®</sup>, antidiabétique, prescrit hors-AMM comme coupe-faim et qui serait à l'origine de plusieurs centaines de décès en France (commercialisé de 1975 à 2009).

Le ministère de la santé a sollicité fin 2010 l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) pour analyser les événements. L'IGAS a rendu son 1<sup>er</sup> rapport en Janvier 2011 sur le MEDIATOR<sup>®</sup> [52]. La synthèse de ce rapport constate les éléments suivants :

- « *Le déroulement des événements relatés dans ce rapport est très largement lié au comportement et à la stratégie des laboratoires Servier qui, pendant 35 ans, sont intervenus sans relâche auprès des acteurs de la chaîne du médicament pour pouvoir poursuivre la commercialisation du MEDIATOR<sup>®</sup> et pour en obtenir la reconnaissance en qualité de médicament anti-diabétique.* »

- « *Anomalies majeures de fonctionnement de l'agence* ».
- « *Le dispositif de pharmacovigilance a failli à sa mission* ».
- « *Multiplicité des instances sanitaires chargées du médicament, leur cloisonnement et leur complexité rendent le système lent, peu réactif* ».
- « *Manque de principe de précaution* ».
- « *Mise en évidence de conflits d'intérêts entre les experts de l'agence et les Laboratoires Servier* ».

Face au besoin de réformer le système de sécurité sanitaire afin qu'il soit entièrement tourné vers les intérêts des patients et de la santé publique, le gouvernement lance une large concertation début 2011 au travers des « Assises du médicament » (incluant les dispositifs médicaux). Il s'agit de groupes de travail représentant les prescripteurs des produits de santé, dispensateurs, utilisateurs, régulateurs, chercheurs, fournisseurs, personnes qualifiées.

Les rapports de l'IGAS ainsi que les résultats des Assises du médicament aboutissent à la loi du Ministre de la Santé, Xavier Bertrand, sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, publiée au Journal Officiel le 30 décembre 2011.

Ce texte s'articule autour de trois grands axes : la prévention des conflits d'intérêts, la création d'une nouvelle agence du médicament et le renforcement de la pharmacovigilance. [<http://www.vie-publique.fr/actualite/panorama/texte-vote/loi-du-29-decembre-2011-relative-au-renforcement-securite-sanitaire-du-medicament-produits-sante.html>]

#### ❖ **La prévention des conflits d'intérêts**

*« Les membres des commissions siégeant auprès des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale, ainsi que des agences et des organismes publics, seront soumis à l'obligation de remplir une déclaration d'intérêts, qui sera rendue publique et actualisée chaque année. Obligation sera également faite aux laboratoires pharmaceutiques de rendre publics les avantages (en nature ou monétaires) qu'ils procurent aux professionnels de santé, étudiants en médecine, aux associations de patients, aux établissements de santé et aux organes de presse spécialisée. »* (« Sunshine Act à la française » et renforcement de la loi anti-cadeaux dite DMOS : se référer au paragraphe H. 1. de la 3<sup>ème</sup> partie)

#### ❖ **La création d'une nouvelle agence du médicament**

*« L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) sera réorganisée en Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Elle sera chargée d'évaluer les bénéfices et les risques des produits, de surveiller le risque tout au long de leur cycle de vie et de réévaluer régulièrement les bénéfices et les risques. Elle sera dotée du pouvoir de prononcer des sanctions financières. »*

## ❖ Le renforcement de la pharmacovigilance

« L'ANSM conserve sa mission de pharmacovigilance, avec des prérogatives élargies. Elle pourra demander des études supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité d'un produit de santé, au moment et après l'octroi de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM). L'ANSM pourra suspendre, modifier ou retirer une AMM, dans le cas où les conditions d'octroi ou les obligations d'études supplémentaires ne seraient pas respectées. »

La loi prévoit également le renforcement de la publicité des produits de santé. Pour les dispositifs médicaux :

- Interdiction de publicité auprès du grand public pour les DM remboursables à l'exception des DM présentant un faible risque pour la santé humaine dont la liste sera fixée par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.
- Publicité autorisée auprès des professionnels de santé sauf pour les DM présentant un risque important pour la santé humaine et dont la liste sera fixée par arrêté du ministre chargé de la santé. Cette publicité sera soumise à une autorisation préalable (valable pour une durée de 5 ans renouvelable ou qui peut être aussi suspendue ou retirée par décision motivée de l'agence).

De plus, la loi met en place deux nouveaux contrôles sur les dispositifs médicaux :

- Contrôle de la conformité aux spécifications techniques de la LPPR relative au remboursement ;
- Evaluation des DM intra-GHS.

Au moment de la rédaction de cette thèse, seul le décret concernant la publicité vient d'être publié le 9 mai 2012 (décret n° 2012-743).

## **B. Affaire des prothèses PIP et ses conséquences**

Cette seconde affaire concerne un dispositif médical de classe III : la prothèse mammaire de la société PIP à base d'un gel de silicone non homologué. Commercialisée entre 2002 et 2010 dans de nombreux pays du monde (environ 400 000 prothèses vendues), elle est à l'origine d'un grand nombre de ruptures précoces de poches et de réactions inflammatoires. Des cas de cancers du sein ont été rapportés mais à ce jour, il n'existe pas de données démontrant un lien de causalité entre le DM et le risque de cancer du sein. Les autorités de santé européennes ont recommandé le retrait de ces prothèses.

Suite à cette affaire, le 1<sup>er</sup> février 2012, la DGS et l'ANSM remettent au ministre de la Santé un rapport [53] sur les contrôles effectués par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse depuis sa création, ainsi que sur les mesures mises en œuvre jusqu'à ce jour.

Ce rapport donne le constat que les dirigeants de la société PIP ont organisé une « *tromperie de grande ampleur* » envers les femmes implantées, les professionnels de santé, les autorités

sanitaires et l'organisme notifié concerné. Et malgré le cadre législatif et réglementaire du dispositif médical, cette société a réussi à cacher la réalité sur le matériau non homologué.

Au regard de leur analyse, la DGS et l'ANSM recommandent de renforcer les exigences de mise sur le marché et de surveillance du marché, tant sur le plan national que communautaire.

Au niveau national, ils proposent de renforcer l'inspection de l'ANSM, de favoriser le signalement des effets indésirables, et notamment de consolider le système de matériovigilance.

Sur un plan communautaire, ils souhaitent que soit révisée la directive européenne 93/42/CEE relative aux DM avec les objectifs suivants :

- Accentuer les exigences essentielles en matière de sécurité (le fabricant devra démontrer un rapport bénéfices/risques favorable et non « acceptable » comme actuellement ;
- Obliger à des investigations cliniques pour les DM de classe IIb, III, invasifs à long terme et implantables afin de confirmer après la mise sur le marché les bénéfices apportés au patient, et création d'un répertoire d'essais cliniques ;
- Améliorer le fonctionnement des organismes notifiés par un meilleur encadrement de leurs activités et des critères d'habilitation plus stricts ;
- Renforcer les contrôles des fabricants par les organismes notifiés ;
- Améliorer l'information sur les DM en mettant en place un résumé des caractéristiques du produit ;
- Faciliter la traçabilité des DM « sensibles » en mettant en œuvre un identifiant unique (et pas uniquement par le numéro de lot) ;
- Renforcer les inspections des autorités compétentes ;
- Créer un comité ad hoc au niveau communautaire.

Face à ces recommandations, le ministre de la santé sollicite la Commission européenne afin qu'elle révisé la Directive européenne.

Or, la Commission européenne est déjà en cours de préparation depuis plusieurs années d'une nouvelle version de la Directive 93/42/CEE dont la publication était prévue pour 2012...

La Commission européenne discute actuellement avec les Etats membres afin de voir comment la surveillance des DM et des fabricants de DM peut être renforcée avec le cadre législatif et réglementaire d'aujourd'hui.

## **Partie 3. Réglementation des essais cliniques portant sur un dispositif médical**

### **I. Bases réglementaires**

Comme exposé en première partie de cette thèse, les textes de référence sur les essais cliniques sont le code de Nuremberg de 1947 et la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale de 1964 (modifiée en 1975, 1983, 1989, 1996 puis 2000).

La France fut l'un des Etats Membres en Europe les plus précurseurs concernant l'encadrement juridique des essais cliniques.

Cet engagement s'est traduit par la loi dite Huriet- Sérusclat, loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Son champ d'application n'était pas limité au médicament mais également aux autres produits de santé.

Cette loi a représenté un changement majeur dans l'encadrement des recherches biomédicales en France en établissant les principes suivants : [<http://www.cpp-sudmed2.fr/La-loi-Huriet-Serusclat>] [54]

- protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale avec dispositions spécifiques pour accroître la protection des populations vulnérables (mineurs, urgence, incapables,...),
- obligation d'un consentement libre et éclairé,
- définition du statut des deux acteurs principaux : le promoteur qui est responsable de la recherche et l'investigateur qui réalise la recherche,
- distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct,
- création des Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) afin qu'ils soient consultés avant le commencement de chaque recherche biomédicale,
- information des autorités compétentes par simple lettre d'intention,
- déclaration à l'autorité compétente des événements indésirables graves,
- inscription à la Sécurité Sociale et à une assurance obligatoires.

Trois ans plus tard, la directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 introduit la notion d'investigations cliniques pour les dispositifs médicaux et précise dans l'annexe X que les objectifs des investigations cliniques sont les suivants:

- *« vérifier que, dans des conditions normales d'utilisation, les performances du dispositif sont conformes à celles visées à l'annexe I point 3, et*
- *déterminer les éventuels effets secondaires indésirables dans des conditions normales d'utilisation et d'évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. »*

Puis, moins de dix ans plus tard, est adoptée par les Etats Membres la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. S'étant largement inspirée de la loi Huriet-Sérusclat, cette directive a pour objectif d'harmoniser les dispositions législatives, réglementaires et administratives en Europe tout en maintenant les droits de l'homme et de la dignité humaine.

Cette directive fixe les principes de bases afin d'encadrer la conduite d'essais cliniques avec des médicaments (les autres produits de santé ne sont pas concernés).

Par la suite, avec plus d'un an de retard, la France transpose cette directive européenne en droit français par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (dispositions législatives). [55]

Et il faudra attendre 2 ans supplémentaires pour voir publier les dispositions réglementaires : décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 [56], relatif aux recherches biomédicales, pris en application de la loi de santé publique du code de la santé publique. [57]

Du fait de dispositions préexistantes en France par la loi Huriet-Sérusclat, la transposition ne se limite pas qu'au médicament mais la loi du 9 août 2004 concerne également les dispositifs médicaux et DMDIV ainsi que les autres produits de santé relevant de la compétence des autorités compétentes selon l'article R. 5311-1 du CSP :

- cosmétiques, produits de tatouage,
- médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie cellulaire xénogénique ou de thérapie génique,
- produits sanguins labiles, organes, tissus d'origine humaine ou animale, préparations de thérapie cellulaire mentionnées à l'article L.1243-1 du CSP.

Récemment, la Directive 2007/47/CE modifiant la directive 93/42/CEE a apporté des nouveautés (Art. 15 et Annexe X) qui nécessiteront une mise à jour de la loi du 9 août 2004.

Exemple : déclaration de tous les événements indésirables graves alors que la loi française prévoit uniquement la déclaration de toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus et de tous les événements indésirables graves pouvant être liés à la procédure de mise en œuvre du dispositif médical.

De plus, la loi Jardé parue au journal officiel le 6 mars 2012 modifie l'organisation des catégories de recherches portant sur la personne (le terme « biomédical » disparaît). Elle définit un cadre unique à toutes les recherches, comprenant 3 catégories classées selon le niveau de risque encouru dans un ordre décroissant :

- recherches interventionnelles (anciennement les recherches biomédicales),
- recherches interventionnelles qui ne concernent pas les médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales (anciennement les soins courants),
- recherches non interventionnelles.

Le fonctionnement des CPP sera modifié et lors d'une demande d'avis de recherches par un industriel, le CPP sera désigné de manière aléatoirement par une commission.

## II. Normes et guides européens

Les normes et guides permettent d'aider l'industriel ou l'institutionnel à mener des études cliniques conformément à la réglementation.

La norme harmonisée NF EN ISO 14155 [58] intitulé « Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques », non applicable aux DMDIV, a été mise à jour en 2011 et expose les bonnes pratiques pour la « conception, la conduite, l'enregistrement et l'établissement des rapports des investigations cliniques menées sur des sujets humains en vue d'évaluer la sécurité ou les performances des dispositifs médicaux à des fins réglementaires. »

[[http://www.iso.org/iso/fr/catalogue\\_detail.htm?csnumber=45557](http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=45557)]

Les guides mis à disposition par la Commission européenne sont les suivants :

[[http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)]

- MEDDEV 2.7/1 Rev 3 (Décembre 2009) : « *Clinical evaluation : a guide for manufacturers and notified bodies* » - intégrant les nouveautés apportées par la Directive 2007/47/CE.

Les organismes notifiés doivent contrôler la justification de mener ou non une évaluation clinique, vérifier l'adéquation des données et la démonstration de la conformité.

- MEDDEV 2.7/2: “*Guide for Competent Authorities in making an assessment of clinical investigation; notification*”. Décembre 2008 (en conformité avec l'ISO 14155).
- MEDDEV 2.7/3: « *Clinical investigations: serious adverse event reporting - SAE reporting form* ». Décembre 2010 (intégrant les nouveautés apportées par la Directive 2007/47/CE comme la déclaration obligatoire de tous les événements indésirables graves notamment).

Le groupe GHTF a également publié un guide : « *Clinical Investigations* » datant de Février 2010. [<http://www.ghtf.org/>]

## III. Loi de santé publique du 9 août 2004 [55] et son décret d'application [56]

### A. Définitions

La loi de santé publique du 9 août 2004 prévoit trois types de recherches :

### ❖ **La recherche biomédicale (Art. R.1121-1 du CSP)**

La recherche biomédicale se définit comme étant la « *recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.* »

« *Les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical sont entendues comme tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.* »

Sont également concernées par cette définition et par conséquent soumises à la réglementation de la recherche biomédicale, les recherches suivantes :

- « *Les recherches qui portent sur des techniques ou des stratégies innovantes ou considérées comme obsolètes,*
- *Les recherches qui portent sur l'évaluation d'une combinaison innovante d'actes ou de produits, même si chacun de ceux-ci pris isolément est d'utilisation courante,*
- *Les recherches portant sur une comparaison de stratégies médicales, lorsque l'une de ces stratégies peut, en l'état des connaissances être considérée comme supérieure à l'autre en termes de sécurité et d'efficacité.* »

Ces études sont parfois dites « interventionnelles ».

Le champ d'application des dispositions de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 se limite aux essais dits « interventionnels ».

### ❖ **L'essai clinique non interventionnel (Art. R.1121-2 du CSP)**

Les recherches non interventionnelles sont définies comme des « *recherches pour lesquelles la stratégie médicale destinée à une personne qui se prête à la recherche n'est pas fixée à l'avance par un protocole et relève de la pratique courante* ».

Les recherches non interventionnelles portant sur le DM sont entendues comme toute recherche où le produit est prescrit et utilisé de manière habituelle, conformément à la notice d'instruction, ou pour les recherches portant sur les DMDIV, à la notice d'utilisation.

Il n'y a pas de procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance.

Ces études correspondent aux études observationnelles, épidémiologiques et ne rentrent pas dans le champ d'application de la loi n°2004-806 du 9 août 2004.

### ❖ **Recherches visant à évaluer les soins courants (Art. R.1121-3 du CSP)**

Ces recherches ont pour objectif « *d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications.* »

Tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole.

« Les modalités particulières de surveillance mises en œuvre dans ces recherches ne comportent que des risques et des contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche. »

« L'information de cette dernière fait l'objet d'un document écrit soumis préalablement au comité de protection des personnes intéressé. »

Uniquement pour les soins courants portant sur un médicament, ces études sont soumises à la même réglementation que celle applicable à la recherche biomédicale.

Ces recherches visant à évaluer les soins courants ne rentrent pas dans le champ d'application de la loi n°2004-806 du 9 août 2004.

## B. Comment qualifier un essai portant sur un dispositif médical

Une première distinction peut être faite en fonction de la présence ou non du marquage CE et du respect des indications du DM :

Tableau 6: qualification de la recherche en fonction du type de DM, issue d'une présentation du SNITEM du 14/01/2009

	Sans marquage CE	Avec marquage CE			
Type de recherche	↓  Recherche biomédicale	Nouvelle indication ou impact sur le rapport bénéfices / risques	Indication du marquage CE ↙ ↘		
		↓  Recherche biomédicale	Avec modification / pratique courante et suivi habituel ↙ ↘		Sans modification / pratique courante et suivi habituel
			Impact sur le rapport bénéfices / risques pour le patient ↓	Pas d'impact sur le rapport bénéfice / risque pour le patient ↓	↓  Recherche non interventionnelle
		Recherche biomédicale	Soins courants		

Une seconde distinction est à considérer : différenciation d'une recherche biomédicale portant sur un DM d'une recherche biomédicale ne portant pas sur un produit de santé.

L'ANSM précise qu'il est nécessaire de tenir compte de l'objectif principal de l'essai et le rôle du DM dans cet essai. [59]

Tableau 7 : qualification de la recherche en fonction de son objectif et du rôle du DM.

Objectif principal de l'essai	
« Etudier les performances (l'effet), l'efficacité ou la sécurité d'un DM ou les conséquences de son utilisation »	« Etudier notamment la physiologie, la physiopathologie ou l'anatomie en utilisant un DM »
Rôle du DM	
Finalité médicale : thérapeutique ou diagnostique	N'est pas l'objet de la recherche Utilisé pour les besoins de la recherche
↓	↓
Essai clinique portant sur un DM	Essai clinique ne portant pas sur un produit de santé

### **C. Rappel des principales modifications apportées par la loi du 9 août 2004 et le décret d'application à la loi Huriet-Sérusclat [57] [60]**

Les principaux points d'évolution sont les suivants :

- Les termes « essais ou expérimentations » de la loi Huriet-Sérusclat sont remplacés par le terme plus large de « recherches ».
- La suppression de la distinction des recherches avec bénéfice individuel direct (BID) et sans bénéfice individuel direct (SBID) au profit du rapport bénéfices/risques encourus. Cela se traduit notamment par des indemnités facultatives en compensation des contraintes subies avec un montant maximum par an, un examen médical pour tous, la création du fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
- Les CCPPRB (Comités consultatifs de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale) deviennent les CPP (Comités de protection des personnes) avec extension de leurs compétences.
- Nouveau régime d'autorisation des recherches : une recherche ne peut commencer qu'après l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente.
- Ajout de modalités pratiques de l'assurance du promoteur.
- Autorisation des lieux de recherche biomédicale pour une durée limitée.

- Création d'une base de données nationale des recherches biomédicales et d'un répertoire des recherches biomédicales autorisées.
- Information et consentement : renforcement des conditions et modifications concernant les personnes protégées.
- Vigilance : en plus de la déclaration des effets indésirables graves inattendus à l'autorité compétente, le promoteur doit lui transmettre un rapport annuel de sécurité comprenant tous les effets indésirables attendus et inattendus.

## **IV. Recherches biomédicales**

L'article L.1121-2 du CSP, modifié par la loi du 9 août 2004 énonce les principes éthiques suivants :

« *Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :*

- *si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;*
- *si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;*
- *si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition ;*
- *si la recherche biomédicale n'a pas été conçue de telle façon que soient réduits au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité pour les mineurs et de la capacité de compréhension pour les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement.*

*L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société.*

*La recherche biomédicale ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »*

Ainsi la recherche visant à améliorer les connaissances scientifiques sur l'être humain ne doit pas dominer sur l'intérêt de la personne.

### **A. Acteurs**

#### **1. Définitions**

##### **❖ Le promoteur**

Selon l'Article L1121-1 du CSP, « *la personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur.* »

*Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne.*

*Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes (...).* »

#### ❖ **Le représentant légal du promoteur [61]**

Selon la norme NF EN ISO 14155 : 2011, le représentant légal est une « *personne, organisme judiciaire ou autre organisme autorisé par la loi en vigueur à consentir, pour le compte d'un sujet pressenti, à la participation de ce dernier à une investigation clinique.* »

Un représentant légal du promoteur est désigné au sein de la Communauté européenne si le promoteur est établi hors de la Communauté européenne.

Il assume les responsabilités du promoteur en respectant toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises.

Il peut également déléguer certaines activités comme la soumission réglementaire aux autorités.

Si un promoteur, établi en dehors du territoire de la Communauté européenne, a la responsabilité de plusieurs recherches biomédicales dans la Communauté européenne, il peut désigner un représentant légal différent pour chaque recherche.

Si le promoteur est établi en dehors de la France mais au sein de la Communauté européenne, il ne peut désigner un représentant légal. Le promoteur doit respecter toutes les dispositions législatives et réglementaires françaises.

#### ❖ **Organisation contractuelle de recherche ou CRO (contract research organization)**

Selon la norme harmonisée, il s'agit d'une « *personne ou organisation engagée par le promoteur pour exercer une ou plusieurs responsabilités ou tâches liées à l'investigation clinique* » qui appartiennent au promoteur. La responsabilité finale des activités de la CRO revient au promoteur.

#### ❖ **L'(es) investigateur(s)**

L'article L1121-1 du CSP le définit comme étant « *la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu.* »

Selon l'article L. 1121-3 du CSP, les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que si elles sont réalisées sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

La norme ISO 14155 précise également qu'un investigateur peut être un promoteur-investigateur s'il prend lui-même la responsabilité de lancer une investigation clinique.

#### ❖ **L'investigateur principal**

La norme harmonisée indique que l'investigateur principal est une « *personne qualifiée responsable de la conduite de l'investigation clinique sur un site d'investigation* ».

#### ❖ **L'investigateur coordonnateur**

L'article L. 1121-1 du CSP précise que « *lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, sur un même lieu ou sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur.* »

#### ❖ **Le moniteur, assistant ou attaché de recherche clinique**

Cette personne est mandatée par le promoteur afin d'assurer pour ce dernier le suivi de la recherche biomédicale et le contrôle de sa qualité. (Art. L.1121-3)

## **2. Responsabilités du promoteur [58]**

### 1. Qualité

Durant l'investigation clinique, il doit mettre en place et faire appliquer les principes d'assurance et de contrôle qualité à l'aide de procédures écrites afin de garantir que le déroulement de la recherche est conforme aux normes applicables.

### 2. Planification

Le promoteur doit définir les tâches et les responsabilités relatives, choisir les investigateurs et l'investigateur coordonnateur, nommer les moniteurs. Il s'assure que toutes les parties (investigateurs, moniteurs, etc.) disposent de la formation et des connaissances nécessaires pour l'utilisation des dispositifs à l'essai, des procédures, des documents cliniques (brochure investigateur, cahier d'observation, formulaire et obtention du consentement éclairé, etc.), et pour l'évaluation et l'enregistrement des résultats.

Le promoteur vérifie également que toutes les activités liées à l'investigation clinique sont décrites dans le protocole (ou plan d'investigation clinique) et le formulaire de consentement éclairé.

### 3. Préparation

Le promoteur vérifie que tous les documents sont correctement signés et que les dispositifs à l'étude seront disponibles quand il aura reçu l'autorisation des autorités compétentes ainsi que l'avis favorable du comité d'éthique.

Il prévoit une assurance pour couvrir tout dommage lié à la recherche et précise dans un contrat les dispositions financières pour les investigateurs.

### 4. Conduite

Le promoteur est responsable de la tenue à jour du nombre de dispositifs à l'essai disponibles pendant la recherche, de la conservation des échanges avec les autorités et comités d'éthique. Il s'assure de la bonne surveillance de la recherche (vérification des données source, examen des rapports, etc.) et est également responsable de la soumission des rapports de sécurité aux autorités compétentes et comités d'éthique.

### 5. Surveillance

Le promoteur doit vérifier que l'avancement de l'investigation clinique est conforme au protocole et aux éventuels amendements qui auront été approuvés par les autorités compétentes et comités d'éthique.

Il s'assure que le moniteur remplit correctement ses fonctions lors de l'évaluation et de l'initiation du site d'investigation, de ses visites de surveillance sur site, des clôtures et des rapports de surveillance.

### 6. Sécurité

Le promoteur est chargé de l'évaluation continue de la sécurité de la recherche par l'examen de la survenue de tous les événements, effets indésirables et défauts rapportés par les investigateurs. Il est responsable des déclarations de sécurité (immédiates ou retardées) aux autorités compétentes et comités d'éthique en conformité avec les réglementations en vigueur et il doit informer l'ensemble des investigateurs des événements indésirables graves.

### 7. Clôture de l'investigation clinique

Le promoteur vérifie que toutes les activités de clôture sont réalisées conformément aux normes applicables. Il est responsable de l'analyse statistique ainsi que de la rédaction du rapport final et de l'information des autorités compétentes et comités d'éthique de la clôture de la recherche.

### **3. Responsabilités de l'investigateur principal [58]**

L'investigateur principal est en charge de la bonne conduite de la recherche au sein de son site ainsi que de la protection, de la sécurité et du bien-être des personnes qui se prêtent à la recherche.

#### **1. Qualifications**

L'investigateur principal doit détenir la formation, les compétences et l'expérience nécessaires pour mener à bien son rôle. Il est également responsable de la qualification du site d'investigation (moyens humains et matériels suffisants).

#### **2. Communication avec le promoteur**

Il doit informer le promoteur de tout écart avec le protocole ainsi que tout événement indésirable (pour lequel il constitue un rapport) survenant pendant la durée de l'investigation clinique.

#### **3. Obtention du consentement éclairé**

Il doit se conformer aux exigences réglementaires et aux principes éthiques afin d'obtenir le consentement éclairé de la personne se prêtant à la recherche.

#### **4. Conformité avec le protocole**

L'investigateur principal doit approuver et signer le protocole, qu'il respecte durant toute la durée de l'investigation clinique. Il peut proposer au promoteur des modifications à apporter au protocole mais ne peut les appliquer sans l'accord préalable du promoteur et de l'autorité compétente, du comité d'éthique s'il y a lieu.

Il s'assure que les personnes autorisées sur le site utilisent correctement le dispositif à l'essai selon les exigences du protocole et les instructions d'utilisation. Il vérifie que les moyens humains et matériels définis initialement sont maintenus tout au long de la recherche et il contrôle la bonne conservation des enregistrements. Enfin, il accepte les visites de surveillance du moniteur et les éventuels audits des autorités.

#### **5. Soins des sujets**

La personne se prêtant à la recherche doit recevoir les soins appropriés de l'investigateur principal et doit être suivi pendant et après l'investigation clinique en cas d'événements indésirables. L'investigateur principal doit l'informer de la cause possible de l'événement indésirable. Il doit fournir les informations nécessaires relatives à l'utilisation du dispositif médical. Il informe également le médecin traitant du sujet de sa participation à une recherche.

## 6. Sécurité

L'investigateur principal doit recueillir et enregistrer tout événement indésirable, porter une évaluation et informer le promoteur. En cas de besoin du promoteur, il doit apporter toute information complémentaire.

### **B. Lieux de recherches**

#### **1. Autorisation**

Suite à la loi du 9 août 2004, les lieux de recherche doivent recevoir une autorisation pour mener une recherche biomédicale. En effet, celle-ci ne peut avoir lieu que si les lieux disposent de moyens suffisants (humains, matériels et techniques) qui soient adaptés et compatibles avec les obligations de sécurité des personnes s'y prêtant. (Art. L1121-13)

Cette autorisation est accordée par le représentant de l'Etat dans la région ou par le ministre de la défense, pour une durée limitée pour les lieux suivants : (Art. L1121-13)

- lorsque la recherche est réalisée en dehors des lieux de soins,
- lorsque la recherche est réalisée dans des services hospitaliers ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé :
  - o si la recherche prévoit des actes autres que ceux pratiqués habituellement,
  - o ou si la recherche est réalisée par des personnes ayant une condition clinique distincte de la compétence du service.

Les conditions d'autorisation sont prévues dans le décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 aux articles R. 1121-11 à R. 1121-16 du CSP.

L'autorisation de lieu de recherche n'est délivrée que dans les conditions suivantes :

- en cas d'urgence, assurer une prise en charge de la personne par un service de soins approprié,
- nombre de lits suffisants par rapport aux activités,
- organisation nécessaire afin de permettre la conservation et la confidentialité des données et des informations relatives aux recherches et aux personnes qui s'y prêtent,
- conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement adéquats,
- qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches,
- système d'assurance de la qualité établi,
- si la recherche fait intervenir des opérations d'approvisionnement, conditionnement, stockage et étiquetage de médicaments expérimentaux, le lieu de recherche doit disposer d'un pharmacien expérimenté (au moins un an d'expérience) ainsi que de locaux et équipements nécessaires à ces activités.

De plus, si la recherche porte sur des personnes malades nécessitant une hospitalisation, la recherche doit être localisée au sein d'un établissement de santé.

En pratique, le dossier de demande d'autorisation doit comporter les informations suivantes :

- nom, qualités et fonctions du demandeur,
- nom, adresse et localisation du lieu de recherches,
- nature des recherches envisagées,
- description précise des éléments mentionnés à l'article R. 1121-11 du CSP,
- coordonnées du service de soins auquel il pourra être fait appel en cas d'urgence,
- nom, diplôme et expérience du pharmacien mentionné au troisième alinéa de l'article L. 1121-13 du CSP.

Après enquête effectuée par un médecin inspecteur de santé publique, l'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans.

Si la recherche fait intervenir des médicaments ou des dispositifs médicaux stériles, l'enquête est réalisée par un pharmacien inspecteur de santé publique.

Le ministre de la défense est informé de leur visite lorsque que la recherche est réalisée dans un lieu relevant de son autorité.

L'autorisation devient caduque si aucune recherche n'a été engagée dans l'année suivant l'obtention de cette autorisation.

Toute modification significative nécessite la délivrance d'une nouvelle autorisation. Le silence gardé par l'administration après deux mois vaut autorisation.

## **2. Information de l'établissement de santé où a lieu la recherche**

Les articles R. 1123-63 et R. 1123-64 du CSP précisent les informations et documents nécessaires à l'information du Directeur de l'établissement de santé dans lequel se déroule la recherche et du pharmacien lorsque l'établissement dispose d'une pharmacie à usage intérieur.

Pour le Directeur de l'établissement de santé, les documents et informations à fournir sont les suivants :

- *« titre de la recherche,*
- *identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement,*
- *date envisagée de démarrage de la recherche*
- *durée prévue de celle-ci,*
- *éléments du protocole et toutes autres informations utiles concernant la prise en charge des produits expérimentés ou utilisés comme référence dans le cadre de la recherche. »*

Pour le pharmacien responsable, les documents et informations à fournir sont les suivants :

- *« titre et l'objectif de la recherche,*
- *identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement,*

- *date envisagée de démarrage de la recherche,*
- *durée prévue de celle-ci,*
- *brochure pour l'investigateur,*
- *éléments du protocole de la recherche utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés. »*

## **C. Personnes se prêtant aux recherches**

### **1. Examen médical préalable**

La loi du 9 août 2004 (Art. L.1121-11 du CSP) prévoit qu'un examen médical, adapté à la recherche, puisse être effectué pour toutes les personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

Toutes les personnes se prêtant à une recherche biomédicale devront être affiliées à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

### **2. Information aux personnes**

Préalablement à toute recherche biomédicale, la personne s'y prêtant doit recevoir de l'investigateur ou d'un médecin l'information adéquate relative à sa participation à cette recherche.

L'investigateur doit lui faire connaître les éléments suivants : (Art. L.1122-1 du CSP)

- *« Objectif, méthodologie et durée de la recherche,*
- *Bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;*
- *Eventuelles alternatives médicales ;*
- *Modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si (...) nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche ;*
- *Avis du comité mentionné à l'article L.1123-1 et autorisation de l'autorité compétente mentionné à l'article L.1123-12 ;*
- *Son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, qu'il détient ;*
- *L'interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou la période d'exclusion prévue par le protocole ;*
- *Son inscription dans le fichier national prévu à l'article L.1121-16 ;*
- *Son droit de refuser de participer à une recherche ou de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. »*

L'ensemble des informations que l'investigateur communique à la personne sont reprises dans un document écrit : la note d'information. L'investigateur sollicite ensuite le consentement libre, éclairé et écrit de la personne.

Au terme de la recherche, la personne a le droit d'être informée des résultats de la recherche.

### **3. Consentement éclairé**

*« Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1. »*

En cas d'impossibilité, le consentement est donné par une personne tierce, autre que le promoteur ou l'investigateur.

#### ***i. Situations d'urgence (Art. L.1122-1-2 du CSP)***

Si la recherche doit être mise en place en urgence et que la personne qui s'y prête est dans l'incapacité de donner son consentement, alors le consentement sera sollicité auprès des membres de la famille ou auprès d'une personne de confiance, mentionnée à l'article L.1111-6 du CSP (instituée par la loi « droits des malades »).

Dès qu'elle en a la possibilité, la personne peut donner son consentement pour la poursuite de la recherche et peut également donner son refus quant à l'utilisation des données la concernant.

Est ajoutée dans la loi la faculté de demander le consentement à une personne de confiance. Cette personne peut être un parent, un proche ou le médecin traitant et est désignée par écrit.

#### ***ii. Personnes protégées (Art. L1122-2 du CSP)***

*« Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique »* doivent être consultés et recevoir l'information prévue en fonction de leur état et leur niveau de compréhension. Leur adhésion est recherchée mais leur incapacité à le donner *« ne peut passer outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation. »*

- ❖ Sur un mineur non émancipé : l'autorisation est donnée par les titulaires de l'autorité parentale ou par un seul des titulaires si :
  - Les risques ou contraintes de la recherche sont négligeables ;
  - La recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;
  - L'autre titulaire est indisponible.
- ❖ Sur une personne mineure ou majeure sous tutelle : l'autorisation est donnée par son représentant légal.

- ❖ Sur une personne majeure sous curatelle : l'autorisation est donnée par l'intéressé assisté par son curateur.
- ❖ Sur une personne majeure hors d'état d'exprimer son consentement : l'autorisation est donnée par la personne de confiance, à défaut par la famille, ou à défaut, par une personne ayant des liens étroits et stables avec l'intéressé.

Pour toutes ces personnes, si le CPP estime que la recherche présente des contraintes ou un « *risque sérieux d'atteinte à la vie privée ou à l'intégrité du corps humain* », l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

Enfin, il est interdit de solliciter une « *personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice.* »

#### **4. Personnes vulnérables**

La norme ISO 14155 définit le principe suivant sur ce type de population :

*« Les investigations cliniques doivent être menées sur des populations vulnérables uniquement lorsqu'elles ne peuvent pas être réalisées sur des populations non vulnérables. Elles doivent suivre les procédures supplémentaires applicables du comité d'éthique. Ces investigations cliniques doivent être conçues spécifiquement pour aborder des problèmes de santé affectant la population vulnérable, et offrir la possibilité d'un avantage direct sur la santé de cette population. »*

Les catégories de personnes concernées sont les suivantes :

- les femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent,
- personnes privées de liberté, personnes hospitalisées, personnes admises dans un établissement sanitaire ou social,
- les mineurs,
- les personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement.

Ces personnes peuvent participer à une recherche biomédicale selon les conditions définies dans les articles L.1121-5, L.1121-6, L.1121-7 et L.1121-8 du CSP : [62]

- « *soit l'importance du bénéfice escompté pour* » les personnes concernées « *est de nature à justifier le risque prévisible encouru* »,
- « *soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal.* »

Ces informations étaient déjà précisées dans la loi Huriet-Sérusclat mais présentées de façon différente.

D'autre part, un article a été ajouté par la loi du 9 août 2004 : L.1121-14

*« Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne décédée, en état de mort cérébrale, sans son consentement exprimé de son vivant ou par le témoignage de sa famille. Toutefois, lorsque la personne décédée est un mineur, ce consentement est exprimé par chacun des titulaires de l'autorité parentale. En cas d'impossibilité de consulter l'un des titulaires de l'autorité parentale, la recherche peut être effectuée à condition que l'autre titulaire y consente. »*

## **5. Fichier national des personnes**

La mise à jour de l'article L.1121-16 du CSP suite à la loi le 9 août 2004 a permis la création d'un fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

Les personnes concernées sont les volontaires sains ou les personnes malades dont la pathologie est sans rapport avec l'objet de la recherche.

Le CPP peut décider d'inscrire des personnes dans ce fichier dans le cas où il définit une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion (art.R1121-19 du CSP)

L'arrêté du 27 juillet 2006 relatif aux données constitutives du fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales détaille toutes les informations nécessaires à inclure dans le fichier et son fonctionnement.

De plus, l'article R. 1121-19 du CSP du décret d'application du 26 avril 2006 indique que *« le fichier est géré par le ministre chargé de la santé et alimenté par les investigateurs. »*

## **6. Indemnisation des conséquences dommageables et responsabilité du promoteur**

Les nouvelles dispositions de la loi de 2004 harmonisent le mode d'indemnisation par rapport à la loi Huriet-Sérusclat :

*« Le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche. »* (Art. L1121-10)

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas mise en évidence, les victimes peuvent être indemnisées dans les conditions prévues à l'article L. 1142-3 du CSP.

Ainsi la recherche biomédicale exige la souscription préalable par le promoteur d'une assurance garantissant sa responsabilité civile.

Celle-ci a pour objectif de couvrir toutes indemnités suite à des dommages causés par la recherche biomédicale, à partir du moment où la réclamation survient entre le début et la fin de la recherche (délai non inférieur à dix ans).

## **7. Indemnité de compensation**

Aucune contrepartie financière n'est autorisée pour les personnes se prêtant à une recherche biomédicale. (Art. L1121-11 du CSP)

Les seules exceptions concernent le remboursement des frais exposés (exemple : déplacements, etc.) et l'indemnité en compensation de contraintes subies versées par le promoteur.

*« Le versement d'une telle indemnité est interdit dans le cas des recherches biomédicales effectuées sur :*

- *des mineurs,*
- *des personnes qui font l'objet d'une mesure de protection légale,*
- *des personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement, des personnes privées de liberté,*
- *des personnes faisant l'objet de soins psychiatriques (...),*
- *des personnes admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche. »*

L'arrêté du 25 avril 2006 relatif au montant maximal des indemnités en compensation pour contraintes subies qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales fixe une valeur plafond de 4500 € au cours d'une période de douze mois consécutifs.

## **8. Période d'exclusion**

L'article L.1121-12 du CSP précise que le dossier soumis au CPP et à l'autorité compétente doit fixer, si nécessaire, une période d'exclusion pendant laquelle la personne ne peut participer à une autre recherche et dont la durée peut varier en fonction de la nature de la recherche.

### **D. Dispositif médical à l'étude**

Pendant la durée de la recherche, le promoteur met à disposition gratuitement les produits faisant l'objet de la recherche (Art. R. 1121-4 du CSP).

En matière d'étiquetage, le DM doit comporter la mention suivante : « exclusivement pour investigations cliniques » ainsi que toutes les autres mentions devant figurer sur un étiquetage

de dispositif médical, en conformité avec la Directive européenne 93/42/CEE – Annexe I § 13.3 et l'arrêté français d'application du 15 mars 2010 fixant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles applicables aux dispositifs médicaux.

## **E. Démarches préalables au commencement de la recherche**

Préalablement à la mise en place d'une recherche biomédicale portant sur un DM, le demandeur doit enregistrer l'essai clinique à l'ANSM par voie électronique. Un numéro identifiant l'essai lui est attribué.

Le promoteur peut ensuite préparer son dossier de soumission aux différentes instances.

Les obligations du promoteur avant de débiter une recherche biomédicale en France sont les suivantes :

- Autorisation de l'ANSM;
- Avis favorable du CPP (celui de l'inter-région où se situe le lieu d'exercice de l'investigateur coordonnateur [59]) ;
- Information des établissements dans lesquels se déroule la recherche ;
- Déclaration auprès du conseil national ou départemental de l'ordre des médecins (CNOM ou CDOM) ;
- Conformité à la méthodologie de référence MR001 (CNIL) ;
- Obtention de l'assurance.

## **F. Demande d'autorisation à l'ANSM**

### **1. Compétences de l'ANSM**

L'article R.1123-29 du CSP précise que « *l'autorité compétente, définie à l'article L. 1123-12, se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes.* »

### **2. Contenu du dossier**

Le dossier de demande d'autorisation comporte quatre parties :

1. Dossier administratif,
2. Dossier sur la recherche biomédicale,
3. Dossier technique pour le DM sur lequel porte la recherche ainsi que pour tout autre produit utilisé pendant la recherche en question,
4. Copie de l'avis final du CPP.

Selon l'arrêté du 16 août 2006 [63] fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un DM ou sur un DM de diagnostic in vitro, le dossier est composé des éléments suivants :

❖ **Partie 1 : dossier administratif**

- « *Courrier de demande d'autorisation ;*
- *Formulaire de demande d'autorisation ;*
- *Liste des autorités compétentes des Etats membres de la communauté européenne auxquelles la demande a été soumise ;*
- *Si le demandeur n'est pas le promoteur, l'autorisation écrite lui permettant d'agir pour le compte du promoteur ;*
- *Une copie de la ou des autorisations requises pour la mise en place de la recherche ou pour l'utilisation du DM ;*
- *En cas de soumission de données relatives à un DM appartenant à un tiers, l'autorisation délivrée par ce dernier au promoteur pour communiquer ces données. »*

❖ **Partie 2 : dossier sur la recherche biomédicale**

- « *Protocole de la recherche* » : le contenu est fixé par l'arrêté du 16 août 2006 « relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro », ainsi que par la norme NF EN ISO 14155 en annexe A ;
- « *Résumé du protocole* ;
- *Brochure pour l'investigateur*, si le DM n'est pas marqué CE, *ou notice d'instruction pour le DM pourvu du marquage CE* ». Le contenu de la brochure est fixé par l'arrêté du 16 août 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'une brochure pour l'investigateur d'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro, ainsi que par la norme NF EN ISO 14155 en annexe B ;
- « *Copie de l'attestation d'assurance* ;
- *Avis du comité scientifique consulté par le promoteur, le cas échéant* ;
- *Document de référence permettant de déterminer le caractère attendu ou inattendu d'une suspicion d'effet indésirable grave. »*

❖ **Partie 3 : dossier technique**

- « *Déclaration attestant que le dispositif concerné est conforme aux exigences essentielles à la seule exception des aspects qui doivent faire l'objet de l'investigation, pour lesquels le fabricant doit certifier que toutes les précautions ont été prises pour protéger la santé et la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. La*

*déclaration est documentée par les résultats de l'analyse des risques et la liste des référentiels appliqués ;*

- *Résultats de l'analyse de risques ou, les résultats de l'évaluation des risques éventuels générés par l'utilisation envisagée dans la recherche ;*
- *Résumés des données non cliniques pour les DM ;*
- *Le cas échéant, les données relatives à la sécurité virale ;*
- *Si le DM contient des organismes génétiquement modifiés : données relatives à l'évaluation des risques pour la santé publique et l'environnement conformément aux dispositions de l'arrêté du 18 octobre 2000 ;*
- *Le cas échéant, les données relatives aux radioéléments ;*
- *Résumés de toutes les données disponibles des recherches biomédicales préalablement menées avec le même DM ou avec un dispositif équivalent (avec justification de l'équivalence) ;*
- *Analyse critique, au regard de l'évaluation des bénéfices et des risques de la recherche, des données non cliniques et, le cas échéant, cliniques relatives au DM faisant l'objet de la recherche ;*
- *Si la recherche biomédicale implique l'utilisation d'un DM qui incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament, le dossier technique est complété par les informations complémentaires relatives à cette substance » (justification de l'ajout de cette substance, données non cliniques, cliniques, etc.).*

#### ❖ **Partie 4 : copie de l'avis final du CPP**

### **3. Délai d'évaluation [56] [61]**

L'ANSM dispose d'un délai maximum de 60 jours calendaires, en tenant compte de la période de recevabilité, à compter de la date de réception du dossier. (Art. R.1123-32)

Ce délai est réduit à 30 jours pour les recherches portant sur un DM de classe I ou IIa à l'exclusion des DM de classe IIa invasifs à long terme, ainsi que pour les DM ayant déjà fait l'objet d'une autorisation pour une recherche biomédicale précédente.

En cas de questions ou de demandes d'informations complémentaires de l'ANSM, le demandeur est informé du délai fixé par l'agence pour lui répondre.

Si, toutefois, le demandeur considère qu'il n'est pas en mesure de soumettre les éléments requis par l'ANSM dans les délais définis, il peut retirer sa demande et resoumettre son dossier lorsque les éléments seront disponibles.

Selon la Directive 93/42/CEE à l'article 15, si l'ANSM refuse un dossier de recherche biomédicale, alors elle doit communiquer sa décision ainsi que les raisons à tous les Etats membres et à la Commission.

L'autorisation de l'ANSM devient caduque au terme d'un délai d'une année suivant la date d'obtention si la recherche n'a pas débuté durant cette période.

Cependant, le promoteur peut solliciter l'ANSM 2 mois avant la fin de la période pour une prolongation en apportant une justification.

Tableau 8: Bilan de l'ANSM sur les dossiers de recherches biomédicales

[<http://www.anism.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/%28offset%29/0>]

Bilan d'activité	2007	2008	2009
Nombre total de dossiers de demandes d'autorisations d'essais cliniques	214	301	289
Caractéristiques des demandes			
Nombre de dossiers dont promoteur est un industriel	137	143	111
Nombre de dossiers dont promoteur est un institutionnel	77	158	178
Nombre de dossiers portant sur DM de classe I	25	22	26
Nombre de dossiers portant sur DM de classe IIa	45	76	102
Nombre de dossiers portant sur DM de classe IIb	72	96	88
Nombre de dossiers portant sur DM de classe III	42	66	37
Nombre de dossiers portant sur DM implantable actif	18	13	18
Nombre de dossiers portant sur DM de diagnostic in vitro	12	28	15
Nombre de dossiers portant sur DM d'origine animale	1	21	16
Instruction par l'ANSM			
Nombre de courriers intermédiaires de l'ANSM (information ou modification du protocole)	19	44	30
Nombre de refus d'autorisation	1	1	0
Nombre de retraits par le promoteur de la demande d'autorisation	1	6	3
Délai moyen d'instruction (jours)			
Dossiers à évaluer en 60 jours	38	28	29
Dossiers à évaluer en 30 jours	18	14	14

Le délai d'évaluation des demandes d'autorisation est en moyenne de 14 jours pour les essais de DM de classe I et IIa en 2008 et 2009 ; et de moins d'un mois pour ceux de DM de classe IIb et III et les DM DIV sur les mêmes années.

## G. Demande d'avis au CPP [62]

### 1. Organisation et compétences du CPP

Le promoteur doit obtenir un avis favorable auprès du CPP avant de commencer la recherche biomédicale. La demande auprès du CPP est réalisée par le promoteur (et non par l'investigateur selon la loi Huriet-Sérusclat).

La loi du 9 août 2004 a réformé la création, la composition, le fonctionnement et les missions des CPP. Ils sont désignés pour une durée limitée par le Ministère de la santé et peuvent avoir une compétence interdépartementale ou interrégionale. (Art. L.1123-1)

L'article L.1123-2 du CSP indique désormais que les CPP « *comportent en leur sein des représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé agréées* » (en application des dispositions de la loi « droits des malades »).

Le champ de compétence du CPP a évolué depuis 2004.

L'article L.1123-7 du CSP présente ainsi la liste des points sur lesquels le CPP doit se baser pour émettre son avis :

*« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :*

- *la protection des personnes, notamment la protection des participants ;*
- *l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;*
- *la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;*
- *la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;*
- *la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;*
- *l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;*
- *la qualification du ou des investigateurs ;*
- *les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;*
- *les modalités de recrutement des participants. »*

## **2. Contenu du dossier**

L'arrêté du 16 août 2006 [64] fixe le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un DM ou sur un DMDIV.

Le dossier est organisé en deux parties :

- Dossier administratif comprenant les éléments suivants :
  - o *« Courrier de demande d'avis,*
  - o *Formulaire de demande d'avis, disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS (remplacée par l'ANSM),*
  - o *Document additionnel,*

- *Liste des autorités compétentes des autres Etats membres concernés de la Communauté Européenne avec les décisions finales si elles sont disponibles,*
  - *Autorisation écrite si le demandeur est différent du promoteur,*
  - *Le cas échéant, la copie de(s) autorisation(s) de lieux de recherches biomédicales. »*
- Dossier biomédical constitué des informations suivantes :
- *« Protocole de la recherche défini selon l'article R.1123-20 du CSP,*
  - *Résumé du protocole ;*
  - *Brochure pour l'investigateur si le DM n'est pas marqué CE, la notice d'utilisation pour le DM marqué CE ou la notice d'utilisation pour le DMDIV marqué CE,*
  - *Document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche,*
  - *Formulaire de recueil de consentement des personnes se prêtant à la recherche,*
  - *Copie de l'attestation d'assurance,*
  - *Le cas échéant, l'avis d'un comité scientifique consulté par le promoteur,*
  - *Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche biomédicale et de leur compatibilité avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent,*
  - *Curriculum vitae des investigateurs,*
  - *Nature de la décision finale de l'AFSSAPS (remplacée par l'ANSM) si cette décision est disponible. »*

### **3. Délai d'évaluation**

Le CPP se prononce par un avis motivé sous un délai de 35 jours (Art. R. 1123-24 du CSP). Sans réponse de sa part sous ce délai, l'avis est considéré comme défavorable.

En outre, le CPP peut faire une seule demande au promoteur soit pour des informations complémentaires, soit pour une modification du projet. L'ANSM est informée des demandes du CPP. Dans ces situations, le délai de réponse, suspendu jusqu'à réception des informations appropriées, passe de 35 jours à 60 jours. (Art. R. 1123-24 du CSP)

Suite à l'avis favorable : la recherche biomédicale doit démarrer sous 1 an, sinon l'avis devient caduc. Le délai peut être allongé sous présentation d'une justification. (Art. R.1123-28)

Suite à l'avis défavorable : la recherche biomédicale ne peut démarrer. Le promoteur dispose de 15 jours pour saisir le Ministère chargé de la Santé de procéder à un 2<sup>ème</sup> examen par un autre CPP. Cette démarche ne peut être faite qu'une seule fois. (Art. R.1123-27)

## H. Demande d'avis au Conseil de l'Ordre des Médecins

### 1. Principe

Cette obligation de demande d'avis au CNOM relève de l'article L.4113-6 du CSP, adopté le 27 janvier 1993 dans le cadre d'une loi « Diverses Mesures d'Ordre Social » (DMOS), autrement dite « loi anti-cadeaux ».

Cet article a été modifié par la loi du 4 mars 2002 puis par le décret d'application n°2007-454 du 25 mars 2007 relatif aux conventions et aux liens unissant les membres de certaines professions de santé aux entreprises et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).

Il pose le principe suivant :

*« Est interdit le fait, pour les membres des professions médicales (...), de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale. Est également interdit le fait, pour ces entreprises, de proposer ou de procurer ces avantages. »*

Cependant, la rémunération des professionnels de santé dans le cadre d'activités de recherche et d'évaluation scientifique fait partie des dérogations à ce principe pour lesquelles l'encadrement est strict et limité. [65] [66]

Pour chaque demande d'avis faite par le promoteur préalablement à toutes recherches biomédicales, le décret instaure un délai d'approbation pour le Conseil de l'Ordre compétent.

### 2. Soumission en pratique

Selon l'article L.4113-105 du CSP, les pièces suivantes sont à fournir dans la demande d'avis au CNOM :

- *« Le projet de convention (contrat) indiquant le nom, la raison sociale et l'adresse du siège social de l'entreprise ;*
- *Le montant et les modalités de calcul de la rémunération du professionnel et la nature des avantages susceptibles de leur être alloués ;*
- *La liste nominative des professionnels concernés mentionnant leur profession, leur spécialité et leur adresse professionnelle ;*
- *Le résumé, rédigé en français, du protocole de recherche ou d'évaluation ;*
- *Le projet de cahier d'observations pour les recherches biomédicales ou le document de recueil des données pour les autres activités de recherche ou d'évaluation scientifique. »*

La soumission peut être réalisée en parallèle de la demande d'avis au CPP et de la demande d'autorisation auprès de l'ANSM.

Le dossier est envoyé au conseil national de l'ordre des médecins dans le cas d'une étude multicentrique, impliquant des investigateurs de différents départements ; ou au conseil départemental de l'ordre des médecins si l'étude est monocentrique ou implique des investigateurs d'un même département.

### **3. Délai d'évaluation**

Le CNOM dispose de 2 mois d'évaluation à compter de la date d'accusé réception (Art. R.4113-107) et examine particulièrement la conformité du contrat avec les règles déontologiques et le niveau de rémunération en rapport avec la charge de travail.

Sans réponse de sa part, l'avis est considéré comme favorable.

En cas de demandes du CNOM d'informations complémentaires, l'évaluation est stoppée jusqu'à réception des éléments manquants du promoteur.

En cas d'avis défavorable, le promoteur doit en informer tous les médecins concernés par la recherche biomédicale.

Le CNOM conseille aux entreprises d'attendre son retour ou l'absence de réponse pendant le délai de 2 mois.

#### **I. Soumission à la CNIL**

Protection des données à caractère personnel : se référer au paragraphe VII.

#### **J. Démarrage de l'essai**

Le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP de la date de démarrage de la recherche, qui correspond à la signature du consentement du 1<sup>er</sup> patient lors de la 1<sup>ère</sup> visite.

#### **K. Modifications de l'essai**

##### **1. Définition**

Toute modification substantielle initiée par le promoteur doit obtenir soit un avis du CPP, soit une autorisation de l'ANSM (Art. L.1123-9 du CSP), soit les deux, selon la nature de la modification.

Conformément à l'article R.1123-35 du CSP, les modifications substantielles sont définies comme « *celles qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment :*

- *sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité,*
- *sur les conditions de validité de la recherche,*
- *le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés,*
- *sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci. »*

## **2. Principes [61] [67]**

Différentes situations peuvent se présenter :

- Si la modification porte sur des éléments du dossier sur lesquels l'ANSM et le CPP se prononcent :
  - ⇒ Soumission aux deux organismes.
- Si la modification porte sur des éléments du dossier sur lesquels uniquement l'un des deux se prononce :
  - ⇒ Soumission à l'organisme concerné et information au second.
- Si la modification porte sur un DM intervenant dans plusieurs recherches biomédicales :
  - ⇒ Soumission d'une seule modification substantielle.
- Si le promoteur souhaite interrompre temporairement la recherche :
  - ⇒ Information immédiate de l'ANSM et du CPP ; puis,
  - ⇒ Soumission d'une modification substantielle sous 15 jours.
- Si le promoteur souhaite rompre l'interruption temporaire de la recherche :
  - ⇒ Soumission d'une modification substantielle à l'ANSM et au CPP.

NB : L'arrêt temporaire peut résider en l'arrêt de l'inclusion de personnes dans cet essai et/ou l'arrêt de l'utilisation du DM ou DM-DIV faisant l'objet de la recherche pour toutes ou partie des personnes déjà incluses dans l'essai.

Des exemples de modifications substantielles sont présentés dans une fiche pratique publiée par l'ANSM le 21/07/2009 sur son site Internet.

Des modifications substantielles peuvent également être à l'initiative de l'ANSM lors de la demande d'autorisation. Dans ce cas, l'ANSM prévient le promoteur du délai imparti afin que celui-ci puisse fournir les éléments demandés. Si le demandeur ne soumet pas les éléments alors sa demande d'autorisation équivaut à un abandon.

En outre, un fait nouveau peut entraîner des conséquences négatives pour les personnes se prêtant à la recherche et ainsi, la mise en place de mesures urgentes de sécurité par le promoteur afin de les protéger.

Si cette situation se présente, le promoteur informe immédiatement l'ANSM et le CPP des mesures urgentes de sécurité puis doit soumettre sous 15 jours une demande de modification substantielle.

Enfin, les modifications non substantielles, n'ayant pas d'impact significatif sur la recherche, ne sont pas à soumettre à l'ANSM, ni au CPP ; mais doivent être documentées.

### 3. Délais pour l'ANSM et le CPP

Le délai d'évaluation d'une modification substantielle est de 35 jours calendaires à partir de la date de réception du dossier.

Le silence gardé par le CPP équivaut à un avis défavorable.

A l'inverse, l'absence de réponse de l'ANSM correspond à une autorisation implicite, excepté pour les recherches biomédicales portant sur un DM qui incorpore des produits d'origine biologique humaine ou animale ou dont la fabrication utilise de tels composants (Art. R.1125-7 du CSP) où le silence vaut un refus d'autorisation.

Tableau 9: Bilan de l'ANSM sur les dossiers de modifications de recherches biomédicales  
[<http://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/%28offset%29/0>]

Bilan d'activité	2007	2008	2009
Nombre total de dossiers de demandes d'autorisations d'essais cliniques	214	301	289
Nombre total de demandes d'autorisations de modifications substantielles	240	219	335
Délai moyen d'instruction (jours) Autorisations de modifications substantielles	18	14	10

### 4. Concernant le CNOM

Toutes modifications du contrat en lien avec la conformité aux règles déontologiques et le niveau de rémunération en rapport avec la charge de travail nécessitent une nouvelle demande d'avis auprès du CNOM (2 mois d'évaluation).

En cas de modification des listes de médecins, le promoteur informe le CNOM à la clôture de la recherche biomédicale de la mise à jour de la liste des investigateurs. [66]

## L. Système de Vigilance

### 1. Définitions [58]

#### ❖ Événement indésirable (EI) / Adverse event (AE)

« Toute manifestation clinique indésirable, maladie ou blessure non intentionnelle, ou tout signe clinique indésirable (y compris un résultat anormal de laboratoire) chez un sujet, utilisateur ou autre personne, en relation ou non avec le dispositif médical sous investigation »

Selon le décret du 26 avril 2006 [56], application de la loi du 9 août 2004 [55], l'événement indésirable correspond à « toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche. »

#### ❖ Effet indésirable du dispositif (EID) / Adverse device effect (ADE)

« Événement indésirable lié à l'utilisation du dispositif médical sous investigation. »

Selon le décret du 26 avril 2006 [56], application de la loi du 9 août 2004 [55], il s'agit de « toute réaction nocive et non désirée à un DM ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée, chez une personne qui se prête à la recherche ou chez l'utilisateur du DM ou tout effet lié à une défaillance ou une altération du DMDIV et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche. »

#### ❖ Défectuosité du dispositif

« Insuffisance du dispositif médical liée à son identité, sa qualité, sa durabilité, sa fiabilité, sa sécurité ou ses performances. »

#### ❖ Effet indésirable grave du dispositif (EIGD) / Serious adverse device effect (SADE)

« Effet indésirable du dispositif entraînant l'une des conséquences caractéristiques d'un événement indésirable grave. »

#### ❖ Événement indésirable grave (EIG) / Serious adverse event (SAE)

« Événement indésirable ayant entraîné

a) la mort,

b) une détérioration grave de la santé du sujet qui

1. a provoqué une maladie ou une blessure mettant en danger la vie du sujet, ou

2. a provoqué une infirmité permanente du corps ou des fonctions corporelles, ou

3. *a nécessité l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son séjour à l'hôpital, ou*
  4. *a provoqué une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter une maladie ou une blessure mettant en danger la vie du sujet ou une infirmité permanente du corps ou des fonctions corporelles,*
- c) *une souffrance fœtale, une mort fœtale, une anormalité ou une anomalie congénitale. »*

❖ **Effet indésirable grave inattendu du dispositif (EIGD inattendu ou EIGID) / Unanticipated serious adverse device effect (USADE)**

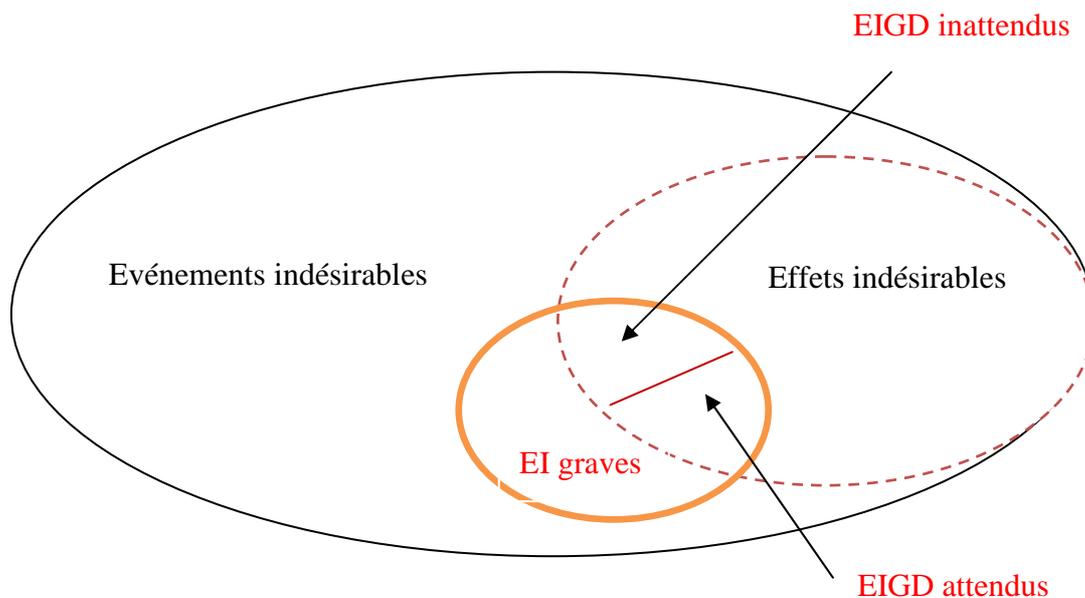
Effet indésirable grave du dispositif dont la nature, l'incidence, la gravité et les conséquences n'ont pas été identifiées dans la version en cours du rapport d'analyse du risque.

Le décret du 26 avril 2006 [56] indique que le caractère « inattendu » renvoie à l'absence d'informations figurant dans la notice d'instruction pour un DM pourvu du marquage CE ou du protocole ou brochure pour l'investigateur dans le cas où le DM n'est pas pourvu du marquage CE.

❖ **Fait nouveau [68]**

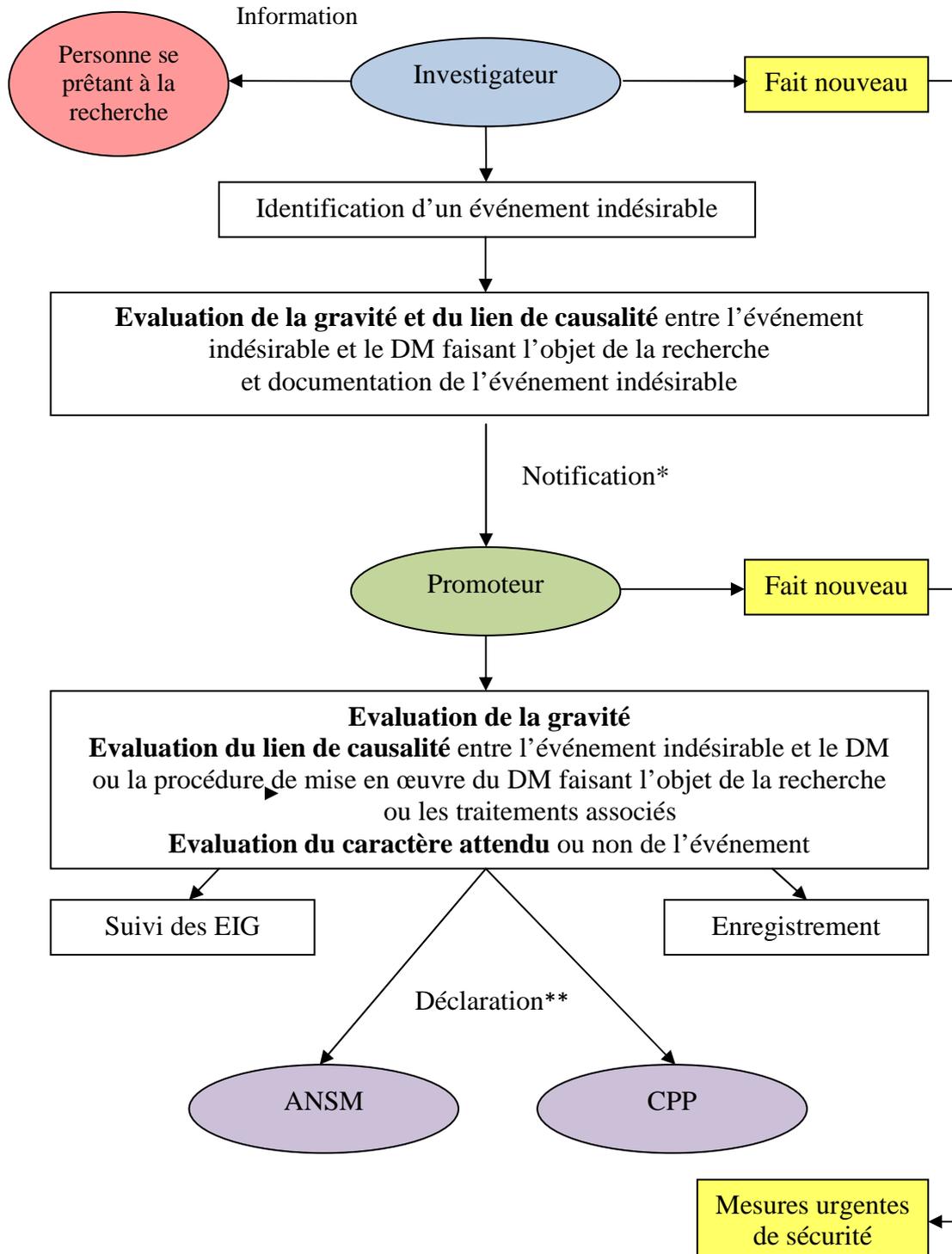
Tout fait nouveau ou toute nouvelle donnée de sécurité qui peut amener le promoteur à réévaluer le rapport bénéfices / risques de la recherche ou du DM à l'essai, ou à envisager des modifications à la recherche ou au DM pouvant déclencher des mesures urgentes de sécurité.

Figure 4 : Schéma représentatif des EI/EIG [69]



## 2. Principe général [61] [68]

Figure 5 : principe général du processus de vigilance au cours d'une recherche biomédicale



\*Notification immédiate ( $\leq 3$  jours) pour tous les EIG. Pour les autres EI, notification selon les délais précisés dans le protocole.

\*\*Déclaration immédiate pour tous les EIG - Déclaration retardée pour les autres EI dans le cadre des rapports semestriels et annuels de sécurité.

### 3. Déclarations immédiates [70]

La déclaration immédiate concerne tous les événements indésirables graves survenus au cours de recherches biomédicales : que le DM soit pourvu d'un marquage CE ou non, que le DM soit utilisé dans l'indication couverte par le marquage ou non.

Cette obligation fut instaurée par la Directive 2007/47/CE modifiant la Directive 93/42/CEE, en application depuis le 21 mars 2010.

Or, jusqu'à cette date, selon la législation française en vigueur, seuls les suspicions d'effets indésirables graves inattendus ainsi que les événements indésirables graves pouvant être liés au geste de mise en œuvre du DM sont à déclarer à l'ANSM et au CPP.

En attendant la révision des textes législatifs et réglementaires nécessaires à la transposition de la Directive européenne, l'ANSM a mis en place fin 2010 un système provisoire, dite « phase pilote ». Le promoteur, institutionnel ou privé, a le choix de suivre ou non cette phase pilote ; cependant l'ANSM l'invite fortement à le faire.

Ne sont pas concernés par cette phase pilote les faits nouveaux pour lesquels, la réglementation française en vigueur s'applique.

En plus des déclarations à l'ANSM et au CPP, le promoteur doit informer les investigateurs de ces EIG et de tous faits nouveaux qui surviennent au cours de la recherche.

#### *i. Délais*

La phase pilote met à jour les délais de déclaration en conformité avec le guide MEDDEV 2.7/3 Décembre 2010 : « Clinical Investigations : serious adverse event reporting under Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC ».

En comparaison avec la législation en vigueur avant la Directive 2007/47/CE en France, les délais sont raccourcis.

Tableau 10 : délais de déclaration des EIG

Nature des données de sécurité à déclarer	A qui déclarer	Quand déclarer (à compter du jour où le promoteur a connaissance pour la première fois des éléments indispensables à la déclaration)
Tous événements indésirables graves  Toutes déficiences qui auraient pu entraîner un EIGD	ANSM et CPP + autres autorités compétentes et comités d'éthique concernés	<p>Pour un EIG associé à un risque imminent de décès, ou pour une blessure ou maladie grave qui justifie un traitement curatif rapide ou toute nouvelle information s'y rapportant : <b>immédiatement, mais pas plus tard que 48h</b></p> <p>Pour les autres EIGs ou toute nouvelle information s'y rapportant : <b>immédiatement, mais pas plus tard que 7 jours calendaires</b></p>

Les autres cas de déclaration restent d'application selon le décret français de 2006 :

Tableau 11: délais de déclaration des autres données de sécurité.

Nature des données de sécurité à déclarer	A qui déclarer	Quand déclarer (à compter du jour où le promoteur a connaissance pour la première fois des éléments indispensables à la déclaration)
Toutes données de sécurité ou faits nouveaux	ANSM CPP	15 jours maximum Informations complémentaires sous un nouveau délai de 15 jours.
Mesures urgentes de sécurité	ANSM CPP	Immédiatement

La survenue d'un fait nouveau peut entraîner, dans certains cas, la mise en place par le promoteur de mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants contre un danger immédiat. Le promoteur met en place ces mesures urgentes sans attendre l'autorisation de l'ANSM.

Tableau 12 : Bilan de l'ANSM sur les EIG au cours des recherches biomédicales  
[\[http://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/%28offset%29/0\]](http://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/%28offset%29/0)

Bilan d'activité	2007	2008	2009
Nombre total de dossiers de demandes d'autorisations d'essais cliniques	214	301	289
Nombre d'effets indésirables graves ou évènements graves susceptibles d'être liés à la procédure	421	416	558

## ii. Modalités pratiques

Afin de permettre une harmonisation des déclarations au sein de l'Europe, un support commun sous la forme d'un tableau a été établi au niveau européen par un groupe de travail auprès de la Communauté Européenne.

Ce tableau est disponible dans le guide MEDDEV 2.7/3 Décembre 2010 et sur le site Internet de l'ANSM. [Annexe 5]

Il est complété par le promoteur et transmis aux autorités compétentes et aux comités d'éthique à chaque nouvel EIG et à chaque mise à jour des données existantes.

Le tableau contient ainsi la liste complète de tous les EIG qui surviennent sur la même recherche biomédicale.

## 4. Déclaration retardées

### i. Rapport semestriel de sécurité

L'article R.1123-43 du CSP du décret du 26 avril 2006 précise que:

« *En outre, le promoteur déclare **semestriellement** au comité de protection des personnes sous forme d'une **liste accompagnée d'une synthèse**, les **suspensions d'effets**, événements ou incidents tels que mentionnés à l'article R.1143-42, **survenus dans une autre recherche** qu'il conduit en France, ou survenus hors du territoire national. »*

L'article R.1123-44 du CSP indique également que : « *Le promoteur adresse à l'autorité compétente une copie de la déclaration semestrielle mentionnée à l'article R.1143-43. »*

L'ANSM propose dans son document « Avis aux promoteurs » [61] les instructions suivantes :

« Le promoteur transmet au CPP concerné : (...) »

- une liste des suspicions d'EIGI et des évènements indésirables susceptibles d'être liés à la procédure de mise en œuvre du DM survenus hors du territoire national dans l'essai concerné ainsi que celles survenues dans une autre recherche que le promoteur conduit en France.
- Cette liste est accompagnée d'une synthèse concise préparée par le promoteur mettant en exergue les principaux problèmes de sécurité soulevés. »

## ii. Rapport annuel de sécurité

L'article R.1123-53 du CSP indique que:

« **Une fois par an** pendant la durée de la recherche ou sur demande, le promoteur transmet à l'autorité compétente définie à l'article L.1123-12 et au comité de protection des personnes concerné un **rapport de sécurité** tenant compte de toutes les informations de sécurité disponibles. »

« Ce rapport dont les modalités de déclaration, la forme et le contenu sont précisés par arrêté (...), comprend notamment la **liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves** et une **analyse des informations au regard de la sécurité des personnes** qui se prêtent à la recherche. »

Le contenu du rapport annuel de sécurité est décrit dans l'arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un DM ou sur un DMDIV [71] :

- **Partie 1:** Analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche:  
Description concise de toutes les données pertinentes connues du promoteur, qui pourraient avoir un impact significatif sur la population concernée et sur le rapport des bénéfiques et des risques de l'essai.
  - ✓ 1° description des nouvelles données pertinentes (c'est à dire ne figurant pas dans le document de référence en vigueur) relatives à la sécurité des DM, traitement, diagnostic ou investigations faisant l'objet de la recherche,
  - ✓ 2° analyse du profil de sécurité du DM à l'étude,
  - ✓ 3° analyse de l'impact de ces informations sur les personnes,
  - ✓ 4° évaluation actualisée des bénéfiques et risques de la recherche.
- **Partie 2:** Liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves (incluant les EIGI) et la liste des évènements indésirables survenus dans l'essai concerné en France et à l'étranger, pendant la période couverte par le rapport.
- **Partie 3:** Tableaux de synthèse comprenant tous les signes et symptômes ou diagnostics des effets indésirables graves survenus depuis le début de la recherche permettant une vision globale de l'essai.

Le promoteur dispose de 2 mois pour envoyer le rapport à l'ANSM et au CPP à partir de la date anniversaire de la 1<sup>ère</sup> inclusion.

Si la recherche biomédicale est de courte durée (inférieure à 6 mois), le promoteur dispose de 90 jours après la fin de recherche (en même temps que la déclaration de la fin de l'essai) pour transmettre le rapport annuel de sécurité.

## **M. Fin de la recherche**

L'ANSM définit la fin de la recherche comme la date de la dernière visite de la dernière personne s'y prêtant (Art. R.1123-59). Le promoteur peut décider d'une autre définition qu'il précise dans le protocole.

Le promoteur déclare à l'ANSM et au CPP la fin de l'essai : [61]

- lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu) ;
- lorsque la recherche est arrêtée de façon prématurée (arrêt anticipé).

### **1. Suspension et arrêt anticipé de la recherche**

L'article 15 de la Directive 93/42/CEE précise qu'en cas d'arrêt anticipé pour des raisons de sécurité, le promoteur doit informer tous les Etats membres et la Commission :

*« Le fabricant ou son mandataire notifie aux autorités compétentes des États membres concernés la fin de l'investigation clinique, en justifiant, le cas échéant, l'arrêt prématuré de l'investigation. Si l'investigation clinique a été interrompue prématurément pour des raisons de sécurité, la notification est adressée à tous les États membres et à la Commission. »*

La suspension de la recherche peut se produire suite à plusieurs situations : [61]

- L'arrêt anticipé fait suite à une interruption temporaire provoquée par la survenue d'un fait nouveau. Celui-ci a entraîné un danger pour les personnes se prêtant à la recherche et la mise en place par le promoteur de mesures urgentes de sécurité.
- L'ANSM considère que le promoteur, l'investigateur ou toute personne impliquée dans la conduite de la recherche *« ne remplit plus ses obligations. »* (Art. R. 1123-56 du CSP)  
L'agence adresse une mise en demeure recommandant au promoteur des mesures correctives à mettre en place sous un délai fixé, et informe le CPP. Le promoteur répond à l'agence et au CPP par l'envoi d'un rapport établissant un plan d'action. Le promoteur dispose d'un délai d'une semaine pour fournir ses observations, sauf si un risque imminent existe. (Art. R. 1123-57 du CSP)
- Le promoteur décide de ne pas commencer la recherche après avoir reçu l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'ANSM.

Le promoteur déclare l'arrêt anticipé à l'ANSM et au CPP dans un délai maximum de 15 jours en indiquant les raisons.

## **2. Fin de la recherche à son terme prévu**

Le promoteur déclare à l'ANSM et au CPP la fin de la recherche dans un délai maximum de 90 jours suivant cette date lorsque : [72]

- La recherche est terminée en France ; et,
- La recherche est terminée dans l'ensemble des pays concernés.

Un courrier précisant le nombre total de personnes ayant été incluses dans la recherche en France ainsi qu'un formulaire spécifique disponible sur le site Internet de l'ANSM sont nécessaires à cette déclaration.

## **3. Rapport final et communication des résultats [Art. R.1123-59 et R.1123-60 du CSP]**

Le promoteur dispose d'un délai d'un an pour rédiger le rapport final de la recherche biomédicale dont le contenu est établi dans l'arrêté du 25 août 2006 [72] et détaillé dans la norme NF EN ISO 14155 [58] en Annexe D.

Ce rapport est signé par le promoteur et l'investigateur principal ou l'investigateur coordonnateur pour une recherche multicentrique. De cette façon, l'investigateur principal pour une étude monocentrique et l'investigateur coordonnateur pour une étude multicentrique sont informés des résultats. Dans le cadre de la recherche multicentrique, l'ensemble des investigateurs est informé par l'investigateur coordonnateur et le promoteur lors d'une réunion spécifique.

Il est également prévu que le promoteur transmette sous ce délai d'un an un résumé du rapport final présentant les résultats à l'ANSM uniquement. (Art. R. 1123-60 du CSP)

D'autre part, l'article L. 1122-1 du CSP prévoit que la personne se prêtant à la recherche a le droit d'être informée des résultats de cette recherche. Les modalités d'information lui sont précisées dans le document d'information.

Ainsi, les personnes peuvent s'adresser à l'investigateur afin d'être informées des résultats de la recherche. [59]

Enfin, si le promoteur a connaissance de faits nouveaux ayant un impact sur le rapport bénéfiques / risques après la fin de la recherche, il en informe immédiatement l'ANSM.

#### **4. Répertoire des recherches biomédicales**

L'article R1121-17 du CSP créé par le décret de 2006 apporte des précisions sur la mise en place des répertoires, prévus par l'article L.1121-15 du CSP de la loi de 2004.

*« L'autorité compétente définie à l'article L. 1123-12 met en œuvre les répertoires des recherches biomédicales autorisées. La création, le contenu et les modalités d'utilisation des répertoires prévus par l'article L. 1121-15 sont déterminés dans les conditions définies par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. »*

Le promoteur peut s'opposer à la publication de la recherche biomédicale sur le répertoire lors de la demande d'autorisation auprès de l'ANSM.

Un arrêté du 9 décembre 2008 [73] a créé le répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur les médicaments mais, depuis le décret de 2006, il n'en existe pas encore pour le DM.

Ce répertoire s'inscrit dans une volonté de transparence vis-à-vis du public et a pour objectif principal d'informer les patients, les associations de patients et les professionnels de santé. Ensuite, sur l'aspect international, ce répertoire constitue une base importante regroupant toutes les recherches biomédicales conduites en France après autorisation de l'ANSM et du CPP.

#### **N. Pré-soumission à l'ANSM pour certaines recherches [74]**

En mai 2010, l'ANSM a mis en place une procédure facultative de pré-soumission afin de favoriser les échanges entre les promoteurs et l'agence avant la soumission officielle de la recherche biomédicale dans les situations suivantes:

- DM non pourvu du marquage CE et innovant ;
- DM non pourvu du marquage CE et n'appartenant pas à une catégorie connue de DM ;
- Essai jugé « à risque » par le promoteur avec un DM considéré comme atypique ;
- Essai jugé « à risque » par le promoteur avec un DM ayant des particularités de développement pré-clinique ;
- Dossier de sécurité virale pour les produits d'origine biologique.

L'ANSM informe le promoteur sous 15 jours de la recevabilité du dossier puis sous un délai de 45 jours pour rendre son avis.

#### **V. Recherches non interventionnelles**

Définition : se référer au paragraphe III. A. 2)

Seules les déclarations auprès du CCTIRS, de la CNIL et du conseil de l'ordre compétents sont nécessaires pour ce type de recherches.

### **A. Protection des données à caractère personnel**

Se référer au paragraphe VII.

### **B. Demande d'avis au Conseil de l'Ordre des Médecins**

Avant le démarrage de la recherche non interventionnelle, la personne responsable doit soumettre les conventions passées avec les médecins d'après l'article L.4113-6 du CSP selon les mêmes modalités que pour les recherches biomédicales.

### **C. Vigilance**

Tenant compte du fait que les produits concernés disposent du marquage CE et sont utilisés dans leur indication selon la pratique courante, la procédure à appliquer relève du système de matériovigilance.

## **VI. Soins courants**

Définition : se référer au paragraphe III. A. 3)

### **A. Demande d'avis au CPP**

La personne responsable de la recherche doit obtenir auprès de l'ANSM un numéro d'enregistrement, puis il peut adresser le dossier de soumission au CPP compétent pour le(s) lieu(x) où se tient la recherche.

Comme décrit par l'arrêté du 9 mars 2007 [75] fixant la composition du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du CSP, le dossier à transmettre au CPP est constitué des éléments suivants :

- Dossier administratif
- Dossier sur la recherche :
  - o document permettant au CPP de s'assurer que la recherche en question répond bien aux dispositions législatives et réglementaires des soins courants (présentée en annexe de l'arrêté),
  - o protocole de recherche contenant toutes les informations demandées par l'arrêté,

- résumé du protocole,
- document d'information destiné aux personnes qui se prêtent à la recherche, prévu à l'article R. 1121-3 du CSP.
- le cas échéant, l'avis d'un comité scientifique consulté par la personne responsable mentionnée au 2° de l'article L. 1121-1,
- Les curriculum vitae du ou des personnes qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche.

## **B. Examen du dossier**

Le dossier doit être approuvé par le CPP afin que l'étude de soins courants puisse commencer. Aucune autorisation n'est attendue de l'ANSM.

En revanche, le CPP devra s'assurer auprès de l'ANSM que les DM de classe IIb, III ou DMIA concernés par l'étude de soins courants sont bien utilisés dans leur destination et selon leur usage de pratique courante. [76]

Le CPP se prononce sous un délai de 35 jours (Art. R. 1123-24 du CSP). Et sans réponse de sa part sous ce délai, l'avis est considéré comme défavorable selon l'article 5 de l'arrêté du 9 mars 2007 sur les soins courants. [75]

En outre, le CPP peut faire une seule demande à la personne responsable de l'étude soit pour des informations complémentaires ou soit pour une modification du projet.

L'ANSM est informée des demandes du CPP. Dans ces situations, le délai de réponse, suspendu jusqu'à réception des informations appropriées, passe de 35 jours à 60 jours. (Art. R. 1123-24 du CSP)

Suite à l'avis favorable : l'étude de soins courants doit démarrer sous 1 an, sinon l'avis devient caduc. Le délai peut être allongé sous présentation d'une justification. (Art. R.1123-28)

Suite à l'avis défavorable : l'étude de soins courants ne peut démarrer. La personne responsable de l'étude dispose de 15 jours pour saisir le Ministère chargé de la Santé et procéder à un 2<sup>ème</sup> examen par un autre CPP. Cette démarche ne peut être faite qu'une seule fois. (Art. R.1123-27)

## **C. Protection des données à caractère personnel**

Se référer au paragraphe VII.

## **D. Demande d'avis au Conseil de l'Ordre des Médecins**

Avant le démarrage des études de soins courants, la personne responsable doit soumettre les conventions passées avec les médecins selon l'article L.4113-6 du CSP selon les mêmes modalités que pour les recherches biomédicales.

## **E. Vigilance**

Tenant compte du fait que les produits concernés disposent du marquage CE et sont utilisés dans leur indication selon la pratique courante, la procédure à appliquer relève du système de matériovigilance.

## **VII. Traitement des données personnelles**

### **A. Cadre réglementaire**

La protection des données personnelles est encadrée par les textes fondateurs suivants :

- Convention pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel Strasbourg, 28 Janvier 1981 ;
- Directive 95/46/CE du 24 octobre 1995 du Parlement européen et du Conseil relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (non transposée en France, mais en vigueur depuis le 24 octobre 1998) ;
- Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, dite « Loi Informatique et Libertés » [77] qui fut notamment modifiée par les textes suivants :
  - o Loi n° 94-548 du 1<sup>er</sup> juillet 1994 relative aux traitements ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé ;
  - o loi n° 99-641 du 27 juillet 1999 relative au traitement des données personnelles de santé à des fins d'évaluation ou d'analyse des activités de soins et de prévention ;
  - o Loi n° 2000-321 du 12 avril 2000 relative aux droits des citoyens dans leurs relations avec les administrations ;
  - o Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ;
  - o Loi n° 2003-239 du 18 mars 2003 pour la sécurité intérieure ;
  - o Loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel ;
  - o Ordonnance n° 2011-1012 du 24 août 2011 relative aux communications électroniques.

## B. Définition

Selon l'article 2 de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978, modifiée :

« Constitue une **donnée à caractère personnel** toute information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée, directement ou indirectement, par référence à un numéro d'identification ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres. Pour déterminer si une personne est identifiable, il convient de considérer l'ensemble des moyens en vue de permettre son identification dont dispose ou auxquels peut avoir accès le responsable du traitement ou toute autre personne. »

« Constitue un **traitement de données à caractère personnel** toute opération ou tout ensemble d'opérations portant sur de telles données, quel que soit le procédé utilisé, et notamment la collecte, l'enregistrement, l'organisation, la conservation, l'adaptation ou la modification, l'extraction, la consultation, l'utilisation, la communication par transmission, diffusion ou toute autre forme de mise à disposition, le rapprochement ou l'interconnexion, ainsi que le verrouillage, l'effacement ou la destruction. »

« Constitue un **fichier de données à caractère personnel** tout ensemble structuré et stable de données à caractère personnel accessibles selon des critères déterminés. »

Exemples de données à caractère personnel : identité, âge ou date de naissance, lieu de naissance, poids, taille, situation familiale, professionnelle, régime et comportement alimentaire, mode de vie, etc.

## C. Principe

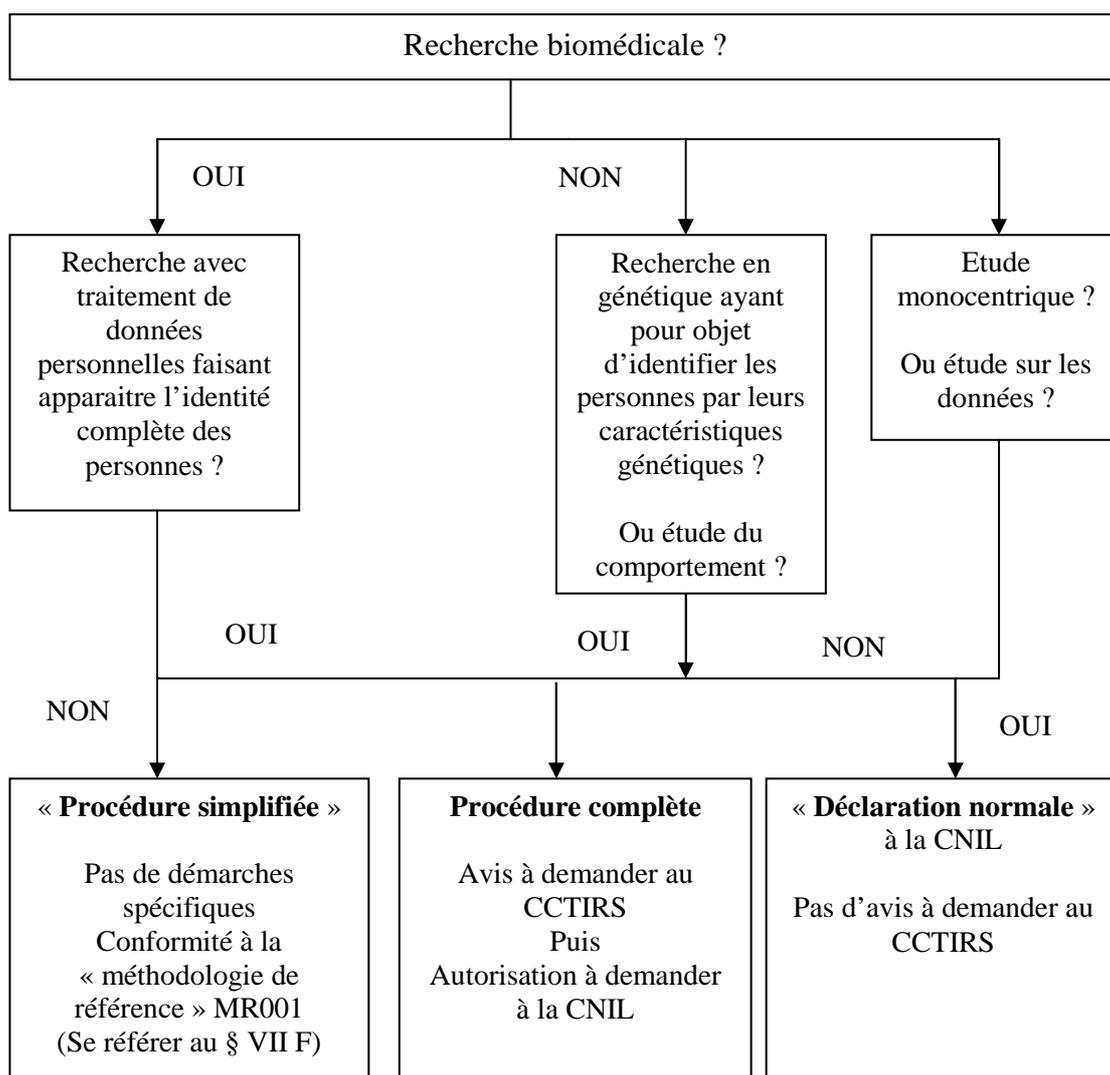
En raison du caractère sensible des données personnelles de santé, la loi Informatique et Libertés modifiée établit le principe d'interdiction de collecter et de traiter ces données (article 8). En effet, la révélation d'une information médicale par un médecin est sanctionnée pénalement (Art. 226-13 du code pénal).

Cependant, des dérogations à ce principe existent pour les « traitements de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé » (chapitre IX) et pour les « traitements de données de santé à caractère personnel à des fins d'évaluation ou d'analyse des pratiques ou des activités de soins et de prévention » (chapitre X).

La levée du secret médical est alors possible mais très encadrée. [78]

Ci-après sont présentées les opérations à mener en fonction des études pour lesquelles a lieu un traitement ou une collecte de données personnelles de santé selon le champ d'application de la loi « Informatique et Libertés ».

Tableau 13 : procédure de traitement des données en fonction du type de recherche.



Exemples d'études concernées par la procédure simplifiée : [79]

- recherches biomédicales sur médicaments, dispositifs médicaux, hors produits de santé,
- études pharmacogénétiques / pharmacogénomiques / génomiques / protéomiques ancillaires réalisées dans le cadre des recherches biomédicales,
- études pharmacogénétiques / pharmacogénomiques / génomiques / protéomiques non ancillaires à d'autres études entrant dans le cadre des recherches biomédicales,
- études rétrospectives ou prospectives de génomique et de protéomique entrant dans le cadre des recherches biomédicales.

Exemples d'études concernées par la procédure complète : [80]

- recherches épidémiologiques multicentriques,
- recherches pharmaco-épidémiologiques multicentriques,
- recherches observationnelles multicentriques,
- soins courants multicentriques,

- recherches en génétique ayant pour objet d'identifier les personnes par leurs caractéristiques génétiques,
- recherches ayant pour objet l'étude des comportements,
- registres (recueil continu de données personnelles de santé).

Exemples d'études concernées par la déclaration normale : [78]

- recherches monocentriques dans les cas où le traitement des données est effectué à l'intérieur même du service ou entre services d'un même établissement de soins à partir de données recueillies dans le cadre de la prise en charge médicale,
- soins courants monocentriques,
- recherches sur les données.

Cas particulier des évaluations ou analyses des pratiques ou des activités de soins et de prévention : (Chapitre X de la loi Informatique et Libertés [77])

Afin de recueillir des données individuelles, l'avis du CCTIRS n'est pas requis mais l'autorisation de la CNIL est nécessaire à condition que les personnes ne puissent être identifiées (pas de nom, prénom ni numéro d'inscription au Répertoire national d'identification des personnes physiques).

## 1. Le CCTIRS [77] [81]

Le CCTIRS, créé par la loi n°94-548 du 1er juillet 1994 en ajoutant le chapitre Vbis (maintenant IX), est institué auprès du ministre chargé de la recherche. Ce comité est « *composé de personnes compétentes en matière de recherche dans le domaine de la santé, d'épidémiologie, de génétique et de biostatistique.* »

Il est saisi afin d'émettre un avis sur la méthodologie de la recherche, la nécessité d'avoir recours à des données nominatives à caractère personnel et leur pertinence par rapport à l'objectif de la recherche.

Il dispose d'un délai d'un mois pour rendre son avis. Si, au terme du délai, le CCTIRS n'a pas rendu sa décision, l'avis est réputé favorable.

Les documents et informations nécessaires à la demande d'avis au CCTIRS sont les suivants : [<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/cctirs.html>]

- Formulaire disponible sur le site Internet du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche ;
- Nom, titres, expériences et fonctions de la personne responsable de la mise en œuvre du traitement automatisé, catégories de personnes appelées à mettre en œuvre le traitement automatisé des données, catégories de personnes ayant accès aux données ;
- Protocole ;
- Résumé du protocole ;
- Cahier d'observation et/ou questionnaire ;
- Note d'information ;

- Formulaire de consentement ,
- Avis rendus antérieurement par des instances scientifiques et des instances éthiques ;
- Document attestant que l'étude a été demandée par la Haute Autorité de Santé ou toute autre autorité sanitaire.

## 2. La CNIL

*« La Commission nationale de l'informatique et des libertés est chargée de veiller à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques. »*

[<http://www.cnil.fr/>]

La CNIL a été instituée par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, et est chargée de veiller au respect de cette même loi.

Selon l'article 25, la CNIL se prononce sous un délai de deux mois. Cependant son président peut renouveler ce délai une fois. Lorsqu'aucune décision n'a été rendue sous ces délais, la demande d'autorisation est réputée rejetée.

Les documents et informations nécessaires à la demande d'autorisation de la CNIL sont les suivants : [80]

- Formulaire CNIL de demande d'autorisation,
- Copie de l'avis rendu par le CCTIRS,
- Protocole de recherche,
- Note individuelle d'information,
- Formulaire de recueil du consentement.

La non-réalisation des formalités auprès de la CNIL est sanctionnée de 5 ans d'emprisonnement et de 300 000€ d'amende (Art. 226-16 du code pénal).

D'autre part, comme la directive n°95/46/CE du 24 octobre 1995 a été transposée en droit national au sein de l'Union Européenne, les législations nationales des 27 pays européens peuvent être considérées comme équivalentes à la loi française.

De ce fait, les transferts de données vers ces pays sont libres : un promoteur situé dans un pays européen déclare la recherche auprès des autorités locales. Il n'est donc pas nécessaire de demander l'avis au CCTIRS ni l'autorisation ou la déclaration auprès de la CNIL. [82]

Cependant, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de ses droits (opposition, accès, rectification).

### **3. Cas des recherches biomédicales**

Les traitements des données à caractère personnel dans le cadre d'une recherche biomédicale au sens de la loi du 9 août 2004 doivent être effectués conformément à la méthodologie de référence n°MR001. [83]

Cette méthodologie de référence a été établie par la CNIL en concertation avec le CCTIRS en accord avec l'article 54, 5<sup>ème</sup> alinéa, de la loi Informatique et Libertés modifiée. [77]

Elle couvre tous les traitements de données personnelles constituées au cours des recherches biomédicales et comprend deux parties : [79] [83]

- Première partie : les traitements de données des personnes participant à une recherche biomédicale.
- Deuxième partie : les traitements de données des investigateurs et autres professionnels intervenant dans la mise en œuvre de la recherche biomédicale.

La MR-001 permet au promoteur de la recherche, une fois l'ensemble des conditions remplies de ne transmettre à la CNIL qu'un seul engagement de conformité à cette méthodologie.

### **4. Cas des recherches non interventionnelles et des soins courants**

Les recherches non interventionnelles et les soins courants multicentriques relèvent de la procédure complète : demande d'avis au CCTIRS puis demande d'autorisation auprès du CNIL.

Pour les études monocentriques, une déclaration normale à la CNIL est requise.

Un délai maximum de 5 mois (1 mois pour le CCTIRS puis 2 x2 mois pour la CNIL) doit être prévu par le promoteur avant de démarrer la recherche.

## **VIII. Evolution de la loi française sur la recherche biomédicale**

En janvier 2009, le député Mr Jardé fait une proposition de loi relative aux recherches sur la personne, visant à réviser la loi du 9 août 2004.

Sa proposition de loi vient d'être adoptée en séance publique au Sénat le 21 février 2012 (après 2 passages en Assemblée nationale, 2 passages au sénat et adoption à la Commission mixte paritaire) et est publiée au journal officiel le 6 mars 2012 [<http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion1372.asp>].

« Cette proposition de loi a pour objectifs de moderniser et de simplifier le cadre juridique des recherches sur la personne, à la fois complexe et incomplet, afin d'encourager la recherche dans ce domaine. ». [<http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r1377.asp>]

Mr Jardé fait les constats suivants :

- Le système actuel est « *insuffisamment coordonné* », « *inutilement complexe* », « *souvent dissuasif* ». Les procédures sont longues et complexes.
- Le cadre réglementaire des recherches sur les soins courants est complexe et ce type de recherche est peu utilisé.
- Les recherches non interventionnelles (observationnelles) doivent être encadrées (aujourd'hui exclues de la loi du 9 août 2004). L'environnement international incite les Etats membres à légiférer : publication en mars 2007 d'une ligne directrice communautaire sur ce sujet.

Il fait les propositions suivantes :

- Donner un cadre unique à toute recherche avec pour point commun l'avis obligatoire du CPP pour s'assurer que les risques que la recherche présente pour la santé des personnes impliquées se justifient au regard de l'utilité scientifique souhaitée
- Définition de trois catégories de recherche en fonction du niveau de risque encouru par les personnes :
  - o les recherches interventionnelles reprennent sans changement les dispositions actuelles des recherches biomédicales.
  - o les recherches « ne comportant que des risques et des contraintes négligeables » correspondent aux recherches « visant à évaluer les soins courants » (ne s'applique pas au médicament car la directive 2001/20/CE ne le prévoit pas)
  - o les recherches non interventionnelles (ou observationnelles).
- Simplifier, clarifier et harmoniser les procédures de recherche.
- Augmenter la protection et la sécurité des personnes en obligeant une information avant chaque recherche.

A la lecture du texte, les principales modifications sont les suivantes :

❖ **Concernant les recherches « ne comportant que des risques et des contraintes négligeables » :**

- Information plus complète du patient, recueil obligatoire du consentement libre et éclairé ;
- Exigences de compétences de l'équipe de recherche accrues.

❖ **Concernant les recherches non interventionnelles :**

- Nouveauté : information préalable des personnes avec la possibilité de s'opposer à la recherche.

❖ **Modifications communes à ces 2 types de recherches :**

- Autorisation préalable obligatoire du CPP qui envoie à l'ANSM la copie de l'avis ainsi qu'un résumé de la recherche : ceci constitue une nouveauté

importante pour les recherches non interventionnelles qui permet ainsi la publication dans les grandes revues scientifiques internationales.

- Mise en place d'un répertoire national des recherches.
- Passage par le CCTIRS supprimé : la CNIL va proposer une méthodologie de référence (comme pour les recherches interventionnelles). Mais la CNIL peut toutefois, « *en tant que de besoin* », saisir le CCTIRS.

❖ **Autres types de changements/nouveautés :**

- Simplification de la déclaration des collections de produits biologiques au ministère de la recherche.
- Publication des résultats des recherches impliquant la personne humaine.
- Dérogation sur l'obligation de consentement des proches (famille, personne de confiance) en cas d'urgence vitale immédiate.
- Création d'une Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, instituée auprès du ministre chargé de la santé, chargée de la coordination, de l'harmonisation et de l'évaluation des pratiques des CPP.
- Le CPP sera désigné de manière aléatoire par la Commission nationale.
- La Commission nationale désigne les CPP en charge d'étudier les demandes d'avis et de modification substantielle.
- Peine de 3 ans d'emprisonnement et de 45000€ d'amende en cas de non recueil du consentement libre et éclairé pour les recherches interventionnelles et de risque négligeable et quand la personne s'y oppose dans les recherches non interventionnelles.

Cette loi permet d'intégrer les autres types de recherches avec les recherches *ex-biomédicales* (dites interventionnelles), et d'apporter des précisions sur certains points. Cependant, la réglementation française reste encore complexe et les processus pas toujours optimisés (pour exemple, quatre mois sont nécessaires pour obtenir les conventions financières au sein d'un établissement de soins...).

## CONCLUSION

La réglementation européenne du dispositif médical a bientôt vingt ans et couvre un champ très large et extrêmement varié de produits (marché évalué à 19 milliards d'euros en France selon une information du SNITEM). Les administrations ministérielles en charge de la rédaction des décrets et arrêtés d'application ont la tâche, non aisée, de définir un cadre juridique à tous ces produits qui ont des niveaux de risques très hétérogènes.

Chaque fabricant souhaitant commercialiser un dispositif médical doit répondre à un certain nombre d'« exigences essentielles » afin d'apporter la preuve de la sécurité d'emploi, des performances revendiquées ainsi que de l'efficacité. Ces résultats lui permettent ainsi de prouver que le niveau de risque est acceptable pour le patient et l'utilisateur, par rapport aux bénéfices attendus. La meilleure preuve, qui constitue la dernière étape avant la mise sur le marché est l'évaluation clinique.

Au regard des dernières modifications apportées à la directive européenne, l'évaluation clinique prend une part de plus en plus importante dans le développement d'un dispositif médical. Tout l'enjeu est de démontrer sa sécurité et ses performances tout en assurant une forte protection de la personne qui se prête à la recherche.

Depuis l'origine des expérimentations, des scandales ont jalonné l'histoire de la réglementation et ont participé à son évolution. Soumis de façon pratiquement ininterrompue à des changements auxquels le fabricant doit d'adapter, le secteur du dispositif médical ne déroge pas à la règle. Face à un scandale comme celui des prothèses PIP, comment peut-on ne pas vouloir renforcer, davantage, le contrôle du dispositif médical ? Comment un fabricant a-t-il pu passer « entre les mailles du filet » depuis toutes ces années ?

Il paraît impossible de contrôler chaque produit à la sortie d'usine, cependant des améliorations peuvent être apportées au système d'évaluation des industries par les autorités et les organismes notifiés. L'explosion médiatique de cette affaire pousse actuellement l'ensemble des autorités nationales et la Commission européenne à agir dans ce sens.

A l'aube de la 6<sup>ème</sup> modification de la réglementation européenne relative au dispositif médical, la France engage des transformations avec la loi de Xavier Bertrand relative au renforcement de la sécurité sanitaire des produits de santé et la loi Jardé relative à la recherche impliquant la personne humaine. En parallèle, la Commission Européenne prépare également la révision de la Directive 2001/20/CE relative aux bonnes pratiques cliniques du médicament.

A l'avenir, il serait intéressant de poursuivre ce travail afin d'analyser les impacts pour le dispositif médical et ses essais cliniques, tout en ayant conscience que des dispositions s'appliqueront immédiatement, tandis que d'autres devront attendre les textes d'application...

Les départements réglementaires (dont je fais partie) et juridiques au sein des fabricants n'ont pas fini de s'ennuyer... ! Le monde du dispositif médical est passionnant !

Enfin, n'oublions pas qu'au bout de la chaîne, il y a le patient et l'utilisateur. L'objectif essentiel pour tous est de les protéger tout en leur apportant les meilleurs soins disponibles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CAMBILLEAU Nathalie, La recherche sur l'homme et le droit français. Conférence donnée dans le cadre des journées de « La science en fête 1997 », Octobre 1997.
2. DURAND Guy, Histoire de l'Éthique Médicale et Infirmière, Les presses de l'Université de Montréal, Les éditions info, 2000.
3. PARIZEAU Marie-Hélène, Les aspects éthiques de la recherche sur les sujets humains. Notes de cours PHI-15048 Éthique médicale et bioéthique, Faculté de philosophie, Université Laval, Octobre 2006.
4. BERNARD Claude, Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865, Paris: Éditions Garnier-Flammarion, 1993.
5. CHABOT Jean-Michel, Historique : Cochrane et Semmelweis, La revue du praticien, 2004, 54 (2), 187-188.
6. ROUE René, Semmelweis, Editorial, Actualité et Dossier en Santé Publique, Mars 2002, 38, 1-4.
7. LE CARUYER DE BEAUVAIS N, MOUTEL G, HERVE C, Le consentement aux soins en France et droit des patients, Juin 2001.
8. FLEURANCEAU Xavier, La protection des personnes en recherches biomédicales selon le code de Nuremberg et la loi Huriet-Serusclet, Certificat de Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales, Ethique, déontologie et responsabilités médicales, 2001.
9. COHEN Baruch C., The Ethics Of Using Medical Data From Nazi Experiments, Jewish Virtual Library, 2007.
10. HALIOUA Bruno, Du procès au code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale, In : Emmanuel Hirsch, Traité de Bioéthique, Collection Poche – Espace Ethique ERES, 2010, 233-248.
11. Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (traduction française in F. Bayle, Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)
12. LECHOPIER Nicolas, La distinction soin/recherche dans la genèse de la loi Huriet, Mémoire de DEA, 2002.
13. TOLLMAN S., What are the Effects of the Fifth Revision of the Declaration of Helsinki? : Fair partnerships support ethical research, BMJ 2001, 323, 1417-9.
14. SELGELID Michael J. Module Four: Standards of Care and Clinical Trials, Developing World Bioethics 2005, 5 (1), 1471-8731.
15. JAMC, Affaiblir la Déclaration d'Helsinki. Editorial. Canadian Medical Association Journal, 11 Novembre 2003; 169 (10).
16. MOULIN Anne Marie, Ethique de la recherche clinique dans les pays en développement, L'éthique des essais cliniques au sud, Communication au séminaire d'organisation d'un réseau d'épidémiologie clinique IRD du Département

- Sociétés/Santé, dirigé par Anne Strauss, IRD (Institut de Recherche pour le Développement), 10-11 Décembre 2002.
17. Déclaration de Manille, Projet conjoint de l'Organisation mondiale de la santé et du Conseil des organisations internationales des sciences médicales, 1981.
  18. WOLF Manuel, Relation médecin - malade / Le consentement. Département d'éthique médicale et de Médecin Légale, Paris, 13 Décembre 2004.
  19. DOUCET Hubert, Développement des concepts et des enjeux en éthique de la recherche, Pistes, Mai 2001, 3 (1).
  20. DOUCET Hubert, De l'éthique à la recherche, Guide pour le chercheur en science de la santé, Les presses de l'Université de Montréal, 2002.
  21. KOPP Vincent J., BEECHER Henry K., M.D.: Contrarian (1904-1976), ASA Newsletter, September 1999, 63 (9).
  22. Conseil National du Sida, Avis sur les problèmes éthiques posés par la recherche clinique dans les pays en développement, Mars 2003.
  23. PARIZEAU Marie-Hélène, Notes de cours PHI-15048 Éthique médicale et bioéthique, Octobre 2006.
  24. PIGNARRE Philippe, Le grand secret de l'industrie pharmaceutique, La découverte, 2001, 47-49.
  25. STEPHENS Trent D., BRYNNER Rock, Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine, Perseus, 2001.
  26. LENZ Widukind, TVAC: The History of Thalidomide, September 1999.
  27. BURKHOLZ Herbert, *Giving Thalidomide a Second Chance*, FDA Consumer magazine September-October 1997.
  28. GOTTESMAN Michael M., SANDLER Alan L., Guidelines for the conduct of Research Involving Human Subjects at the National Institutes of Health, August 2004.
  29. Protection des sujets humains – Rapport Belmont: Principes éthiques et directives concernant la protection des sujets humains dans le cadre de la recherche, Rapport de la Commission nationale pour la Protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et comportementale, Avril 1979.
  30. DIRECTIVE 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, JOCE n° 022, 9 Février 1965.
  31. DIRECTIVE 75/318/CEE du Conseil du 20 Mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques. JOCE n°L147, 9 Juin 1975.
  32. ICH Topic E6(R1) - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95, adopted in June 1996).
  33. Eurasanté, Guide pratique du marquage CE des Dispositifs Médicaux, 2006.
  34. Direction Générale de la Santé, Nouvelle Approche dans le secteur des dispositifs médicaux : principes généraux, 16 Mars 2011.
  35. LNE-GMED, Marquage CE des Dispositifs Médicaux, Mode d'emploi, 2005.

36. Directive Européenne 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux modifiée par la Directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007.
37. PIPAME. Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale, Rapport, Juin 2011.
38. Commission Européenne, Code Déontologique relatif au fonctionnement du système des organismes notifiés, Doc Certif 97/1-FR/-REV 3, 17 juillet 1998.
39. Chambre de Commerce et de l'Industrie de Lyon, Réglementation communautaire relative aux dispositifs médicaux, Synthèse, 8 Juin 2009.
40. AFNOR, Marquage CE – l'exigence de mes produits en Provence-Alpes-Côte d'Azur, Normes et Directives Européennes, Juin 2005.
41. Commission Européenne, Guidelines on post market clinical follow-up, MEDDEV 2.12-2, Mai 2004.
42. GHISLAIN Jean-Claude, Evolution du marquage CE des dispositifs médicaux, Journée d'information Fabricant, 28 janvier 2012.
43. Haute Autorité de Santé, Parcours du Dispositif Médical – guide pratique, Décembre 2009.
44. Commission Européenne, Guidelines on post market clinical follow-up, MEDDEV 2.12/2 rev 2, Janvier 2012.
45. CAMPS J., Notions de biocompatibilité. Société Francophone de Biomatériaux Dentaires, Support de Cours, 2009-2010.
46. Norme NF EN ISO 10993-1, Évaluation biologique des dispositifs médicaux, Juillet 2010.
47. Haute Autorité de Santé, Brochure de présentation de la CNEDIMTS, Décembre 2009.
48. Haute Autorité de Santé, Lettre d'information, Numéro 9, Novembre / Décembre 2007.
49. Haute Autorité de Santé, Guide pour le dossier de demande d'inscription, de modification des conditions d'inscription et de renouvellement d'inscription d'un produit inscrit sous nom de marque sur la liste prévue à l'article L.165-1, par la Commission d'évaluation des Produits et Prestations, Guide Fabricant, 8 Novembre 2011.
50. RENAUDIN N., « A chacun son rôle ! », Pharmaceutiques, Septembre 2008, 18.
51. JAISSON-HOT Isabelle et al., Méthodes d'évaluation médico-économique : applications à la cancérologie, Bull Cancer 2003; 90 (11), 939-45.
52. Bensadon Anne-Carole Dr, Marie Etienne, Morelle Aquilino Dr., Enquête sur le MEDIATOR<sup>®</sup>, Synthèse, Inspection générale des affaires sociales, Janvier 2011.
53. Directeur Générale de la Santé et Directeur de l'AFSSAPS, Etat des lieux des contrôles opérés par les autorités sanitaires sur la société Poly Implant Prothèse. Synthèse, 1<sup>er</sup> février 2012.
54. Institut Droit et Santé de l'Université Paris Descartes, Recherches sur la personne et évolutions juridiques Gazette du Palais, Droit de la Santé, Numéro Spécial. Mai 2009.
55. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

56. Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires).
57. LEEM. Recherches biomédicales, Circulaire n°06-0406, 8 juin 2006.
58. Norme NF EN ISO 14155 : 2011, Investigations cliniques des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques.
59. AFSSAPS, Foire Aux Questions sur les recherches biomédicales, Version 5.0, Octobre 2011.
60. MARCHAL SIXOU Christine, Thèse : Enjeux de la loi du 9 août 2004 dans le domaine de la recherche clinique en odontologie, Paris, 19 décembre 2006.
61. AFSSAPS, Avis aux promoteurs – Mise en place et conduite en France d’essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, 06 Juillet 2011.
62. LEEM, Politique de santé publique et Recherche biomédicales, Circulaire n°04-0640, 15 septembre 2004.
63. Arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro.
64. Arrêté du 16 août 2006 fixant le contenu, le format et les modalités de présentation du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes sur un projet de recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro
65. CNOM, Principes généraux et critères ordinaires d’application de l’article L.4113-6 du Code de la Santé Publique, 21 Juin 2007.
66. CNOM, Modalités d’application de l’article L.4113-6 du CSP après la parution du décret 2007-454 du 25 mars 2007, 11 septembre 2007.
67. Arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de présentation et le contenu de la demande de modification substantielle d'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et du comité de protection des personnes.
68. Arrêté du 16 août 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d’effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre d’une recherche biomédicale portant sur un DM ou un DMDIV.
69. Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique Sud-Ouest Outre Mer, La vigilance dans la recherche clinique, Présentation, 14 novembre 2008.
70. AFSSAPS, Phase pilote relative à la déclaration des événements indésirables graves survenus au cours des recherches biomédicales portant sur un DM, Avril 2011.
71. Arrêté du 24 août 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d’une recherche biomédicale portant sur un DM ou sur un DMDIV.
72. Arrêté du 25 août 2006 fixant le contenu et les modalités de présentation des informations relatives à la fin de la recherche, au rapport final et au résumé du rapport

final d'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou sur un dispositif médical de diagnostic in vitro.

73. Arrêté du 9 décembre 2008 fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des médicaments à usage humain.
74. AFSSAPS, Procédure de pré-soumission à l'AFSSAPS de certains essais cliniques, 30 mai 2010.
75. Arrêté du 9 mars 2007 fixant la composition du dossier de demande d'avis au comité de protection des personnes pour les recherches visant à évaluer les soins courants mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
76. Arrêté du 9 mars 2007 fixant la liste des produits mentionnés à l'article L. 1121-1 (2°) du code de la santé publique, Ministère de la Santé.
77. Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, dite « Loi Informatique et Libertés ».
78. CNIL, Guide Professionnels de santé, Edition 2011.
79. CNIL, Méthodologie de référence MR-001 pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales, Octobre 2010.
80. CNIL, Renseignements pratiques sur les formalités préalables à la création d'un fichier de recherche biomédicale, Décembre 2008.
81. CCTIRS, Le mode d'emploi, 6 avril 2006.
82. CNIL, Transferts de données à caractère personnel vers des pays non membres de l'Union européenne, Juin 2008.
83. Décision du 5 janvier 2006 portant sur l'homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (méthodologie de référence MR-001).

#### Sites Internet consultés:

Agence Américaine du Médicament (FDA), [En ligne] <http://www.fda.gov/> (Page consultée le 07/05/2012)

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), [En ligne] <http://www.ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/%28offset%29/0> (Page consultée le 16/02/2012)

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), [En ligne] <http://www.ansm.sante.fr/?UserSpace=default> (Page consultée le 12/05/2012)

Assemblée Nationale, [En ligne] <http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion1372.asp> (Page consultée le 23/02/2012)

Association des Industries Pharmaceutiques du Japon (JPMA), [En ligne] [http://www.jpma.or.jp/english/about\\_us/about\\_us.html](http://www.jpma.or.jp/english/about_us/about_us.html) (Page consultée le 07/05/2012)

Association pour la Recherche et l'Industrie des Etats-Unis (PhRMA), [En ligne] <http://www.phrma.org/about/about-phrma> (Page consultée le 07/05/2012)

Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Méditerranée II, [En ligne] <http://www.cpp-sudmed2.fr/La-loi-Huriet-Serusclet> (Page consultée le 16/02/2012)

Commission Européenne, MEMO/10/257, 15 juin 2010, [En ligne] <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=MEMO/10/257&format=HTML&aged=0&language=FR&guiLanguage=en> (Page consultée le 07/05/2012)

Commission Européenne, [En ligne] [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/index_fr.htm) (Page consultée le 13/02/2012)

Commission Européenne, [En ligne] [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm) (Page consultée le 14/02/2012)

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), [En ligne] <http://www.cnil.fr/> (Page consultée le 20/02/2012)

International Conference of Harmonisation (ICH), [En ligne] <http://www.ich.org/> (Page consultée le 07/05/2012)

Emergo Group : Conseil en remboursement des dispositifs médicaux en Europe, [En ligne] <http://www.emergogroup.com/fr/services/europe/remboursement-dispositif-medical-europe> (Page consultée le 14/02/2012)

FISCHER Andreas, L'historique du scandale de la thalidomide, Arte, [En ligne] <http://www.arte.tv/fr/connaissance-decouverte/Thalidomide/974422,CmC=977224.html> (Page consultée 18/04/2007)

Global Harmonization Task Force (GHTF), [En ligne] <http://www.ghtf.org/> (Page consultée le 14/02/2012)

Haute Autorité de Santé (HAS), [En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_452559/presentation-de-la-has](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_452559/presentation-de-la-has) (Page consultée le 13/01/2012)

Instituts Nationaux des Sciences de la Santé au Japon (NIHS), [En ligne] <http://www.nihs.go.jp/english/index.html> (Page consultée le 07/05/2012)

International Organization for Standardisation (ISO), [En ligne] [http://www.iso.org/iso/fr/catalogue\\_detail.htm?csnumber=45557](http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=45557) (Page consultée le 16/02/2012)

JARDE Olivier, Rapport fait au nom de la commission des affaires culturelles, familiales et sociales sur la proposition de loi (n°1372) de M. Olivier JARDÉ relative aux recherches sur la personne, Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 13 janvier 2009, [En ligne] <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r1377.asp> (Page consultée le 23/02/2012)

Les Entreprises du Médicament (LEEM), [En ligne] <http://www.leem.org/article/efpia> (Page consultée le 07/05/2012)

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, [En ligne] <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/cctirs.html> (Page consultée le 20/02/2012)

Ministère de la Santé, du Travail et de la Sécurité Sociale du Japon (MHLW), [En ligne] <http://www.mhlw.go.jp/english/> (Page consultée le 07/05/2012)

Ministère en charge de la Santé, [En ligne] <http://www.sante.gouv.fr/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps.html> (Page consultée le 13/01/2012)

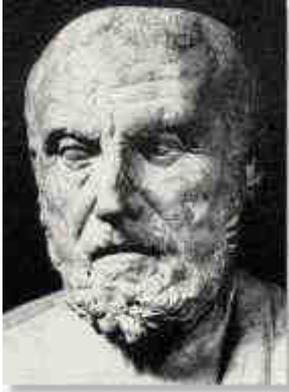
Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales, [En ligne] <http://www.snitem.fr/fr/chiffres-donnees/le-marche-des-dm> (Page consultée le 13/02/2012)

Vie publique, Direction de l'information légale et administrative, [En ligne] <http://www.vie-publique.fr/actualite/panorama/texte-vote/loi-du-29-decembre-2011-relative-au-renforcement-securite-sanitaire-du-medicament-produits-sante.html> (Page consultée le 24/02/2012)

## ANNEXES

## Annexe 1

### Serment d'Hippocrate



" Je jure par Apollon médecin, par Esculape, Hygie et Panacée, par tous les dieux et toutes les déesses, et je les prends à témoin que, dans la mesure de mes forces et de mes connaissances, je respecterai le serment et l'engagement écrit suivant :

Mon Maître en médecine, je le mettrai au même rang que mes parents. Je partagerai mon avoir avec lui, et s'il le faut je pourvoirai à ses besoins. Je considérerai ses enfants comme mes frères et s'ils veulent étudier la médecine, je la leur enseignerai sans salaire ni engagement. Je transmettrai les préceptes, les explications et les autres parties de l'enseignement à mes enfants, à ceux de mon Maître, aux élèves inscrits et ayant prêté serment suivant la loi médicale, mais à nul autre.

Dans toute la mesure de mes forces et de mes connaissances, je conseillerai aux malades le régime de vie capable de les soulager et j'écarterai d'eux tout ce qui peut leur être contraire ou nuisible.

Jamais je ne remettrai du poison, même si on me le demande, et je ne conseillerai pas d'y recourir. Je ne remettrai pas d'ovules abortifs aux femmes.

Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans la pureté et le respect des lois. Je ne taillerai pas les calculeux, mais laisserai cette opération aux praticiens qui s'en occupent.

Dans toute maison où je serai appelé, je n'entrerai que pour le bien des malades. Je m'interdirai d'être volontairement une cause de tort ou de corruption, ainsi que toute entreprise voluptueuse à l'égard des femmes ou des hommes, libres ou esclaves.

Tout ce que je verrai ou entendrai autour de moi, dans l'exercice de mon art ou hors de mon ministère, et qui ne devra pas être divulgué, je le tairai et le considérerai comme un secret.

Si je respecte mon serment sans jamais l'enfreindre, puis-je jouir de la vie et de ma profession, et être honoré à jamais parmi les hommes. Mais si je viole et deviens parjure, qu'un sort contraire m'arrive! "

*Traduction du Littré*

## Annexe 2

### **Principes du droit international consacrés par le statut du tribunal de Nuremberg et dans le jugement de ce tribunal, 1950**

#### *Texte intégral*

#### **PRINCIPE 1**

Tout auteur d'un acte qui constitue un crime de droit international est responsable de ce chef et passible de châtement.

#### **PRINCIPE 2**

Le fait que le droit interne ne punit pas un acte qui constitue un crime de droit international ne dégage pas la responsabilité en droit international de celui qui l'a commis.

#### **PRINCIPE 3**

Le fait que l'auteur d'un acte qui constitue un crime de droit international a agi en qualité de chef d'Etat ou de gouvernant ne dégage pas sa responsabilité en droit international.

#### **PRINCIPE 4**

Le fait d'avoir agi sur l'ordre de son gouvernement ou celui d'un supérieur hiérarchique ne dégage pas la responsabilité de l'auteur en droit international, s'il a eu moralement la faculté de choisir.

#### **PRINCIPE 5**

Toute personne accusée d'un crime de droit international a droit à un procès équitable, tant en ce qui concerne les faits qu'en ce qui concerne le droit.

#### **PRINCIPE 6**

Les crimes énumérés ci-après sont punis en tant que crimes de droit international.

1. Crimes contre la paix:
  - Projeter, préparer, déclencher ou poursuivre une guerre d'agression ou une guerre faite en violation de traités, accords et engagements internationaux;
  - Participer à un plan concerté ou à un complot pour l'accomplissement de l'un quelconque des actes mentionnés à l'alinéa i.
2. Crimes de guerre:

Les violations des lois et coutumes de la guerre qui comprennent, sans y être limitées, les assassinats, les mauvais traitements ou la déportation pour les travaux forcés, ou pour tout autre but, des populations civiles dans les territoires occupés, l'assassinat ou les mauvais traitements des prisonniers de guerre ou des personnes en mer, l'exécution des otages, le pillage des biens publics ou privés, la destruction perverse des villes ou villages ou la dévastation que ne justifient pas les exigences militaires.

3. Crimes contre l'humanité:

L'assassinat, l'extermination, la réduction en esclavage, la déportation ou tout autre acte inhumain commis contre toutes populations civiles, ou bien les persécutions pour des motifs politiques, raciaux ou religieux, lorsque ces actes ou persécutions sont commis à la suite d'un crime contre la paix ou d'un crime de guerre, ou en liaison avec ces crimes.

**PRINCIPE 7**

La complicité d'un crime contre la paix, d'un crime de guerre ou d'un crime contre l'humanité, tels qu'ils sont définis dans le principe 6, est un crime de droit international.

## Annexe 3

### « Check list » des exigences essentielles – Annexe I de la Directive 93/42/CEE

#### I. EXIGENCES GÉNÉRALES

1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de telle manière que, lorsqu'ils sont utilisés dans les conditions et aux fins prévues, leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients ni la sécurité et la santé des utilisateurs ou, le cas échéant, d'autres personnes, étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité.

Il s'agit notamment:

- de réduire, dans toute la mesure du possible, le risque d'une erreur d'utilisation due aux caractéristiques ergonomiques du dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif doit être utilisé (conception pour la sécurité du patient), et
- de prendre en compte les connaissances techniques, l'expérience, l'éducation et la formation et, lorsque cela est possible, l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels les dispositifs sont destinés (conception pour les utilisateurs profanes, professionnels, handicapés ou autres).

2. Les solutions choisies par le fabricant dans la conception et la construction des dispositifs doivent se tenir aux principes d'intégration de la sécurité en tenant compte de l'état de la technique généralement reconnu.

Pour retenir les solutions les mieux appropriées, le fabricant doit appliquer les principes suivants dans l'ordre indiqué:

- éliminer ou réduire autant que possible les risques (sécurité inhérente à la conception et à la fabrication),
- le cas échéant, prendre les mesures de protection appropriées, y compris des dispositifs d'alarme au besoin, pour les risques qui ne peuvent être éliminés,
- informer les utilisateurs des risques résiduels dus à l'insuffisance des mesures de protection adoptées.

3. Les dispositifs doivent atteindre les performances qui leur sont assignées par le fabricant et être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à être aptes à remplir une ou plusieurs des fonctions visées à l'article 1er paragraphe 2 point a) et telles que spécifiées par le fabricant.

4. Les caractéristiques et les performances visées aux points 1, 2 et 3 ne doivent pas être altérées de façon à compromettre l'état clinique et la sécurité des patients et, le cas échéant, d'autres personnes pendant la durée de vie des dispositifs suivant les indications du fabricant lorsque ces derniers sont soumis aux contraintes pouvant survenir dans les conditions normales d'utilisation.

5. Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de façon à ce que leurs caractéristiques et leurs performances en vue de leur utilisation prévue ne soient pas altérées au cours du stockage et du transport compte tenu des instructions et des informations fournies par le fabricant.

6. Tout effet secondaire et indésirable doit constituer un risque acceptable au regard des performances assignées.

6 *bis*. La démonstration de la conformité aux exigences essentielles doit inclure une évaluation clinique conformément à l'annexe X.

## II. EXIGENCES RELATIVES À LA CONCEPTION ET LA CONSTRUCTION

### 7. Propriétés chimiques, physiques et biologiques

7.1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer les caractéristiques et les performances visées à la section I «Exigences générales». Une attention particulière doit être apportée:  
— au choix des matériaux utilisés, notamment en ce qui concerne les aspects de la toxicité et, le cas échéant, de l'inflammabilité,

— à la compatibilité réciproque entre les matériaux utilisés, les tissus et les cellules biologiques, ainsi que les liquides corporels en tenant compte de la destination du dispositif,

—le cas échéant, les résultats des recherches en biophysique ou de modélisation dont la validité a été préalablement démontrée.

7.2. Les dispositifs doivent être conçus, fabriqués et conditionnés de manière à minimiser le risque que présentent les contaminants et les résidus pour le personnel participant au transport, au stockage et à l'utilisation ainsi que pour les patients, conformément à la destination du produit. Une attention particulière doit être donnée aux tissus exposés ainsi qu'à la durée et à la fréquence d'exposition.

7.3. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à pouvoir être utilisés en toute sécurité avec les matériaux, substances et gaz avec lesquels ils entrent en contact au cours de leur utilisation normale ou de procédures de routine; si les dispositifs sont destinés à administrer des médicaments, ils doivent être conçus et fabriqués de manière à être compatibles avec les médicaments concernés conformément aux dispositions et restrictions applicables à ceux-ci, et de manière que leurs performances soient maintenues conformes à leur destination.

7.4. Lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er de la directive 2001/83/CE et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, la qualité, la sécurité et l'utilité de cette substance doivent être vérifiées par analogie avec les méthodes prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

Pour les substances visées au premier alinéa, l'organisme notifié, après avoir vérifié l'utilité de la substance en tant que partie d'un dispositif médical et en tenant compte de la destination du dispositif, demande un avis scientifique à l'une des autorités compétentes désignées par les États membres ou à l'Agence européenne des médicaments (EMA) agissant en particulier par le biais de son comité conformément au règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (1), sur la qualité et la sécurité de la substance, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation de la substance dans le dispositif. Pour émettre son avis, l'autorité compétente ou l'EMA tient compte du procédé de fabrication et des données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif telle qu'elle a été déterminée par l'organisme notifié.

Lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain, l'organisme notifié, après avoir vérifié l'utilité de la substance en tant que partie d'un dispositif médical et en tenant compte de la destination du dispositif, demande un avis scientifique à l'EMA agissant en particulier par le biais de son comité sur la qualité et la sécurité de la substance, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation du dérivé du sang humain dans le dispositif. Pour émettre son avis, l'EMA tient compte du procédé de fabrication et des données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif telle qu'elle a été déterminée par l'organisme notifié.

Lorsque des modifications sont apportées à une substance accessoire incorporée dans un dispositif médical, en particulier en rapport avec son procédé de fabrication, l'organisme notifié est informé des modifications et consulte l'autorité compétente pour les médicaments (à savoir celle ayant participé à la consultation initiale), afin d'obtenir la confirmation du maintien de la qualité et de la sécurité de la substance accessoire. L'autorité compétente prend en considération les données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif telle qu'elle a été déterminée par l'organisme notifié afin de garantir que les modifications n'ont pas d'impact négatif sur le profil bénéfice/risque lié à l'ajout de la substance au dispositif médical qui a été établi. Lorsque l'autorité compétente pour le médicament concerné (à savoir celle qui ayant participé à la consultation initiale) a obtenu des informations sur la substance accessoire qui pourrait avoir un impact sur le profil bénéfice/risque lié à l'ajout de la substance dans le dispositif médical, elle donne un avis à l'organisme notifié, que cette information ait ou non un impact sur le profil bénéfice/risque lié à l'ajout de la substance dans le dispositif médical. L'organisme notifié prend en considération l'avis scientifique mis à jour en reconsidérant son évaluation de la procédure d'évaluation de la conformité.

7.5. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à réduire au minimum les risques découlant des substances dégagées par le dispositif. Une attention particulière doit être accordée aux substances carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (1).

Si des parties d'un dispositif (ou un dispositif lui-même) destiné à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides biologiques ou autres substances ou des dispositifs destinés au transport et au stockage de ces liquides ou substances, contiennent des phtalates

classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1 ou 2 conformément à l'annexe I de la directive 67/548/CEE, ces dispositifs doivent être étiquetés sur le dispositif lui-même et/ou sur l'emballage de chaque unité ou, le cas échéant, sur l'emballage de vente, en tant que dispositif contenant des phtalates.

Si l'utilisation prévue de ces dispositifs inclut le traitement d'enfants ou le traitement de femmes enceintes ou allaitant, le fabricant doit fournir une justification spécifique pour l'utilisation de ces substances en ce qui concerne le respect des exigences essentielles, notamment du présent paragraphe, dans la documentation technique et, dans la notice d'utilisation, des informations sur les risques résiduels pour ces groupes de patients et, le cas échéant, sur des mesures de précaution appropriées.

7.6. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à minimiser autant que possible les risques dus à la pénétration non intentionnelle de substances dans le dispositif, en tenant compte du dispositif et de la nature du milieu dans lequel il est destiné à être utilisé.

## **8. Infection et contamination microbienne**

8.1. Les dispositifs et leurs procédés de fabrication doivent être conçus de manière à éliminer ou réduire autant que possible le risque d'infection pour le patient, l'utilisateur et les tiers. La conception doit permettre une manipulation facile et, pour autant que nécessaire, minimiser la contamination du dispositif par le patient ou inversement au cours de l'utilisation.

8.2. Les tissus d'origine animale doivent provenir d'animaux qui ont été soumis à des contrôles vétérinaires et à des mesures de surveillance adaptées à l'utilisation à laquelle les tissus sont destinés. Les organismes notifiés conservent les informations relatives à l'origine géographique des animaux.

La transformation, la conservation, la manipulation des tissus, des cellules et des substances d'origine animale et les essais auxquels ils sont soumis doivent se faire dans des conditions optimales de sécurité.

En particulier, la sécurité en ce qui concerne les virus et autres agents transmissibles doit être assurée par la mise en œuvre de méthodes validées d'élimination ou d'inactivation des virus au cours du processus de fabrication.

8.3. Les dispositifs qui sont délivrés en état stérile doivent être conçus, fabriqués et conditionnés dans un emballage non réutilisable et/ou selon des procédures appropriées de façon à ce qu'ils soient stériles lors de leur mise sur le marché et qu'ils maintiennent, dans les conditions prévues de stockage et de transport, cette qualité jusqu'à ce que la protection assurant la stérilisation soit endommagée ou ouverte.

8.4. Les dispositifs qui sont délivrés en état stérile doivent avoir été fabriqués et stérilisés selon une méthode appropriée et validée.

8.5. Les dispositifs destinés à être stérilisés doivent être fabriqués dans des conditions satisfaisant aux contrôles appropriés (par exemple, contrôle de l'environnement).

8.6. Les systèmes d'emballage destinés aux dispositifs non stériles doivent être de nature à conserver le produit sans détérioration au niveau de propreté prévu et, s'ils sont destinés à être stérilisés avant leur utilisation, à minimiser le risque de contamination microbienne; le système d'emballage doit être approprié compte tenu de la méthode de stérilisation indiquée par le fabricant.

8.7. L'emballage et/ou l'étiquetage du dispositif doivent permettre de distinguer les produits identiques ou similaires vendus à la fois sous forme stérile et non stérile.

## **9. Propriétés relatives à la fabrication et à l'environnement**

9.1. Lorsque le dispositif est destiné à être utilisé en combinaison avec d'autres dispositifs ou équipements, l'ensemble de la combinaison, y compris le système de raccordement, doit être sûr et ne pas porter atteinte aux performances prévues des dispositifs. Toute restriction d'utilisation doit figurer sur l'étiquetage ou dans la notice d'instructions.

9.2. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière à éliminer ou à réduire dans toute la mesure du possible:

- les risques de lésions liés à leurs caractéristiques physiques, y compris le rapport volume/pression, les caractéristiques dimensionnelles et le cas échéant ergonomiques,
- les risques liés à des conditions d'environnement raisonnablement prévisibles, telles que les champs magnétiques, les influences électriques externes, les décharges électrostatiques, la pression, la température ou les variations de pression et d'accélération,
- les risques d'interférences réciproques avec d'autres dispositifs, normalement utilisés lors des investigations ou pour le traitement administré,
- les risques découlant du vieillissement des matériaux utilisés ou de la diminution de la précision d'un mécanisme de mesure ou de contrôle, lorsqu'un entretien ou un étalonnage n'est pas possible (par exemple, pour les dispositifs implantables).

9.3. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à réduire à un minimum les risques d'incendie ou d'explosion en cas d'utilisation normale et en condition de premier défaut. Une attention particulière devra être apportée aux dispositifs dont la destination comporte l'exposition à des substances inflammables ou à des substances susceptibles de favoriser la combustion.

## **10. Dispositifs ayant une fonction de mesurage**

10.1. Les dispositifs ayant une fonction de mesurage doivent être conçus et fabriqués de manière à fournir une exactitude et une constance de mesurage suffisantes, dans des limites d'exactitude appropriées en tenant compte de leur destination. Les limites d'exactitude sont indiquées par le fabricant.

10.2. L'échelle de mesure, de contrôle et d'affichage doit être conçue suivant des principes ergonomiques, en tenant compte de la destination du dispositif.

10.3. Les mesures effectuées par les dispositifs ayant une fonction de mesurage doivent être exprimées en unités légales en conformité avec les dispositions de la directive 80/181/CEE (1).

## **11. Protection contre les rayonnements**

### *11.1. Généralités*

11.1.1. Les dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à réduire l'exposition des patients, utilisateurs et autres personnes aux émissions de rayonnements au minimum compatible avec le but recherché, sans toutefois restreindre l'application des doses indiquées comme appropriées pour les buts thérapeutiques ou diagnostiques.

### *11.2. Rayonnements intentionnels*

11.2.1. Lorsque des dispositifs sont conçus pour émettre des doses dangereuses de rayonnements dans un but médical précis qui présente des avantages supérieurs aux risques inhérents à l'émission, l'utilisateur doit pouvoir contrôler les émissions. Ces dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à assurer que les paramètres variables pertinents sont reproductibles et assortis d'une marge de tolérance.

11.2.2. Lorsque des dispositifs sont destinés à émettre des rayonnements potentiellement dangereux, visibles ou invisibles, ils doivent être équipés, dans la mesure du possible, d'indicateurs visuels et/ou sonores signalant les émissions de rayonnements.

### *11.3. Rayonnements non intentionnels*

11.3.1. Les dispositifs sont conçus et fabriqués de façon à réduire autant que possible l'exposition des patients, utilisateurs et autres personnes à l'émission de rayonnements non intentionnels, parasites ou diffus.

### *11.4. Instructions d'utilisation*

11.4.1. Les instructions d'utilisation des dispositifs émettant des rayonnements doivent comporter des informations détaillées sur la nature des rayonnements émis, les moyens de protéger le patient et l'utilisateur et sur les façons d'éviter les fausses manœuvres et d'éliminer les risques inhérents à l'installation.

### *11.5. Rayonnements ionisants*

11.5.1. Les dispositifs destinés à émettre des rayonnements ionisants doivent être conçus et fabriqués de façon à assurer que, dans la mesure du possible, la quantité, la géométrie et la qualité des rayonnements émis puissent être réglées et contrôlées en fonction du but prévu.

11.5.2. Les dispositifs émettant des rayonnements ionisants destinés au radiodiagnostic sont conçus et fabriqués de façon à atteindre une qualité d'image et/ou de résultat convenant au but médical prévu tout en réduisant au minimum l'exposition du patient et de l'utilisateur aux rayonnements.

11.5.3. Les dispositifs émettant des rayonnements ionisants destinés à la radiothérapie doivent être conçus et fabriqués de façon à permettre une surveillance et un contrôle fiables de la dose administrée, du type et de l'énergie du faisceau et, le cas échéant, de la qualité des rayonnements.

## **12. Exigences pour les dispositifs médicaux raccordés à une source d'énergie ou équipés d'une telle source**

12.1. Les dispositifs comportant des systèmes électroniques programmables doivent être conçus de façon à assurer la répétabilité, la fiabilité et les performances de ces systèmes conformément à l'utilisation prévue. Dans l'éventualité où le système se trouve en condition de premier défaut, il convient de prévoir les moyens nécessaires pour supprimer ou réduire autant que possible les risques pouvant en découler.

12.1 *bis*. Pour les dispositifs qui incorpore des logiciels ou qui sont eux-mêmes des logiciels médicaux, le logiciel doit être validé sur la base de l'état de l'art, en tenant compte des principes du cycle de développement ainsi que de gestion des risques, de validation et de vérification.

12.2. Les dispositifs incorporant une source d'énergie interne dont dépend la sécurité des patients doivent être munis d'un moyen permettant de déterminer l'état de cette source.

12.3. Les dispositifs raccordés à une source d'énergie externe dont dépend la sécurité des patients doivent comporter un système d'alarme signalant toute défaillance de cette source.

12.4. Les dispositifs destinés à surveiller un ou plusieurs paramètres cliniques d'un patient doivent être munis de systèmes d'alarme appropriés permettant de prévenir l'utilisateur des situations pouvant entraîner la mort du patient ou une dégradation grave de son état de santé.

12.5. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à réduire à un minimum les risques de création de champs électromagnétiques susceptibles d'affecter le fonctionnement d'autres dispositifs ou équipements placés dans l'environnement habituel.

### *12.6. Protection contre les risques électriques*

Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à éviter, dans toute la mesure du possible, les risques de chocs électriques accidentels dans des conditions normales d'utilisation et en condition de premier défaut, lorsque les dispositifs sont correctement installés.

### *12.7. Protection contre les risques mécaniques et thermiques*

12.7.1. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon à protéger le patient et l'utilisateur des risques mécaniques liés, par exemple, à la résistance, à la stabilité et aux pièces mobiles.

12.7.2. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon que les risques résultant des vibrations produites par les dispositifs soient réduits au niveau le plus bas possible, compte tenu du progrès technique et des moyens disponibles pour réduire les vibrations, notamment à la source, sauf si les vibrations font partie des performances prévues.

12.7.3. Les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de façon que les risques résultant des émissions sonores soient réduits au niveau le plus bas possible, compte tenu du progrès technique et des moyens disponibles pour réduire le bruit, notamment à la source, sauf si les émissions sonores font partie des performances prévues.

12.7.4. Les terminaux et les dispositifs de connexion à des sources d'énergie électrique, gazeuse, hydraulique ou pneumatique qui doivent être manipulés par l'utilisateur, doivent être conçus et fabriqués de façon à réduire à un minimum tout risque possible.

12.7.5. Les parties accessibles des dispositifs (à l'exclusion des parties ou des zones destinées à fournir de la chaleur ou à atteindre des températures données) et leur environnement ne doivent pas atteindre des températures susceptibles de présenter un danger dans des conditions normales d'utilisation.

### *12.8. Protection contre les risques que peut présenter pour le patient la fourniture d'énergie ou l'administration de substances*

12.8.1. Les dispositifs destinés à fournir de l'énergie ou à administrer des substances au patient doivent être conçus et fabriqués de façon que le débit puisse être réglé et maintenu avec une précision suffisante pour garantir la sécurité du patient et de l'utilisateur.

12.8.2. Les dispositifs doivent être dotés de moyens permettant d'empêcher et/ou de signaler toute anomalie du débit susceptible de présenter un danger.

Les dispositifs doivent être munis de systèmes appropriés permettant d'éviter, autant que possible, le dégagement accidentel à des niveaux dangereux d'énergie provenant d'une source d'énergie et/ou des substances.

### *12.9. La fonction des commandes et des indicateurs doit être clairement indiquée sur les dispositifs.*

Lorsqu'un dispositif porte des instructions nécessaires à son fonctionnement ou indique des paramètres de fonctionnement ou de réglage à l'aide d'un système de visualisation, ces informations doivent pouvoir être comprises par l'utilisateur et, le cas échéant, par le patient.

### 13. Informations fournies par le fabricant

13.1. Chaque dispositif doit être accompagné des informations nécessaires pour pouvoir être utilisé correctement et en toute sécurité, en tenant compte de la formation et des connaissances des utilisateurs potentiels et pour permettre d'identifier le fabricant.

Ces informations sont constituées des indications figurant dans la notice d'instruction.

Dans la mesure où cela est possible et approprié, les informations nécessaires pour utiliser le dispositif en toute sécurité doivent figurer sur le dispositif même et/ou sur l'emballage de chaque unité ou, le cas échéant, sur l'emballage commercial. S'il n'est pas possible d'emballer séparément chaque unité, les informations doivent figurer sur une notice accompagnant un ou plusieurs dispositifs.

L'emballage de chaque dispositif doit contenir une notice d'instruction.

Une exception est faite pour les dispositifs des classes I et IIa, s'ils peuvent être utilisés en toute sécurité sans l'aide de telles instructions.

13.2. Ces informations devraient, le cas échéant, prendre la forme de symboles. Tout symbole ou toute couleur d'identification doit être conforme aux normes harmonisées. Dans les domaines où il n'existe aucune norme, les symboles et couleurs doivent être décrits dans la documentation fournie avec le dispositif.

13.3. L'étiquetage doit comporter les indications suivantes:

- a) le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant. Pour les dispositifs importés dans la Communauté pour y être distribués, l'étiquetage, le conditionnement extérieur ou la notice d'utilisation contiennent, en outre, le nom et l'adresse du mandataire lorsque le fabricant n'est pas établi dans la Communauté;
- b) les indications strictement nécessaires pour identifier le dispositif et le contenu de l'emballage en particulier pour les utilisateurs;
- c) le cas échéant, la mention «STÉRILE»;
- d) le cas échéant, le code du lot, précédé par la mention «LOT», ou le numéro de série;
- e) le cas échéant, la date jusqu'à laquelle le dispositif devrait être utilisé, en toute sécurité, exprimée par l'année et le mois;
- f) le cas échéant, une indication précisant que le dispositif est à usage unique. Une indication par le fabricant de l'usage unique doit être uniforme dans l'ensemble de la Communauté;
- g) s'il s'agit d'un dispositif sur mesure, la mention «dispositif sur mesure»;
- h) s'il s'agit d'un dispositif destiné à des investigations cliniques, la mention «exclusivement pour investigations cliniques»;
- i) les conditions particulières de stockage et/ou de manutention;
- j) les instructions particulières d'utilisation;
- k) les mises en garde et/ou les précautions à prendre;

l) l'année de fabrication pour les dispositifs actifs, autre que ceux couverts par le point e). Cette indication peut être incluse dans le numéro du lot ou de série;

m) le cas échéant, la méthode de stérilisation;

n) dans le cas d'un dispositif au sens de l'article 1er, paragraphe 4 *bis*, une mention indiquant que le dispositif incorpore comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain.

13.4. Si la destination du dispositif n'est pas évidente pour l'utilisateur, le fabricant doit la mentionner clairement sur l'étiquetage et dans la notice d'instruction.

13.5. Dans la mesure où cela est raisonnablement possible, les dispositifs et les composants détachables doivent être identifiés, le cas échéant en termes de lots, de façon à permettre toute action appropriée destinée à détecter un risque potentiel lié aux dispositifs et aux composants détachables.

13.6. La notice d'instruction doit comprendre, le cas échéant, les indications suivantes:

a) les indications visées au point 13.3, à l'exception de celles figurant aux points d) et e);

b) les performances visées au point 3, ainsi que tout effet secondaire indésirable;

c) si le dispositif doit être installé avec d'autres dispositifs ou équipements médicaux ou raccordé à ceux-ci pour fonctionner conformément à sa destination, des indications suffisantes sur ses caractéristiques pour identifier les dispositifs ou équipements corrects qui doivent être utilisés afin d'obtenir une combinaison sûre;

d) toutes les informations nécessaires pour vérifier si le dispositif est bien installé et peut fonctionner correctement et en toute sécurité, ainsi que les indications concernant la nature et la fréquence des opérations d'entretien et d'étalonnage nécessaires pour assurer en permanence le bon fonctionnement et la sécurité des dispositifs;

e) le cas échéant, les informations permettant d'éviter certains risques liés à l'implantation du dispositif;

f) les informations relatives aux risques d'interférence réciproques liés à la présence du dispositif lors d'investigations ou de traitements spécifiques;

g) les instructions nécessaires en cas d'endommagement de l'emballage assurant la stérilité et, le cas échéant, l'indication des méthodes appropriées de restérilisation;

h) si le dispositif est destiné à être réutilisé, les informations relatives aux procédés appropriés pour pouvoir le réutiliser, y compris le nettoyage, la désinfection, le conditionnement et, le cas échéant, la méthode de stérilisation si le dispositif doit être restérilisé ainsi que toute restriction sur le nombre possible de réutilisations.

Lorsque les dispositifs fournis doivent être stérilisés avant utilisation, les instructions de nettoyage et de stérilisation sont telles que, si elles sont correctement suivies, le dispositif satisfait encore aux exigences de la section I.

Si le dispositif porte une indication précisant que le dispositif est à usage unique, des informations sur les caractéristiques connues et les facteurs techniques connus du fabricant qui pourraient présenter un risque si le dispositif devait être réutilisé. Si, conformément au point 13.1, aucune notice d'utilisation n'est nécessaire, l'information doit être rendue disponible pour l'utilisateur sur demande;

i) les indications concernant tout traitement ou toute manipulation supplémentaire nécessaire avant que le dispositif puisse être utilisé (par exemple, stérilisation, assemblage final, etc.);

j) dans le cas de dispositifs émettant des rayonnements dans un but médical, des indications sur la nature, le type, l'intensité et la répartition de ce rayonnement.

La notice d'instruction doit en outre comporter des informations permettant au personnel médical de renseigner le patient sur les contre-indications et les précautions à prendre. Ces informations comprennent notamment:

k) les précautions à prendre en cas de changement de performances du dispositif;

l) les précautions à prendre en ce qui concerne l'exposition, dans des conditions d'environnement raisonnablement prévisibles, à des champs magnétiques, à des influences électriques externes, à des décharges électrostatiques, à la pression ou à des variations de pression, à l'accélération, à des sources thermiques d'ignition, etc.;

m) des informations suffisantes sur le (les) médicament(s) que le dispositif en question est destiné à administrer, y compris toute restriction dans le choix des substances à administrer;

n) les précautions à prendre contre tout risque spécial ou inhabituel lié à l'élimination du dispositif;

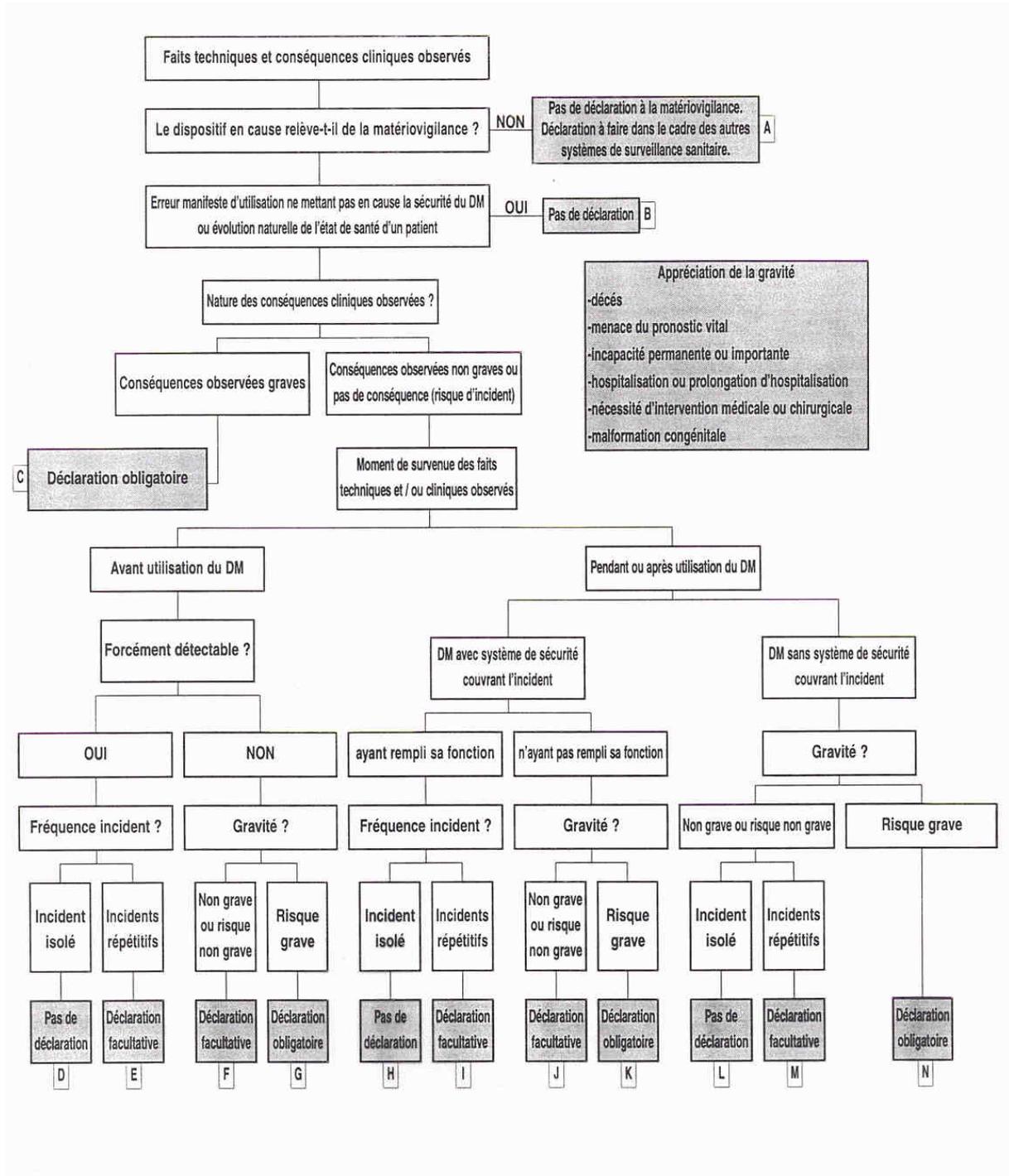
o) un médicament ou une substance dérivée du sang humain incorporée dans le dispositif comme partie intégrante conformément au point 7.4;

p) le degré de précision indiqué pour les dispositifs de mesurage;

q) date de publication ou dernière révision de la notice d'utilisation.

## Annexe 4

### Aide au signalement des incidents de matériovigilance





**Nom – Prénoms :** RABALLAND – Julie, Marie, Vincente

**Titre de la thèse :**

Recherches Biomédicales et Dispositifs Médicaux : Historique et Réglementation

---

**Résumé de la thèse :**

Durant les études de pharmacie, le dispositif médical n'est pas autant traité que le médicament et pourtant, ce secteur est extrêmement varié et ses utilisations omniprésentes au quotidien. Suite à la dernière révision en 2007 de la Directive Européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, l'évaluation clinique devient incontournable avant la mise sur le marché et tout au long de la vie du produit.

Cette thèse présente l'historique des essais cliniques et étudie la réglementation du dispositif médical ainsi que la réglementation de la recherche biomédicale appliquée aux dispositifs médicaux.

---

**MOTS CLES**

DISPOSTIF MEDICAL – REGLEMENTATION – RECHERCHES BIOMEDICALES

---

**JURY**

**PRESIDENT**

Pr PINEAU Alain – Professeur de Toxicologie, Hygiène, Secourisme et Praticien Hospitalier,  
Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS**

Pr BARD Jean-Marie – Professeur de Biochimie Générale et Appliquée et Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme DUNET Laure – Docteur en Pharmacie, Pharmacien Affaires Réglementaires aux Laboratoires URGO

---