



Illustration : Léa Lord

POLITIQUE DES PRODUITS DE SANTÉ

Mise sur le marché des dispositifs médicaux : l'Union européenne est consciente des faiblesses du marquage CE, mais n'y renonce pas

RÉSUMÉ

● L'Union européenne a établi depuis les années 1980 un cadre de régulation pour diverses catégories de produits selon un concept réglementaire particulier dénommé "nouvelle approche", concrétisé par le marquage CE. Les dispositifs médicaux (DM) en relèvent, au même titre que des catégories de produits industriels à risques hétérogènes, parfois de consommation courante et hors du domaine de la santé.

● Même si l'enjeu de sécurité est affiché à l'origine, la "nouvelle approche" est surtout née d'une volonté politique et économique d'établir des règles générales d'harmonisation entre les États européens afin de faciliter la libre circulation des produits sur le marché.

● Le fabricant qui met le produit sur le marché en son nom et sous sa marque est responsable de l'évaluation de la conformité de ses produits, via deux éléments majeurs à mettre en œuvre : le système de gestion de la qualité de l'entreprise et la documentation technique sur les produits. Le respect volontaire par le fabricant, mais très encouragé, de normes européennes harmonisées, présume de la conformité des produits.

● En cas de risque modéré ou élevé que représenterait une non-conformité des produits pour l'utilisateur, il est prévu qu'un organisme certificateur,

dit notifié, soit associé à l'évaluation de la conformité réalisée par le fabricant. Cet organisme détient quantité de données à l'appui de ses certifications. Il n'est pas tenu de les rendre publiques.

● Pour des produits considérés à moindre risque, la "nouvelle approche" prévoit des procédures allégées d'évaluation de la conformité, jusqu'à réduire voire écarter l'intervention d'un organisme notifié.

● Les dispositifs médicaux, pourtant produits de santé, sont concernés par les principes libéraux de la "nouvelle approche" : forte responsabilisation du fabricant ; quasi-absence de police sanitaire avant mise sur le marché ; présomption de conformité par le respect de normes ou de la technique admise ; options de procédures allégées, y compris sans organisme notifié ; opacité de ces organismes qui détiennent quantité de données à l'appui de leurs certifications. Le secteur des dispositifs médicaux s'en trouve donc très opaque.

● L'Union européenne a reconnu la non-adaptation de la "nouvelle approche" aux produits de santé. Une réforme de 2007 et le règlement de 2017, élevant les obligations de sécurité, en sont la preuve. Mais la volonté politique d'appliquer aux dispositifs médicaux les exigences de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments et d'accès aux données d'évaluation fait défaut, au bénéfice d'un soutien affiché à ce secteur industriel.

Rev Prescrire 2023 ; 43 (481) : 859-867

Le règlement européen sur les dispositifs médicaux (DM) adopté en 2017 est en application depuis mai 2021 (1). Par rapport aux premières directives européennes sur les DM de 1990 et 1993, qu'il remplace, il vise à garantir d'une part un meilleur niveau de sécurité des patients et autres utilisateurs, tout en continuant d'autre part à favoriser le bon fonctionnement du marché économique européen, ainsi que l'innovation : « *les deux objectifs [étant] indissociables (...), sans que l'un ne l'emporte sur l'autre* » (2).

Comment est-il possible d'allier ces deux objectifs ? La réponse est dans les origines de cette réglementation : les exigences sur les DM continuent de découler du concept de "nouvelle approche", créé dans les années 1980 et concrétisé par l'apposition, sur les produits concernés, d'un simple marquage CE, afin surtout de favoriser le fonctionnement du marché européen et la libre circulation des produits entre les États membres (3).

Dans ce premier texte, nous abordons les principes généraux de cette "nouvelle approche" sous forme historique. Nous présentons ensuite dans les grandes lignes comment ces principes ont été intégrés dans la réglementation sur les DM, en particulier le règlement de 2017. En outre, il nous a paru utile de les comparer avec certains principes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments.

Ce texte n'est pas une étude détaillée du règlement de 2017 sur les DM. Les exigences en matière d'évaluation clinique, les processus français d'évaluation en vue du remboursement, les rôles et obligations des opérateurs économiques (fabricants, mandataires, importateurs et distributeurs, dont les pharmaciens), les processus de surveillance du marché et de contrôle par les autorités, la pharmacovigilance, seront abordés dans d'autres textes.

La "nouvelle approche" : un concept politique et économique libéral

La "nouvelle approche" est présentée comme un concept de droit européen qualifié de "technique réglementaire" créé dans les années 1980 par la Communauté européenne pour faciliter la libre circulation des marchandises entre les États membres. Elle a connu plusieurs évolutions juridiques et politiques au cours des années 1990 et 2000. Elle a été renommée "approche globale" puis "nouveau cadre législatif". Dans ce texte, nous utilisons l'expression "nouvelle approche" qui nous paraît mieux illustrer la volonté originelle du législateur (3).

La "nouvelle approche" a eu pour vocation d'homogénéiser les droits nationaux ou d'en créer pour certains États membres (4).

Des exigences essentielles pour faciliter le fonctionnement du marché européen. La "nouvelle approche" concerne les produits dont la circulation dans l'Espace économique européen (Union européenne plus Islande, Norvège et Liechtenstein)

nécessite une législation harmonisée. Elle se concrétise par l'apposition sur les produits concernés du marquage CE.

À l'origine, il s'agissait de soutenir le déploiement de normes techniques communes aux États membres afin de faciliter les échanges commerciaux, tout en visant la sécurité des usagers. Ses principes généraux, et l'ensemble des textes réglementaires attendants, sont présentés dans un document européen officiel mis à jour au fil des évolutions : le "Guide bleu". Les produits industriels concernés recouvrent diverses catégories à risques : jouets, appareils à gaz ou électriques, ascenseurs, instruments de mesure, etc. Dans cet ensemble, qui comporte beaucoup de produits de consommation courante, se trouvent deux grandes catégories de produits de santé : les dispositifs médicaux (DM) et ceux de diagnostic in vitro (Dmdiv) (a). L'opérateur économique central, qui met le produit sur le marché sous son nom et sa marque répond au titre de « *fabricant* » et « *assume l'entière responsabilité de l'évaluation de [sa] conformité (conception et production)* » (3).

Respect des normes = présomption de conformité.

La "nouvelle approche" définit par directives ou règlements des exigences essentielles et fixe des objectifs et résultats à atteindre par le fabricant, mais pas les solutions techniques pour y parvenir (3,4). Ces solutions sont décrites dans des normes techniques. Environ 27 directives ou règlements européens ont été adoptés selon la "nouvelle approche", contre environ 700 selon l'approche législative classique qui définissait aussi des moyens techniques précis pour parvenir au respect des exigences telles que l'AMM pour les médicaments (3).

Les normes techniques à respecter sont publiées au *Journal Officiel de l'Union européenne*. Elles sont appelées : normes harmonisées. La plupart de ces normes sont élaborées et adoptées au niveau mondial par l'ISO (International organization for standardization). Certaines visent l'ensemble des produits, comme celles de la série EN ISO 9000 conférant une présomption de conformité aux procédures d'assurance qualité. Ces normes ISO sont reprises par le Comité européen de normalisation (CEN), qui a pour mission d'élaborer les normes communes aux États membres européens, d'où le préfixe EN. Un produit de la "nouvelle approche" peut requérir le respect de plusieurs normes.

Sur le principe, le respect de ces normes par le fabricant n'est pas obligatoire. Mais la non-application des normes requises met en doute la conformité des produits voire du système de gestion de la qualité de l'entreprise, et contraignant le fabricant à justifier les procédures alternatives qu'il a choisies (3). D'autres normes harmonisées sont spécifiques pour un type ou une catégorie de produits.

a- Un règlement européen spécifique de 2017, ayant remplacé une directive européenne de 1998, concerne les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (Dmdiv) (réf. 2).

Le fabricant a intérêt à présenter les éléments de preuves qui attestent du respect des normes harmonisées, dans la mesure du possible, car ces normes ne couvrent pas toujours l'ensemble des besoins (5). Les fabricants ont une influence importante sur l'élaboration des normes, en participant aux commissions de normalisation (6).

Documentation technique : établie par le fabricant.

Le contenu de la documentation technique est précisé dans les réglementations spécifiques des produits, tels que les DM (3). C'est un enjeu réglementaire important.

L'exigence d'une documentation technique vaut pour toutes les catégories de produits. Elle est établie par le fabricant. Elle fournit « *des informations sur la conception, la fabrication et le fonctionnement du produit* ». Elle contient une analyse documentée des risques, et doit être mise à jour en cas de modification du produit. Elle est communicable aux autorités compétentes sur « *requête motivée* ».

La documentation technique peut être liée à la documentation sur le système de gestion de la qualité, si cette évaluation intègre cette dimension, comme dans le cas des DM (1,3).

Conformité et mise sur le marché : sous la responsabilité du fabricant, avec ou sans certificateur externe

Selon la "nouvelle approche", les procédures d'évaluation de la conformité des produits déterminent les responsabilités du fabricant. Elles abordent l'évaluation sous des angles divers : contrôle du système complet de gestion de qualité du fabricant, vérification du procédé d'assurance qualité de la fabrication ou des produits finalisés, examen de la documentation technique (3).

Évaluation complète ou procédures allégées. Les produits éligibles au marquage CE relèvent d'une évaluation complète de leur conformité, de la conception à la production, pouvant associer un certificateur externe dit notifié. Cette voie concerne les produits complexes et à haut risque. Mais, selon le Guide bleu, il y a lieu de choisir les procédures d'évaluation les moins onéreuses en tenant compte « *du type de produits et de dangers concernés, de l'incidence sur la protection de l'intérêt public, de l'infrastructure économique du secteur donné, des méthodes de production, etc.* ». Notamment lorsque la conception du produit n'est pas considérée comme complexe, la firme peut disposer d'une procédure allégée de certification par l'organisme notifié. Et quand les risques sont jugés faibles, le fabricant assume seul l'évaluation de la conformité sans même l'intervention d'un organisme notifié (3).

En cas de production de masse, par exemple de produits différents au sein d'une même catégorie, l'évaluation de la conformité peut avoir lieu sur la base d'échantillons représentatifs de la production globale envisagée correspondant à un modèle type

de produit, par exemple de préservatifs masculins en latex. Selon le Guide bleu, cette procédure réduit la charge et les coûts de l'évaluation tout en restant efficace (3).

Déclaration de conformité, apposition du marquage CE, mise sur le marché.

Selon la "nouvelle approche", pour la mise sur le marché d'un produit déclaré conforme, le fabricant doit, le cas échéant, avoir obtenu d'un organisme notifié les certificats requis par la réglementation spécifique du produit, selon la voie d'évaluation de la conformité. Ce n'est pas nécessaire si son produit et la réglementation l'exemptent de solliciter un organisme notifié. Il doit ensuite apposer sur le produit ou son emballage les lettres CE selon la typographie imposée **CE** (1,3). Ce marquage CE concerne tous les produits du Guide bleu, qui précise : « *le marquage CE est la conséquence visible de l'ensemble du processus d'évaluation de la conformité et indique qu'un produit est déclaré par le fabricant comme étant conforme à la législation (...)* ». Tout en précisant bien que c'est « *un indicateur clé (mais pas une preuve) de conformité du produit à la législation* » (3).

Organismes notifiés : des certificateurs externes, entre logiques commerciales et enjeux de sécurité publique

Sauf faibles risques envisagés, l'évaluation de la conformité des produits éligibles au marquage CE fait intervenir un organisme notifié (3).

Cet organisme est dit notifié car son accréditation fait l'objet d'une notification au niveau européen par une autorité nationale du pays où il a son siège (3). Les organismes notifiés sont parfois des multinationales dont les activités de certification dépassent très largement le secteur des DM. Par exemple, le certificateur Kiwa couvre environ 25 domaines de produits, dont des DM, et plusieurs filiales réparties dans 40 pays (7). Une recherche sur le site de la Commission européenne fournit une liste de 27 organismes notifiés français, tous secteurs confondus (8). L'organisme notifié peut être public ou privé (1). En France, fin septembre 2023, un seul organisme certificateur a été notifié au titre des DM par l'Agence française des produits de santé (ANSM), habilitée à le faire après évaluation conjointe avec ses partenaires européens (9). Il s'agit du GMED (Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux), une société de statut privé, filiale du Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE), un établissement public à caractère industriel et commercial (EPIC) qui détient 100 % des actions du GMED (b)(10).

b- Les établissements publics à caractère industriel et commercial (EPIC) sont des établissements de droit public, créés par l'État ou une collectivité locale, ayant vocation à prendre en charge une activité assimilable à celle d'une entreprise privée (réf. 54).

L'Agence française de normalisation (Afnor), que nous avons interrogée mi-2023, nous a confirmé avoir candidaté pour devenir en France un organisme notifié des DM. Un relecteur nous a signalé d'autres candidatures en cours.

Une prestation de service réglementée à destination des fabricants, et sous contrat. Un organisme notifié réalise des activités « à des fins commerciales ou dans un contexte concurrentiel » (1). Il fournit un service d'audits et de certification du processus d'évaluation de la conformité des produits. Il mène ce service selon des modalités définies sous contrat et moyennant des redevances (1,3,11). Le Guide bleu précise « qu'il s'agit d'un service aux fabricants dans le domaine de l'intérêt public » (3).

Une obligation d'indépendance à contrôler par les autorités nationales. Selon le Guide bleu, un organisme notifié « doit faire preuve d'impartialité et d'une indépendance totale à l'égard de l'entreprise ou du produit qu'il évalue » (3). Le respect de ces obligations, enjeu essentiel pour la sécurité des usagers, est à l'épreuve des liens contractuels commerciaux entre ces organismes et les industriels qui les sollicitent, d'où l'importance de l'accréditation de ces organismes par les autorités nationales via le processus de notification, puis de leur contrôle régulier. L'accréditation peut être suspendue ou retirée dans le cas où l'organisme ne respecte plus ses obligations (3).

Les organismes notifiés doivent détenir les compétences et les ressources humaines appropriées, en particulier pour l'examen de la documentation technique remise par les fabricants à l'appui de leur demande de certification (3). Pour les DM, il s'agit notamment d'une expertise technique et scientifique (1).

L'opacité est la règle, et la transparence l'exception. Les organismes notifiés ont à communiquer des informations à leur autorité nationale, à la Commission européenne, voire à leurs homologues européens. Ils doivent aussi « garantir la confidentialité des informations reçues [des fabricants en particulier], [et] qu'aucun résultat ou autre information [ne soient] révélés à toute autre partie extérieure à l'autorité compétente (...), au fabricant ou son mandataire » (3).

La "nouvelle approche", pensée pour une majorité de produits sans finalité médicale, n'exige pas de ces organismes qu'ils rendent publics les rapports d'évaluation à l'appui de leurs certifications, d'où une impossibilité de contrôle par un tiers (c).

Produits de santé et "nouvelle approche" : difficilement compatibles

Les DM sont l'une des catégories de produits relevant du marquage CE. Les premières directives de 1990 et 1993 ont été réformées en 2007, puis en 2017 avec le nouveau règlement applicable depuis mai 2021 (4).

À la suite d'un rapport de la Commission européenne de 2003 tirant un bilan des effets de la di-

rective de 1993 sur les DM, une directive de 2007 amendant celle de 1993 est venue renforcer les exigences en matière d'évaluation clinique et de sécurité sanitaire. Dans un même temps, une réflexion s'engageait, en parallèle de l'affaire des prothèses mammaires PIP, aboutissant à une réforme d'ampleur en 2017 avec la publication d'un nouveau règlement plus exigeant en matière de supervision des organismes notifiés par les autorités, d'évaluation clinique, de suivi après mise sur le marché, de traçabilité, de transparence sur les données d'évaluation, etc.

Le traité européen de Lisbonne de 2007, qui a renforcé les principes de droits fondamentaux de l'Union, avait créé une base juridique identique en matière de sécurité pour les médicaments et les dispositifs médicaux (2,4,12). L'Union européenne a donc constaté l'inadaptation de la "nouvelle approche" aux DM, mais sans pour autant aller jusqu'à y renoncer.

Quel respect de l'application des normes ?

Conformément aux principes de la "nouvelle approche", le respect des normes harmonisées relatives aux DM fait présomption de conformité aux exigences générales (1). Du temps des directives, en vigueur de 1990 à 2021, 265 normes harmonisées ont été établies (13). Compte tenu des évolutions apportées par le règlement de 2017, il a été prévu de réviser 96 d'entre elles d'ici mai 2024 (14).

Des normes générales ou spécifiques. Une norme cruciale telle l'EN ISO 13485, adaptation de la norme EN ISO 9001 au système de gestion de la qualité des DM, est applicable à la plupart des produits (15,16). D'autres normes sont spécifiques d'un type ou d'une catégorie de produits. Par exemple, une norme définit les aspects de la conception des dispositifs intra-utérins (DIU) à base de cuivre, et leur évaluation. Elle comporte un chapitre sur la fabrication et le contrôle des produits, les exigences d'emballage, d'étiquetage, et de contenu de la notice (17). Autre exemple : une norme couvre les aspects de la qualité des préservatifs masculins : conception, absence de perforation, épaisseur, contamination microbiologique, exigences d'emballage, d'étiquetage et d'information (18).

Secret industriel sur le respect des normes. Le fabricant peut respecter tout ou partie seulement de la norme s'il démontre, résultats à l'appui, que son procédé est plus pertinent. Il est difficile de savoir dans quelle mesure ces normes s'avèrent incontournables, voire si certaines sont de fait obligatoires, telle l'ISO 13485 de gestion du système

c- Nous détaillerons dans un autre texte la question des données cliniques et de leur transparence prévue dans le cadre du règlement de 2017.

de la qualité auquel le règlement consacre un chapitre entier (1,2). Difficile de savoir si ces normes sont correctement respectées, vu l'opacité totale sur les documentations techniques. Difficile aussi de mesurer l'adaptation des normes existantes aux évolutions du marché. Par exemple, l'affaire des prothèses mammaires macrotexturées, à l'origine de certains lymphomes, a suscité une révision internationale de la norme spécifique (19).

En l'absence de norme, le règlement exige une conformité à « l'état de l'art », une notion au cas par cas, floue en l'absence d'accès aux documentations techniques, qui « incarne ce qui est actuellement et généralement accepté comme une bonne pratique en technologie et en médecine (...) » (1,20).

Évaluation de la conformité : procédures peu lisibles

Les procédures d'évaluation de la conformité des DM relèvent d'options présentées dans trois annexes du règlement de 2017 (1). L'organisme notifié français GMED a recensé une dizaine de voies d'évaluation selon : le contexte industriel du produit (production de masse ou en petite série) ; la classe du DM ; son type (implantable ou non, sur mesure, stérile, etc.). La classe n'est pas le seul critère de choix puisque chaque classe de DM ouvre à deux voire trois options d'évaluation (16). Sur le principe, l'évaluation est d'autant plus poussée que la classe est élevée.

Vu le secret sur les documentations techniques, il est impossible d'identifier la voie d'évaluation de la conformité, et d'apprécier la corrélation entre la classe d'un DM et son niveau de risque. Par exemple, la classe IIa concerne des DM connus à risques limités tels que les lentilles de contact, mais peut aussi désigner des technologies récentes aux risques incertains, tels un DM de prélèvement du microbiote intestinal ou un neurostimulateur transcrânien par ultrasons pour moduler l'activité cérébrale (21).

Classes III, IIb, IIa : procédures plus ou moins complètes, et organisme notifié. L'option de procédure complète s'applique aux DM à risques les plus élevés, de classe III ou de classe IIb, notamment implantables : dispositifs intra-utérins, certaines prothèses, stents, etc. (d)(16,22). Sont vérifiées par l'organisme notifié : la mise en œuvre par le fabricant d'un système de gestion de la qualité de la conception à la production et au suivi post-commercialisation, ainsi que la documentation technique de chaque produit, qui comprend un dossier clinique visant à démontrer un niveau de preuves cliniques suffisant, et « le caractère acceptable » de la balance bénéfices-risques (2,16).

Des procédures allégées sont acceptées pour les DM considérés comme à risques modérés, dits de classe IIa : lentilles de contact, appareils d'échographie, et DM imitant les médicaments tels les sprays nasaux, les sirops, etc. (16,22). Selon les cas, plutôt qu'un certificat de gestion de la qualité, le fabricant peut choisir d'obtenir de l'organisme notifié soit un

certificat d'assurance qualité de la production soit un certificat de vérification des produits. La documentation technique peut être étudiée partiellement par l'organisme notifié (2,16).

Classe I : pas d'intervention d'un organisme notifié. Le principe admis par la "nouvelle approche" est d'écarter l'intervention d'un organisme notifié pour les DM considérés comme à risques faibles, dits de classe I : béquilles, lunettes de vue correctrices, compresses non stériles, certains logiciels, etc. ; les DM stériles ou à fonction de mesurage tel un thermomètre ne sont pas concernés (22,23). Dans ce cas, le fabricant répond seul aux exigences générales (évaluation clinique, élaboration d'une documentation technique, du plan de surveillance post-commercialisation, d'un système de recueil des effets indésirables, etc.), déclare la conformité, appose le marquage CE, et commercialise le produit (3,22). Le terme "autocertification" est utilisé pour signifier qu'aucun organisme notifié n'intervient auprès du fabricant, qui est juge et partie.

Dans les faits, un fabricant peut mettre sur le marché un DM en le revendiquant de classe I, échappant ainsi à toute vérification de la classe par un organisme notifié, même si en réalité le DM relève d'une autre classe, qui aurait exigé l'intervention d'un tel organisme. Ainsi, par exemple, lors de la pandémie de covid-19, l'ANSM a suspendu la mise sur le marché d'un spray nasal de classe I présenté par son fabricant comme conforme à la réglementation alors que la documentation examinée par l'Agence attestait d'une absence de preuves d'efficacité (22).

Une transparence indigente inacceptable pour des produits de santé

La documentation technique d'un DM vise notamment à fournir : un dossier technique du produit ; les informations sur le système de gestion de la qualité ; un dossier d'évaluation clinique (parfois principalement bibliographique), l'analyse de la balance bénéfices-risques, le plan de gestion des risques. Ce document, élément majeur de la conformité, renferme quantité de données cliniques et techniques détaillées. Le règlement de 2017 n'exige pas la diffusion par les organismes notifiés d'un rapport public de l'évaluation de la conformité des produits qui rendrait compte de manière détaillée de ces données. Le règlement de 2017 apporte des progrès : un "résumé des caractéristiques de sécu-

d- La Commission européenne publie des guides réglementaires destinés aux fabricants de DM nommés "guides MedDev" du temps des directives de 1990 et 1993, puis "guides MDCG" en 2017, du nom du comité européen des autorités de santé sur les DM : Medical devices coordination group (réf. 3). Ces guides couvrent divers domaines : évaluations cliniques, essais cliniques (alias investigations cliniques), cybersécurité, etc. (réf. 55).

rité et des performances cliniques”, équivalent du RCP des médicaments, mais probablement moins détaillé et seulement pour les DM de classe III ; et des rapports périodiques d’incidents, sauf pour les DM de classe I. Ce progrès de transparence dépendra du contenu des documents, en particulier de la capacité informative des RCP, et de leur accessibilité via une base européenne centralisée, Eudamed, dont la mise en œuvre échelonnée a été plusieurs fois décalée (1,24,25).

L’organisme notifié GMED a refusé d’informer des journalistes. Un organisme notifié peut, au terme de son processus de certification, refuser de certifier un DM. Un contentieux entre le journal *Le Monde* et le GMED, qui a refusé de divulguer la liste de ses octrois et refus de certification, montre combien de telles données, élémentaires dans le secteur du médicament, sont protégées industriellement dans celui des DM (26). Les motifs du refus de certification du GMED sont susceptibles d’indiquer une dangerosité (tout comme pour un refus d’AMM). Or un refus de certification par le GMED peut être suivi par une certification délivrée par un autre organisme de l’Union et conduire à une mise sur le marché en France (27).

La Commission européenne a rendu accessible une liste embryonnaire de publications de certificats délivrés ou refusés, mais sans détails sur les motifs des refus (25).

Implants Essure[®] : silence de l’organisme notifié à l’origine de la mise sur le marché. Des opacités sur des décisions en lien avec des dangers notifiés avec des DM sont courantes. En 2017, l’organisme notifié en charge de l’implant contraceptif Essure[®] ne l’a pas recertifié, contrairement à ce qui était prévu, en raison d’un cumul d’effets indésirables graves (douleurs abdominales et pelviennes, hémorragies, migrations d’implants et perforations) (1,28,29). La firme a préféré stopper la procédure de recertification et retirer le DM du marché européen. Des journalistes ont interrogé l’organisme notifié à l’origine de la première certification d’Essure[®] en 2001. Ils souhaitaient savoir ce qui démontrait la sécurité de l’implant dans les données initiales. L’organisme a répondu qu’il était lié à ses clients par contrat, et que le contenu des dossiers attenants n’était pas public (30).

DIU Ballerine[®] : données indigentes de l’ANSM. En 2021, la certification du DIU au cuivre IUB Ballerine[®] a été suspendue par le GMED, en raison d’un taux élevé d’expulsions, associées parfois à des grossesses non désirées. En 2022, lorsque le GMED a levé la suspension de la certification du DIU, après avoir considéré de nouvelles données, aucune obligation de transparence ne lui incombait (31). L’ANSM, responsable de l’information publique en cas de dangers survenant avec un DM, a informé de manière laconique que « *le fabricant a fourni de nouvelles données à son organisme notifié dont l’évaluation a permis de démontrer la conformité du DIU* » (31).

En réponse à notre demande, le GMED a pratiqué une obstruction totale au motif du contrat et du secret qui le lie à son client (32,33).

Organismes notifiés : sous-traitance contestable de sécurité sanitaire

Le nombre d’organismes notifiés en Europe s’occupant des DM est sensible à l’évolution des exigences générales qui leur incombent. Ainsi, quand un règlement de 2013 a durci les procédures de désignation des organismes notifiés, visant à harmoniser leurs compétences, 19 organismes notifiés sur 78 ont mis fin à leurs activités de certification des DM (34).

Capacité insuffisante des organismes notifiés. L’application du règlement de 2017 sur les DM, impliquant une mise à niveau des organismes notifiés, a encore réduit leur nombre. Au 19 avril 2023, ils étaient 39 (35). Et seulement 16 États membres sur 27 comptaient au moins un organisme notifié pour les DM, et 12 d’entre eux en avaient un seul, dont la France. L’Allemagne et l’Italie détenaient à elles seules plus de la moitié des organismes habilités à examiner les DM de l’Union (35).

Selon un bilan de la Commission européenne d’octobre 2022, 21 406 certificats de conformité établis selon les exigences de la directive DM antérieure au règlement de 2017 arriveront à échéance entre 2023 et mai 2024 (période initialement prévue de leur invalidation selon le règlement de 2017). En 2022, les organismes notifiés ont pu délivrer seulement 1 990 certificats au titre du règlement (36). Devant l’objectif inatteignable de recertifier l’ensemble des DM relevant de la directive d’ici mai 2024, selon le règlement de 2017, la Commission européenne a repoussé cette échéance à fin 2028 (1). Ce fiasco illustre la sous-estimation, par la Commission européenne, de l’impact du nouveau règlement sur les organismes notifiés, notamment concernant le réexamen des dossiers. Il remet en cause un élément pilier de la “nouvelle approche” : déléguer la sécurisation des DM avant leur mise sur le marché à des organismes certificateurs.

AMM des médicaments : une approche plus sécurisante

Dans l’approche législative classique ou “ancienne approche”, les exigences sont détaillées et des moyens techniques d’y parvenir sont exigés (3). Par exemple, la réglementation européenne sur les médicaments a été établie en 1965 avec l’obligation de respecter les bonnes pratiques de fabrication (7). Pour démontrer la balance bénéfices-risques d’un médicament, un moyen technique d’y parvenir est l’évaluation des données détaillées précliniques, cliniques et de qualité pharmaceutique contenues dans un dossier par une autorité publique qui octroie ou non une autorisation de mise sur le marché

(AMM) (36). La version de 2001 de la Directive concernant les médicaments a été complétée par plusieurs textes portant notamment sur les médicaments orphelins, pédiatriques, les AMM accélérées, conditionnelles, les produits de thérapie génique, dont l'ensemble a été soumis à révision en avril 2023 (37,38).

Médicaments : davantage de transparence sur les données d'évaluation et de suivi. Dans l'Union européenne, selon la législation, la transparence des institutions est la règle, et la non-divulgaration des données, l'exception. La transparence sur les données est un principe général de droit européen, du fait que l'évaluation des médicaments est institutionnelle (39). Les exigences de transparence sur le médicament découlent d'une directive européenne de 2004 ayant pris en compte une demande forte de la société civile (40). Ce n'est pas le cas avec les DM.

Les procédures de demandes d'AMM, l'évaluation du contenu des dossiers d'AMM fournis par les firmes, sont réglementées de manière précise et transparente. La plupart des nouveaux médicaments autorisés dans l'Union européenne sont évalués, avant leur mise sur le marché, par les évaluateurs des agences publiques du médicament de deux États membres, évaluation commentée par les agences des autres États. Un représentant de chaque agence vote au final, et les opinions divergentes sont rendues publiques (41).

La structure d'un dossier d'AMM est standardisée (42). L'Agence européenne du médicament (EMA) a l'obligation de publier un rapport d'évaluation détaillé des chapitres du dossier d'AMM et de mettre à jour les informations après l'AMM (43). Ce qui n'existe pas pour les DM. En complément, d'autres documents majeurs sont accessibles, tels les rapports d'essais cliniques (39,44). Par comparaison avec les organismes notifiés, l'EMA doit publier chaque année ses refus, suspensions ou retraits d'AMM, ainsi que les motifs (37). En cas de refus d'AMM, l'EMA publie quand même un rapport d'évaluation (43).

Dispositifs médicaux : engagement flou des autorités sur la sécurité. Le droit de l'Union européenne lui confère un rôle d'autorité de sécurité sanitaire, tant sur les médicaments que sur les DM. Malgré les réformes de 2007 et de 2017 sur la réglementation des DM, l'évaluation des DM et leur contrôle n'ont pas été confiés à l'EMA. L'importance donnée par la Commission européenne aux spécificités industrielles du secteur des DM (innovations, nombreuses petites entreprises) met en doute la capacité de l'Union européenne à vouloir assumer une pleine autorité sanitaire sur les DM à l'instar des médicaments (4).

Rôle ambigu des autorités sur les investigations cliniques. Les autorités nationales sont responsables des autorisations d'essais cliniques sur leur territoire (21,44). Dans le secteur des DM, on parle

d'investigations cliniques et non pas d'essais cliniques. L'objectif est d'évaluer la performance et les risques des DM (45). Les demandes proviennent de fabricants en vue du marquage CE, et parfois de chercheurs académiques (21).

Le dossier à remettre à l'ANSM et aux Comités de protection des personnes (CPP) est complexe. Les règles ont évolué depuis le règlement sur les DM de 2017. L'ANSM n'évalue pas scientifiquement les demandes concernant les DM non invasifs considérés les moins risqués, dits de classes I ou IIa, destinés à être commercialisés (45). Les CPP émettent un avis contraignant quelle que soit la classe du DM. Ces deux organes publics se positionnent en amont du marquage CE sur un ensemble de données qui peuvent préfigurer des dangers et soulever de nombreuses inconnues, en particulier avec des DM novateurs, pour lesquels il n'existe pas de règles ou de normes spécifiques (22,45). Parmi ces données figurent donc déjà des preuves préfigurant ou pas une conformité au règlement DM, que les organismes notifiés auront à vérifier en vue du marquage CE (21).

Les autorisations d'essais cliniques qui en découlent posent la question de la responsabilité des autorités et des CPP lorsqu'ils acceptent le plan d'évaluation clinique proposé par une firme, notamment de technologies peu connues. L'expertise scientifique de l'ANSM est-elle suffisante ? Lors d'un webinaire spécialisé, un fabricant concerné disait à propos du retour de l'ANSM sur sa demande : *« dans ce monde-là, tout est justifiable avec forcément des arguments, avec des faits (...) si on a bien construit ses idées et ses recherches »*. Et un chercheur académique expliquait que la technologie du DM qu'il développait n'était encore connue que de quelques experts internationaux (21).

Des progrès apportés par le règlement de 2017.

Dans certains cas, l'organisme notifié doit demander l'avis scientifique d'une agence en charge des produits de santé. Cela concerne les DM incorporant un médicament dit accessoire, c'est-à-dire non pas pour ses effets pharmacologiques, mais parce qu'il renforce les performances du DM, telle l'héparine dans un cathéter pour prévenir son obstruction (46). En cas d'avis défavorable de l'agence, l'organisme notifié ne peut pas délivrer le certificat de conformité du DM concerné (47).

Depuis le règlement de 2017, c'est aussi le cas pour les DM exclusivement composés de substances imitant les médicaments dont l'indication revendiquée exige un passage systémique, tel le *D-mannose* dans les infections urinaires (22,48). L'avis alors émis par une agence des produits de santé n'est pas contraignant mais pourrait retarder ou peut-être compromettre la certification en élevant les exigences (2). Il serait logique que ces avis soient coordonnés par l'EMA pour toute l'Union européenne, avec publication d'un rapport d'évaluation, mais cela n'a pas été établi par le règlement.

Le règlement de 2017 exige aussi des organismes notifiés qu'ils sollicitent avant certification l'avis

d'un groupe d'experts de la Commission européenne sur l'évaluation clinique des DM de classe III implantables et de classe IIb destinés à administrer dans le corps un médicament et/ou à l'en retirer. L'organisme notifié peut ne pas suivre cet avis, mais il doit s'en justifier (2).

Le règlement de 2017 renforce la supervision des organismes notifiés par leurs autorités nationales. Sur ce principe, dans le cadre de son activité régulière de surveillance et de réévaluation du GMED, l'ANSM devrait examiner un échantillon de dossiers que le GMED aura constitué lors de ses processus de certification. À condition d'en avoir les moyens, l'ANSM pourrait ainsi contrôler l'aptitude du GMED à vérifier les chapitres d'évaluations cliniques au sein de la documentation technique remise par les fabricants de DM (1).

Une proposition d'AMM des dispositifs médicaux qui n'a pas abouti, pour veiller aux intérêts des fabricants.

En 2008, lors des débats initiaux à l'origine du règlement de 2017, la Commission européenne s'est prononcée contre une AMM pour les DM, car elle nuirait à la « *compétitivité et à l'innovation de l'industrie et donc in fine serait contraire à l'intérêt des patients* ». Telle était la conclusion de la Commission à l'issue d'une consultation publique où la majorité des répondants étaient des fabricants de DM ou des organismes notifiés (49,50). L'European Patient Forum, une des plus influentes alliances européennes d'associations de patients, soutenait pourtant la proposition de la rapporteure du Parlement européen en faveur d'une AMM pour les DM à plus haut risque (51).

FDA : certaines exigences utiles. Sans chercher ici à effectuer une comparaison détaillée entre l'Union européenne et les États-Unis d'Amérique, il est utile de souligner qu'outre-Atlantique les DM sont régulés par la Food and drug administration (FDA), l'Agence étatsunienne des produits de santé. Ceux considérés à risques élevés dit de classe III font l'objet d'un équivalent d'AMM, la premarket authorization (PMA). Les autres DM relèvent de procédures plus ou moins allégées ou d'un simple enregistrement sans dossier. Les règles de classification sont différentes et très encadrées par la FDA (52).

Une étude publiée en 2016, avant la réforme européenne ayant introduit le nouveau règlement sur les DM, a recensé 206 dispositifs médicaux de technologie complexe ayant fait l'objet d'un marquage CE entre 2005 et 2010, ainsi que d'une autorisation par la FDA (dont 44 DM selon la procédure de PMA). Cette étude a relevé que les marquages CE avaient abouti en moyenne 36,3 mois plus rapidement que les PMA. Dans cette étude, les DM d'abord certifiés dans l'Union européenne selon le marquage CE ont été associés à un risque accru d'alertes pour effets indésirables et de rappels. Les auteurs ont attribué ce surrisque à la rapidité du processus de marquage CE exposant les patients européens à des inconnues et des dangers (53).

Toutefois, il est possible qu'une fois totalement déployé, le règlement européen de 2017 s'avère sur certains points plus exigeant que la FDA.

En somme : faible implication des autorités publiques avant la mise sur le marché des dispositifs médicaux

Le cadre particulier de la "nouvelle approche", à l'origine du marquage CE, découlait avant tout du souhait d'assurer le fonctionnement du marché européen des produits industriels, fondé sur la libre circulation des marchandises. Il a favorisé le déploiement de normes techniques harmonisées, et l'empilement de réglementations sur les produits.

L'Union européenne, en élevant les exigences sur les DM en 2007 et en 2017, a pris la mesure de l'inadaptation de la "nouvelle approche" aux DM. Lors des discussions à la fin des années 2000 en prévision de la réforme de 2017, l'éventualité de confier à l'EMA la gouvernance des DM a fait craindre une hausse excessive des exigences et des coûts pour les industriels, risquant de mettre en péril de petites et moyennes entreprises (4,49). Aucune AMM n'a pu être exigée. En dehors d'autorisations d'investigation clinique qui surviennent au mieux en amont du marquage CE, aucune police sanitaire n'a été déployée au préalable de l'exposition des patients aux DM à haut risque, tels des implants susceptibles de toxicité, ou des technologies nouvelles connues de quelques experts dans le monde uniquement.

En 2023, la volonté de l'Union européenne de considérer les enjeux de santé publique des DM au même niveau que ceux des médicaments est partielle. La réglementation sur les DM, hybride entre droit souple (la "nouvelle approche") et des exigences de droit dur (le règlement, en partie) est un compromis entre sécurisation des patients et mises à disposition rapides de produits, en guise de soutien institutionnel au secteur industriel concerné.

Dans un autre texte, nous aborderons le rôle délicat des autorités publiques (en France, l'ANSM), auxquelles la "nouvelle approche" a attribué la charge de surveillance et de contrôle du marché, alors qu'elles participent peu ou pas à l'évaluation des DM avant leur mise sur le marché.

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Commission européenne - Eur-Lex "Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux (...)" version consolidée du 20 mars 2023 : 231 pages.
- 2- "Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux (...)" *Journal Officiel de l'Union européenne* n° L 117, 5 mai 2017 : 1-175.
- 3- "Le « Guide bleu » relatif à la mise en œuvre de la réglementation de l'UE sur les produits 2022" *Journal Officiel de l'Union européenne* n° C 247, 29 juin 2022 : 1-152.
- 4- Bister S "L'encadrement par le droit de l'Union européenne de la qualité et de la sécurité des médicaments et des dispositifs médicaux. Implications en droit français" Thèse sciences droit public, Toulouse 2017 : 1 117 pages.
- 5- Qualitiso "EN ISO 13485/A11 : annex ZA and ZB for regulations 2017/745 and 2017/746" 23 septembre 2021 + "NF EN ISO 13485 : 2016 et finalités réglementaires" 3 mai 2016 : 9 pages.
- 6- Afnor "Intégrer une commission de normalisation". Site normalisation.afnor.org consulté le 17 janvier 2023 : 3 pages.
- 7- Site kiwa.com consulté le 17 janvier 2023 : 1 page.
- 8- Commission européenne "Bodies". Site ec.europa.eu consulté le 14 avril 2023 : 20 pages.
- 9- ANSM "Certification des dispositifs médicaux : le GMED est désigné comme organisme notifié au titre du nouveau règlement européen" 8 juillet 2020 : 2 pages.
- 10- Site : lne.fr + site : lne-gmed.com consultés le 9 août 2023 : 10 pages.
- 11- Qualitiso "Comparatif : tarifs des organismes notifiés 2017/745" 12 septembre 2022 : 4 pages.
- 12- Prescrire Rédaction "Dispositifs médicaux : un organisme certificateur jugé coresponsable" *Rev Prescrire* 2020 ; **40** (443) : 700.
- 13- Commission européenne "Communication de la Commission dans le cadre de la mise en œuvre de la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux" *Journal Officiel de l'Union européenne* n° C 389 : 29-61.
- 14- Commission européenne "Commission implementing decision (...) on a standardisation request to the European Committee for standardization and (...) electrotechnical standardization as regards medical devices (...) and in vitro diagnostic medical devices (...)" 15 mai 2020 : 25 pages.
- 15- 8M Management "Quelles différences entre l'ISO 9001 et l'ISO 13485 ?". Site : 8m-management.com consulté le 22 août 2022.
- 16- GMED "Demande de certification en vue du marquage CE" septembre 2021 : 22 pages.
- 17- Afnor "Norme NF EN ISO 7439. Dispositifs contraceptifs intra-utérins contenant du cuivre. Exigences et essais" 29 mai 2015 : 21 pages.
- 18- Prescrire rédaction "Préservatifs masculins en latex : en France, rechercher la marque NF" *Rev Prescrire* 2019 ; **39** (430) : 578.
- 19- ANSM "Implants mammaires en France. Bilan de matériovigilance. Période 2014-2020" juillet 2022 : 52 pages.
- 20- MDCG "MDCG 2020-1. Guidance on clinical evaluation (MDR)/performance evaluation (IVDR) of medical device software" mars 2020 : 22 pages.
- 21- SurgiQual institute "Webinaire. Retour d'expérience sur la soumission et l'évaluation des demandes d'investigations cliniques dans le cadre du règlement 2017/745" 29 novembre 2022. Vidéo : 1h27'07".
- 22- Prescrire Rédaction "Dispositifs médicaux "d'automédication" : les avantages pour les industriels, des incertitudes pour les patients. Troisième partie : nouveau règlement en 2021 : agences des produits de santé plus impliquées, évaluations peut-être renforcées" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (454) : 619-623.
- 23- MDCG "MDCG 2019-15 Guidance notes for manufacturers of class I medical devices" décembre 2019 : 22 pages.
- 24- Qualitiso "Eudamed est encore décalée" 11 juillet 2022 : 1 page.
- 25- Commission européenne. Site : ec.europa.eu/tools/eudamed consulté le 19 avril 2023 : 1 page.
- 26- Prescrire Rédaction "Dispositifs médicaux : la justice conforte l'opacité de l'organisme certificateur français" *Rev Prescrire* 2021 ; **41** (451) : 389.
- 27- Conseil d'État "Décision n° 447701" 8 avril 2022 : 9 pages.
- 28- ANSM "Dossier thématique Essure® - Retour sur les dates clés de la surveillance renforcée en France et à l'international" 19 août 2022 : 4 pages.
- 29- Prescrire Rédaction "Retrait chirurgical des implants tubaires contraceptifs Essure® : des complications et des troubles parfois persistants" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (459) : 27-28.
- 30- Splann ! "Implants contraceptifs Essure : silence empoisonné. Réponse de l'organisme de certification allemand TÜV Sud" non daté : 1 page.
- 31- ANSM "Stérilet IUB Ballerine : actualisations et recommandations" 4 août 2022 : 1 page.
- 32- GMED "Courrier à Prescrire" 24 mai 2023 : 1 page.
- 33- Prescrire Rédaction "DM : rôle crucial des organismes certificateurs" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (480) : 777.

- 34- Commission européenne "Joint assessments of notified bodies designated under the medical devices directives" : 27 pages.
- 35- Commission européenne "Bodies". Site ec.europa.eu consulté le 19 avril 2023 : 3 pages.
- 36- Commission européenne "Notified bodies survey on certifications and applications (MDR/IVDR)" 24 octobre 2022 : 18 pages.
- 37- Commission européenne - Eur-Lex "Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Version consolidée" 1^{er} janvier 2022 : 185 pages.
- 38- Commission européenne "Reform of the EU pharmaceutical legislation" 26 avril 2023 : 4 pages.
- 39- Prescrire Rédaction "Agence européenne du médicament : une politique de transparence gâchée par trop de dysfonctionnements" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (460) : 136-146.
- 40- Prescrire Rédaction "Europe et médicament : les succès obtenus par les citoyens" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (252) : 542-548.
- 41- EMA "CHMP. Rules of procedure" 6 octobre 2022 : 18 pages + "Obtaining an EU marketing authorisation, step-by-step". Site ema.europa.eu consulté le 25 août 2023 : 5 mars 2021 : 6 pages.
- 42- Prescrire Rédaction "Rapports d'essais cliniques des firmes : un accès complet à garantir" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (461) : 222-223.
- 43- EMA "Guide to information on human medicines evaluated by EMA. What the Agency publishes and when" 6 mai 2020 : 30 pages.
- 44- Eur-Lex "Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (...)" Version amendée du 5 décembre 2022 : 84 pages.
- 45- ANSM "Webinaire ANSM. Les investigations cliniques DM selon le règlement 2017/745" 9 mars 2011. Vidéo : 2h10'50".
- 46- ANSM "Demander un avis scientifique pour un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse" 2 août 2021 : 2 pages.
- 47- ANSM "Consultation pour un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse (...)" juillet 2021 : 30 pages.
- 48- Prescrire Rédaction "D-mannose et infections urinaires simples" *Rev Prescrire* 2020 ; **40** (445) : 805-807.
- 49- European Commission "Recast of the medical devices directives. Summary of responses to the public consultation" 5 décembre 2008 : 15 pages.
- 50- Prescrire Rédaction "Dispositifs médicaux : il faut des AMM" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (343) : 377.
- 51- EPF "Update on the draft report on medical devices" non daté. Site www.eu-patient.eu consulté le 4 août 2023 : 3 pages.
- 52- Bretagne commerce international "Les réglementations pour les dispositifs médicaux de la FDA (...)" 12 janvier 2021 : 1h23'13".
- 53- Hwang JH et coll. "Comparison of rates of safety issues and reporting of trial outcomes for medical devices approved in the European Union and United States: cohort study" *BMJ* 2016 ; (353) i3323 : 8 pages.
- 54- Conseil d'État "Fiche 14 - Établissements publics industriels et commerciaux (version 2021/2022)" : 8 pages.
- 55- Commission européenne "MDCG endorsed documents and guidance". Site https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_fr consulté le 22 août 2022 : 13 pages.

Précisions et corrections

N° 480 - p. 789 – Mieux reconnaître les cancers professionnels du larynx et des ovaires liés à l'amiante

Nous avons mentionné dans ce texte que seuls les mésothéliomes et les cancers bronchopulmonaires liés à l'amianté étaient inscrits dans des tableaux de maladies professionnelles des régimes général et agricole de la Sécurité sociale.

Le tableau n° 47 permettant la reconnaissance comme maladie professionnelle des cancers du larynx et des ovaires liés à l'amianté pour les salariés et non-salariés des professions agricoles a été créé par le décret n° 2023-773 du 11 août 2023. Au 6 octobre 2023, ces deux cancers ne sont pas inscrits dans un tableau de maladies professionnelles du régime général, comme recommandé en 2022 par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

(Correction portée sur les versions numériques)