

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 87

LA VIGILANCE DES DISPOSITIFS MEDICAUX
DE DIAGNOSTIC IN VITRO

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Niâma OUABBOU

Née le 15 Août 1992 à Rabat (Maroc)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Réactovigilance – DMDIV – Incident – Etablissement hospitalier.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. S. MAKRAM

Professeur de Pharmacologie

RAPPORTEUR

Mr. A. BENNANA

Professeur de Gestion Pharmaceutique et Informatique

Mme. B. MEDDAH

Professeur de Pharmacologie

JUGES

Mme. N. CHERKAOUI

Professeur de Pharmacie Galénique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنتَ العزيز الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

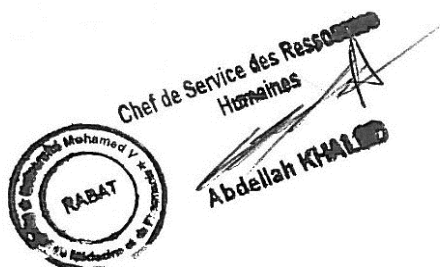
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DEDICACES



A mon très cher père

*Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifices déployés pour notre
éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à
notre égard.*

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne
santé et une vie heureuse.*

A ma très chère mère

Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.

Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien, rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez enduré durant mes longues années d'études.

Vous êtes une mère formidable.

Je t'aime énormément et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.

A mon très cher fiancé

Yassine

*Ce travail n'aurait pu voir le jour sans ton aide, ton soutien, et ton amour ;
tu étais toujours présent pour m'orienter et me conseiller, puisses tu trouver
dans ce travail le témoignage de mon amour le plus sincère.*

A ma très chère sœur

Sara

*Tu as toujours été pour moi la sœur, l'amie et la confidente sur qui je peux
compter.*

Ton grand cœur, tes qualités humaines m'ont toujours impressionnée

Tu m'as soutenue dans les différentes étapes de ma vie et de mes études.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

Mon amour pour toi est si profond.

A ma très chère sœur Chafaât

*Pour ta gentillesse, ta tendresse et ta serviabilité, avec mes vœux de succès
et de réussite dans ta vie.*

Que dieu te réserve le meilleur avenir et beaucoup de bonheur.

A mon très cher frère

Rizq

Tu as été d'une gentillesse et d'une serviabilité remarquables.

*Que dieu te comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans ta
vie et te protège.*

Je t'aime énormément

A ma grand-mère Fatima kemmoun

*Malgré l'éloignement, ce travail est le résultat de tes prières incessantes et
de ton amour.*

A ma grand-mère Fatima Taoussi

*Tu ne cessais de me prodiguer prière et bon souhait de réussite, Dieu
t'accorde longue vie et bonne santé.*

A mon regretté grand-père paternel

A mon regretté grand-père maternel

Que dieu ait leurs âmes en sa sainte miséricorde.

A mon amie Roumaissae

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passé ensemble.*

Je t'aime et te dédie ce modeste travail.

*A toutes mes amies et tous mes amis de la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

Surtout : Lamiyaa , Ahlam, Myriem, Hanan...

*En témoignage des souvenirs de tous les moments que nous avons passé
ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de
bonheur. Et je vous présente mes sincères remerciements pour votre sympathie et
votre soutien, vous m'avez crée le terrain convenable de l'étude pendant toute la
durée de la formation.*

*Aux enseignants qui m'ont marquée tout au long de mon cursus, avec
respect et reconnaissance.*

A toutes les autres personnes que j ai omis de citer le nom.

REMERCIEMENTS



A notre Maître et président de jury
Monsieur le Professeur M.ZOUHDI
Professeur de microbiologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de présider notre jury de thèse.*

*Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités
morales, humaines et professionnelles.*

*Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre
sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.*

A notre Maître et rapporteur de thèse

Madame le Professeur S.MAKRAM

Professeur agrégé de pharmacologie

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Je tiens à vous exprimer ici toute ma gratitude pour votre grande disponibilité et votre immense gentillesse.

Veillez accepter, l'assurance de ma profonde estime et ma vive reconnaissance.

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur A. BENNANA

Professeur agrégé de gestion pharmaceutique et informatique

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de
notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos qualités
d'enseignant et votre compétence.*

A notre Maître et juge de thèse

Madame le Professeur B.MEDDAH

Professeur agrégé de pharmacologie

*Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
participer au jury de notre thèse*

*Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond
respect et notre gratitude la plus sincère.*

A notre Maître et juge de thèse

Madame le Professeur N.CHERKAOUI

Professeur de pharmacie galénique

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez accepter l'assurance de notre profond respect et notre sincère
reconnaissance.*

A ma co-encadrante Madame IMANE ZAKARIYA

Spécialiste en pharmacie clinique

Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre investissement dans ce travail.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil.

Je vous remercie pour votre disponibilité, et vos conseils qui m'ont été extrêmement précieux tout au long de ce travail.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail.

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*



Liste des abréviations

AEC	: Autorisation d'essai clinique
AFFSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament
CAPM	: Centre Anti Poison Maroc
CE	: Conformité européenne
CEE	: Communauté Economique Européenne
CLRV	: Correspondant local de réactovigilance
CPP	: Comité de Protection des Personnes
CSP	: Code de la Santé Publique
DEDIM	: Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
DEEQ	: Département de l'évaluation externe de la qualité
DM	: Dispositif Médicaux
DMDIV	: Dispositif Médicaux de Diagnostic In Vitro
DMIA	: Dispositifs Médicaux Implantables Actifs
DMP	: Division du Médicament et de la Pharmacie
DSM	: Département de surveillance du marché
DVI	: Département des vigilances
EDMA	: L'European Diagnostic Manufacturers Association
EDMS	: European Diagnostic Market Statistics

EFS	: Etablissement Français du Sang
EIG	: Evénement Indésirable Grave
EIGI	: Effet Indésirable Grave Inattendu
GHTF	: Global Harmonization Task Force
GMDN	: La Global Medical Device Nomenclature
JOCE	: journal officiel des communautés européennes
LBM	: Laboratoire de Biologie médicale
LNCM	: Laboratoire National de Contrôle des Médicaments
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
ON	: Organisme Notifié
RAS	: rapport annuel de sécurité
STC	: Spécifications Techniques Communes
TROD	: tests rapides d'orientation diagnostique
UE	: Union Européen
UGSV	: l'Unité de gestion des signalements
URV	: l'Unité de réactovigilance

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Modules d'évaluation de la conformité	7
Figure 2: Les étapes du marquage CE par la "Nouvelle Approche"	9
Figure 3: Evolution du nombre total de laboratoires en France entre 2010 et 2014.	11
Figure 4: Catégories de DM de la classification GMDN	15
Figure 5: Exemple de structure par "Collective Terms" de la classification GMDN	16
Figure 6: Catégories de la classification GIVD.....	18
Figure 7: Exemple dans la classification GIVD.....	18
Figure 8: Correspondance entre les classifications GMDN et EDMA	19
Figure 9 : Nouvelle classification des DMDIV selon le projet de règlement 2012/ 067	24
Figure 10: Logo du marquage CE	25
Figure 11: Les étapes du marquage CE	34
Figure 12: Les différents types de recherche clinique	40
Figure 13: Extrait du formulaire de demande d'AEC - Description du DM/DMDIV.....	43
Figure 14 : Place de la réactovigilance dans l'organisation interne de la DEDIM	60

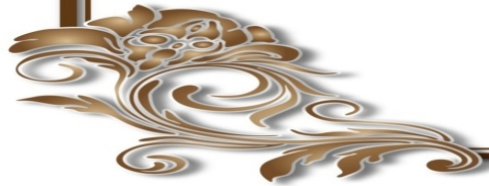
Figure 15 : Évaluation des incidents.....	66
Figure 16 : Chemin d'une déclaration de réactovigilance	68
Figure 17: Formulaire de dépôt de dossier d'enregistrement des réactifs de diagnostic-in vitro.....	80
Figure 18 : Certificat d'enregistrement des réactifs à usage de diagnostic in- vitro.....	87
Figure 19 : Organisation interne de la DMP	106
Figure 20 : Organigramme montrant le circuit d'un incident de la réactovigilance dans l'industrie du diagnostic in vitro au Maroc	110
Figure 21 : Organigramme du pôle pharmacie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat	115
Figure 22 : Fiche de recueil de réclamation de Réactovigilance en interne de l'HMIMV	118
Figure 23 : Evolution des déclarations de la Réactovigilance au cours des années d'étude	125
Figure 24 : Evolution des signalements de la Réactovigilance par type de DMDIV durant les années d'étude.....	126
Figure 25: Répartition des signalements durant la période d'étude par type de DMDIV en (%).....	127
Figure 26 : Répartition des signalements durant la période d'étude par type de déclarant en (%).....	128

Figure 27 : Organigramme illustrant l'acheminement de déclaration d'incident ou de risque d'incident, relatif aux DMDIV à L'HMIMV.....	131
Figure 28: Répartition des signalements de réactovigilance en France de 2010 à 2014.....	137
Figure 29: Répartition des réclamations par types des déclarants pour l'année 2011 en (%).....	138
Figure 30: Répartition des réclamations par types de déclarant pour l'année 2012 en (%).....	139
Figure 31: Répartition des signalements 2012 par type de DMDIV (en %)	140
Figure 32: Répartition des signalements 2013 par type de DMDIV (en %)	141
Figure 33: Répartition des signalements 2014 par type de DMDIV (en %)	142
Figure 34 : Proposition du circuit de réclamation en réactovigilance à partir des établissements de santé nationaux	147

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification des DMDIV selon la Directive 98/79/CE	14
Tableau II : Classification des DIV proposée par le GHTF.....	20
Tableau III: Classification des DMDIV du nouveau règlement proposé	22
Tableau IV : Tableau récapitulatif des données de sécurité à déclarer à l'ANSM et au CPP	50
Tableau V : l'utilisation de la fiche de signalement, la liste de diffusion et la boîte aux lettres DEDIM.....	64
Tableau VI : pré évaluation / enregistrement	65
Tableau VII a : tri des incidents.....	65
Tableau VII b : tri des incidents	65
Tableau VIII : Répartition du nombre de signalements reçus par type de DMDIV	124
Tableau IX : Répartition du nombre total de signalements reçus par type de DMDIV durant notre étude	124
Tableau X : Répartitions mesures prises par l'ANSM de 2010 à 2014	138

SOMMAIRE



PREMIERE PARTIE : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	2
I. INTRODUCTION	2
II. LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO	4
II.1. Définition des DMDIV :	4
II.2. Cadre législatif : La nouvelle approche et l’approche globale	5
II.3 Le marché du DMDIV	10
II.3.1 En Europe	10
II.3.2 En France	10
II.4. Les différentes catégories de DMDIV	12
II.5. Classification des DMIV	13
II.5.1. Classification selon la directive 98/79/CE.....	13
II.5.2. La Global Medical Device Nomenclature (GMDN).....	15
II.5.3. La Global IVD (GIVD) Classification	17
II.5.4. Proposition d’une nouvelle classification des DMDIV :	19
II.6. Sécurité des DMDIV	24
II.6.1. Marquage CE.....	24
II.6.1.1. Conformité européenne.....	24
II.6.1.2. Modes d’évaluation de la conformité	26
II.6.1.3. Les acteurs du marquage CE.....	28
II.6.1.3.1. La Commission Européenne	28

II.6.1.3.2. Autorité compétente nationale : ANSM	28
II.6.1.3.3. Organisme notifié : évaluation de la conformité selon la classe	30
II.6.1.3.4. Fabricant : déclaration de conformité et dossier technique	31
II.6.1.4. Les limites	34
II.6.1.5. Normes harmonisées et Spécifications Techniques Communes	35
II.6.2. La surveillance du marché	35
II.6.2.1. Déclaration et enregistrement du DIV	35
II.6.2.2. Opérations d'évaluations et de contrôles	36
II.6.2.3. Réactovigilance	37
II.6.3. Evaluation clinique et DMDIV	37
II.6.3.1. Réglementation	37
II.6.3.2. La recherche biomédicale en France	38
II.6.3.3. La recherche biomédicale et les DMDIV	40
II.6.3.3.1. Etapes dans la réalisation de l'évaluation clinique d'un DMDIV	41
II.6.3.3.1.1. Demande d'autorisation d'essai clinique	42
II.6.3.3.1.2. Modification de l'essai	46
II.6.3.3.1.3. Vigilance dans les essais cliniques	47
II.6.3.3.1.4. Fin et résultats de l'essai	52
III. LA REACTOVIGILANCE	53
III.1 GENERALITES SUR LES VIGILANCES SANITAIRE	53

III.1.1 Les vigilances de « première génération » :	56
III.1.1.1 L'hémovigilance ;	56
III.1.1.2 La pharmacovigilance ;	56
III.1.1.3 La matériovigilance ;	56
III.1.2 Les vigilances de « seconde génération» :	56
III.1.2.1 La réactovigilance ;	56
III.1.2.2 La biovigilance ;	56
III.1.2.3 L'infectiovigilance ;	56
III.1.2.4 Les vigilances des produits de tatouage.	56
III.2 GENERALITES SUR LA REACTOVIGILANCE EN FRANCE	57
III.2.1 Définition	57
III.2.2 Organisation Française du système de réactovigilance	58
III.2.3 Etapes et fonctionnement d'un système de réactovigilance	60
III.2.4 Signalement et traitement du signalement	62
III.2.4.1 Qui doit signaler un incident à l'ANSM	62
III.2.4.2 Que devient le signalement	64
III.2.4.2.1 Pré-évaluation des signalements	64
III.2.4.2.2 Tri des incidents	65
III.2.4.2.3 Évaluation des incidents	66
III.2.4.3 Retour d'information	66
III.2.4.4 Qu'est ce que cela change ?	68

III.2.5 Actions de l'ANSM.....	69
III.2.6 Exemple de cas de réactovigilance	70
IV REACTIF A USAGE DE DIV ET ETAT DE LA REACTOVIGILANCE AU MAROC	73
IV.1 Réactif à usage de diagnostic in vitro	73
IV.1.1 Définitions	73
IV.1.2 Sécurité du marché des Réactifs à usage de diagnostic in vitro	74
IV.1.2.1 Etablissements de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs : déclaration de conformité et dossier technique.....	74
IV.1.2.2 Organismes d'évaluation technique de la performance analytique et diagnostic des réactifs	76
IV.1.2.2.1 Agrément des organismes d'évaluation technique de la performance analytique et diagnostic des réactifs	76
IV.1.2.2.2 Opération d'évaluation technique de la performance des réactifs	77
IV.1.2.3 Déclaration et enregistrement d'un réactif à usage de diagnostic in vitro	78
IV.1.2.4 Réactovigilance.....	88
IV.1.3 Inspection et Sanction	88
IV.1.3.1 Inspection.....	88
IV.1.3.2 Sanction	90
IV.2 Réactovigilance au Maroc	93

IV.2.1 Historique, et contexte juridique de la mise en place de la réactovigilance nationale.....	93
IV.2.1.1 La commission de réflexion sur la réglementation des réactifs.....	94
IV.2.1.2 La commission technique d’octroi de l’autorisation de l’importation et ou de mise en vente des réactifs de laboratoires destinés aux analyses de biologie médicale.....	95
IV.2.2 Organisation du système de la réactovigilance nationale	98
IV.2.3 Etapes et fonctionnement du système de réactovigilance nationale .	99
IV.2.3.1 Signalement	100
IV.2.3.2 Cheminement d’une déclaration.....	101
IV.2.4 Action de la commission consultative des réactifs.....	102
IV.2.5 Action de la DMP	104
IV.2.6 La réactovigilance dans l’industrie du diagnostic in vitro marocaine	108
IV.2.6.1 Description de la société.....	108
IV.2.6.2 Organisation et traitement des signalements de la réactovigilance	109
IV.2.6.3 Exemple de notification de réactovigilance : Fournisseur....	111
DEXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE	113
I. OBJECTIF	113
II. PRÉSENTATION DU POLE PHARMACIE DE L’HMIMV	113
II.1.Description du Site	113
II.2.Organisations et Responsabilités	114
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	116

III.1. Méthodologie	116
III.2. Guide d'utilisation de la fiche de Réactovigilance	119
III.2.1. Le déclarant.....	119
III.2.2. Le dispositif concerné.....	120
III.2.3. Anomalie.....	122
IV. RÉSULTATS.....	123
IV.1 Répartition des signalements reçus par type de DMDIV par an.....	124
IV.2 Evolution des déclarations au cours des années d'étude	125
IV.3 Evolution des déclarations collectées par type de DMDIV au cours des années d'étude.....	126
IV.4 Répartition du nombre de signalements par type de DMIDV	127
IV.5 Les Déclarants.....	128
IV.6 Action du Pôle Pharmacie en cas de déclaration interne d'un incident de la réactovigilance.....	129
V. DISCUSSION.....	132
V.1 Evolution des signalements de la Réactovigilance pour les DMDIV durant la période d'étude :.....	132
V.2 Répartition des signalements par type de DMDIV par an, durant la période d'étude	132
V.3 Répartition des signalements durant la période d'étude par type de DMDIV	133
V.4 Répartition des signalements durant la période d'étude par type de déclarant	136

V.5 Données de réactovigilance de l'ANSM (ex Afssaps).....	136
V.6 Commentaires et recommandations.....	144
V.7 Proposition d'un circuit général de réclamation en réactovigilance .	147
VI. CONCLUSION	148

RÉSUMÉ

ANNEXES

REFERENCES

*PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE*



PREMIERE PARTIE : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION

Des analyses sériques qui permettent l'identification de l'antibiotique approprié pour combattre une infection, aux tests génétiques qui fournissent des informations personnalisées pour le traitement du cancer, en passant par les tests d'auto-surveillance glycémique réalisés par les patients eux-mêmes, les tests de diagnostic *in vitro* fournissent des informations cruciales à chaque étape clé du parcours de soins du patient. Ils sont en effet présents dans le dépistage, la prévention, la détection, le diagnostic, ainsi que dans l'évaluation et le suivi thérapeutique. La réalisation de ces tests à partir de prélèvements humains (sang, urine, salive etc) donne une information essentielle qui influence aujourd'hui de 60 à 70% des décisions médicales au quotidien [1] et ce à moindre coût. En effet, les Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV) représentent environ 2,2% de la consommation de soins et de biens médicaux en France en 2014, les médicaments en représentant environ 17,5% en comparaison [2]. L'industrie du DMDIV constitue alors un acteur incontournable de santé publique.

A l'heure actuelle, la sécurité du **patient**, du **personnel**, et **des biens** devient un enjeu incontournable pour les établissements de soins. Les conséquences des incidents et accidents critiques peuvent être graves. Le risque nul n'existe pas, il peut néanmoins être réduit ou maîtrisé. Tous les domaines de la biologie médicale doivent donc présenter les meilleures garanties de performance et de fiabilité, ce que le système de réactovigilance se propose d'encourager.

En pratique, la Réactovigilance a pour objectif de réduire la possibilité de répétition d'incidents du même type en divers endroits en différents moments, et donc d'améliorer la sécurité des patients et des utilisateurs. Son application, qui concerne tout les DMDIV de laboratoire d'analyses médicales ainsi que les tests destinés au grand public, repose sur un cadre juridique bien défini. Celui-ci fait obligation aux fabricants, importateurs, distributeurs et utilisateurs des DMDIV de transmettre aux autorités compétentes toute information sur les effets inattendus ou indésirables, ou sur les insuffisances ou erreurs susceptibles d'être dus à la manipulation des DMDIV.

A l'identique de la pharmacovigilance, l'alerte par le regroupement des informations a un objectif principal de protection de la santé, la réactovigilance demandera, pour une mise en place efficace, une collaboration entre les autorités compétente du pays, les biologistes et les industriels.

Cette thèse a pour objectif de faire un état des lieux sur l'existant dans notre pays en termes d'organisation et de réglementation de la réactovigilance, en faisant une comparaison avec le système de réactovigilance imposé par l'union européen et l'organisation de cette dernière en France. La partie théorique présentera le DMDIV, détaillera les étapes de son cycle de vie, du marquage CE à la surveillance post commercialisation, selon la législation actuelle en France. Et s'attardera aussi sur l'organisation du système de réactovigilance, les différentes étapes d'un signalement arrivant au Feedback qui en suit. Enfin, une dernière partie pratique élaborée à L'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) analysera les résultats de l'élaboration en interne d'une fiche de suivi des incidents et risque d'incident lié à la manipulation des DMDIV.

II. LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

II.1. Définition des DMDIV :

Les DMDIV constituent un sous-ensemble des dispositifs médicaux et ont été réglementés au niveau européen en 1998 par la directive 98/79/CE selon la définition suivante [3]:

«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 les receveurs potentiels ou*
- *permettant de contrôler des mesures thérapeutique »*

L'ordonnance n° 2001-198 du 1 mars 2001 a permis la transposition des directives européennes relatives aux DMDIV en droit français. D'après l'article L.5221-1 du Code de la Santé Publique, *« constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une*

information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels » [4].

II.2. Cadre législatif : La nouvelle approche et l'approche globale

Le principe de nouvelle approche en matière d'harmonisation technique et de normalisation a été mis en œuvre en 1985 par la Commission Européennes, et correspond à une nouvelle méthode d'élaboration des directives européennes. A l'inverse des anciennes directives, qui imposaient aux fabricants des dispositifs techniques précis et stricts, ce concept permet d'harmoniser les législations des Etats membres tout en laissant le choix aux entreprises des moyens techniques pour les appliquer dans la fabrication de leur produit. Ainsi, les directives « nouvelle approche » fixent de manière réglementaire et obligatoire des exigences essentielles de sécurité, de santé, d'environnement et de protection du consommateur pour les produits fabriqués dans l'Union européenne et dans les autres Etats de l'Espace Economique Européen comme la Norvège ou l'Islande. Ces directives « nouvelle approche » doivent se référer aux normes européennes harmonisées pour les spécifications techniques du produit lors de sa mise sur le marché.

La Nouvelle approche repose sur quatre grands principes :

- L'harmonisation est limitée à des exigences essentielles de sécurité à respecter pour pouvoir bénéficier de la libre circulation.
- Les spécifications techniques correspondantes aux exigences essentielles sont énoncées par des normes harmonisées européennes.

- L'application de ces normes reste à la discrétion du fabricant, qui peut choisir d'appliquer d'autres spécifications techniques pour satisfaire aux exigences.
- L'application de ces normes emporte présomption de conformité aux exigences essentielles correspondantes [5].

L'objectif de ce concept est double :

- Assurer la libre circulation des produits au sein du marché intérieur de l'Union Européenne
- Garantir la sécurité des consommateurs et des utilisateurs de ces produits.

On compte aujourd'hui une vingtaine de directives qui ont été adoptées sur la base de la « nouvelle approche ». Divers produits sont concernés (jouets, ascenseurs, etc) et parmi eux trois catégories de produits de santé :

- les Dispositifs Médicaux avec la directive 93/42/CEE
- les Dispositifs Médicaux Implantables Actifs avec la directive 90/385/CEE
- les Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* avec la directive 98/79/CE

L'approche globale résulte de la résolution du Conseil de 1989 [6] (mise à jour par les décisions 90/683/CEE et 93/465/CEE) et vient compléter la nouvelle approche en définissant les modalités générales de preuve de conformité. Elle consiste à fixer des lignes directrices générales et des procédures détaillées en

matière d'évaluation de la conformité qui doivent être utilisées dans les directives « nouvelle approche ».

Ainsi, l'évaluation est divisée en plusieurs « modules » qui diffèrent selon la phase de développement du produit, le type d'évaluation en cause, ainsi que la personne procédant à l'évaluation. On retrouve par exemple le contrôle interne de la fabrication, l'examen "CE" « Conformité Européenne » de type et l'assurance qualité production.

Les procédures d'évaluation de la conformité des DMDIV seront détaillées plus tard dans cette présentation. La figure 1 ci-après décrit succinctement les huit différents modules qui peuvent composer la procédure d'évaluation d'un produit avant commercialisation, répondant à une directive de la « nouvelle approche ».

A. Contrôle interne de la production	Porte sur le contrôle interne de la conception et de la production. Ce module n'exige pas l'intervention d'un organisme notifié.
B. Examen «CE de type»	Porte sur la phase de conception et doit être complété par un module prévoyant l'évaluation en phase de production. L'attestation d'examen «CE de type» est délivrée par un organisme notifié.
C. Conformité au type	Porte sur la phase de production et complète le module B. Fournit la conformité au type décrit dans l'attestation d'examen «CE de type» délivrée en vertu du module B. Ce module n'exige pas l'intervention d'un organisme notifié.
D. Assurance de la qualité production	Porte sur la phase de production et complète le module B. Inspiré de la norme de la EN ISO 9002 relative à l'assurance de la qualité, avec l'intervention d'un organisme notifié chargé d'approuver et de contrôler le système de qualité mis en place par le fabricant pour la production, le contrôle final du produit et les essais.
E. Assurance de la qualité des produits	Porte sur la phase de production et complète le module B. Inspiré de la norme EN ISO 9003 relative à l'assurance de la qualité, avec intervention d'un organisme notifié chargé d'approuver et de contrôler le système de qualité mis en place par le fabricant pour le contrôle final du produit et les essais.
F. Vérification sur produits	Porte sur la phase de production et complète le module B. Un organisme notifié contrôle la conformité au type décrit dans l'attestation d'examen «CE de type», délivrée en vertu du module B, et délivre un certificat de conformité.
G. Vérification à l'unité	Porte sur les phases de conception et de production. Chaque produit individuel est examiné par un organisme notifié qui délivre un certificat de conformité.
H. Assurance de la qualité complète	Porte sur les phases de conception et de production. Inspiré de la norme EN ISO 9001 relative à l'assurance de la qualité, avec intervention d'un organisme notifié chargé d'approuver et de contrôler le système de qualité mis en place par le fabricant pour la conception, la fabrication, le contrôle final du produit et les essais.

Figure 1: Modules d'évaluation de la conformité [7]

La décision 93/465/CEE harmonise les règles d'approbation et d'utilisation du marquage CE.

Le marquage CE est le symbole visuel qui atteste qu'un produit a subi des contrôles vérifiant sa conformité à des exigences essentielles, notamment de santé et de sécurité, définies par des textes européens. Ce marquage est obligatoire pour certains produits et permet leur libre circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne. La figure 2 ci-dessous présente les grandes étapes du marquage CE appliqué aux produits de la « nouvelle approche ».

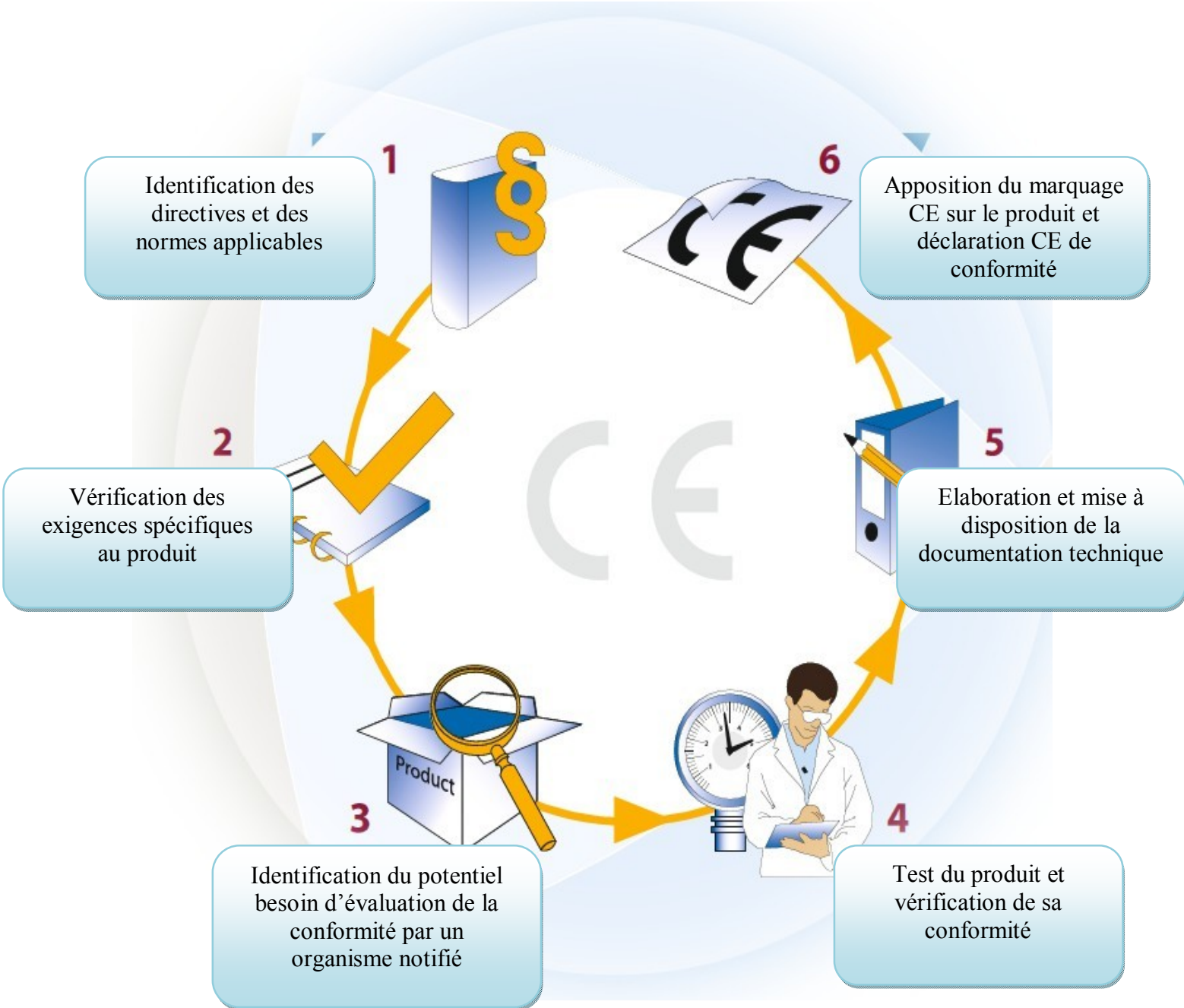


Figure 2: Les étapes du marquage CE par la "Nouvelle Approche"[8]

II.3 Le marché du DMDIV

II.3.1 En Europe

Le marché du DMDIV en Europe qui comprend les 27 pays de l'Union Européenne plus la Suisse, la Norvège et l'Islande, regroupe 3000 entreprises qui développent, fabriquent et commercialisent 40000 dispositifs de DMDIV, et représente environ 31% du marché mondial du DMDIV, [9] avec un chiffre d'affaire estimé à 10.6 Milliards d'€ en 2014. [10]

Comme les années précédentes, les crises économiques persistantes en Grèce, Irlande, en Espagne ont vu une diminution de 6,6%, 2,1% et 1,8% respectivement. , d'autre part, le Portugal, qui a également souffert d'une crise économique, a montré une augmentation des dépenses de (+1.8%), d'importantes réductions des dépenses ont été notés, non seulement au Royaume-Uni, mais également, en France et en Allemagne [10]

II.3.2 En France

Dans la compétition européenne, la France est bien positionnée puisqu'elle est le troisième marché européen, Le marché français du DMDIV regroupe environ 200 entreprises, 90% étant des PME [11] "En 2014, pour la troisième année consécutive, l'industrie du diagnostic in vitro en France a diminué. Les ventes aux laboratoires cliniques, ont une nouvelle fois reculé de 0,4% par rapport à 2013. Cette diminution résulte des baisses de 0,3% pour chacune des années 2012 et 2013. [10]

Il se divise actuellement en deux grandes catégories : le marché l'auto surveillance glycémique (ASG) qui représente 20 % du secteur et celui du diagnostic *in vitro* des laboratoires avec 80 % [11].

La volonté des pouvoirs publics de réduire les dépenses de santé durant ces dernières années en France peut expliquer la baisse du chiffre d'affaires global du marché des DMDIV.

La politique générale inclut une réduction des remboursements des tests et la consolidation de l'activité des laboratoires. En effet, la mise en place de l'ordonnance 2010- 49 du 13 janvier 2010 relative à la réforme de la Biologie Médicale, qui autorise notamment le regroupement des laboratoires d'analyses biomédicales, a engendré une forte baisse du nombre des établissements. Les chiffres de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament [12], basés sur les statistiques du Contrôle National de Qualité (CNQ), montrent une diminution de -27 % entre 2013 et 2014 du nombre total de laboratoires, les plus touchés étant les laboratoires privés. Ainsi regroupés et centralisés, les laboratoires peuvent plus facilement négocier les prix de vente des réactifs et autres produits auprès des industriels du DMDIV.

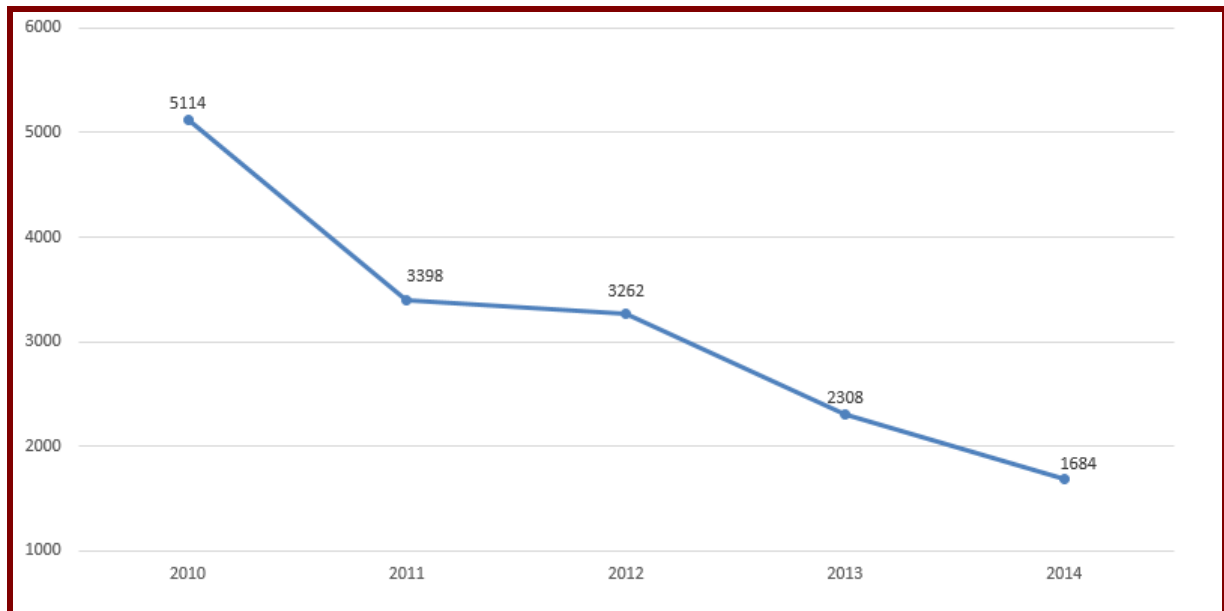


Figure 3: Evolution du nombre total de laboratoires en France entre 2010 et 2014 [12]

II.4. Les différentes catégories de DMDIV

Les DMDIV incluent ainsi un grand nombre de dispositifs [13] retrouvés le plus souvent dans les laboratoires d'analyses biomédicales:

- ❖ les réactifs de biologie médicale dont les étalons et contrôles,
- ❖ les automates d'analyse de biologie médicale, logiciel embarqué compris,
- ❖ les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), qui incluent les dispositifs d'autodiagnostic,
- ❖ les dispositifs d'anatomo-cytopathologie,
- ❖ les récipients pour échantillons.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont des DMDIV considérés comme des tests analytiques. Ils relèvent d'une réalisation rapide au sein et en dehors du laboratoire, d'une obtention précoce des résultats, et d'une utilisation simple sans interférence sur la qualité du résultat [14]. Dans la catégorie des TROD, les dispositifs d'autodiagnostic ou autotests sont destinés au public et accessibles en officine. Ils doivent pouvoir être utilisés par des non professionnels de santé dans un environnement domestique [15].

Les récipients pour échantillons entrent aussi dans la définition des DMDIV. Ce sont des dispositifs, qu'ils soient vides 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* [15].

II.5. Classification des DMIV

II.5.1. Classification selon la directive 98/79/CE

La réglementation actuelle ne classe pas les DMDIV de façon proprement dite mais reconnaît cinq groupes de DMDIV. Cette classification prescriptive établit des « listes » qui incluent les DMDIV présentant un risque élevé pour les patients et pour la santé publique. On les retrouve dans l'annexe II de la directive 98/79/CE (cf. Tableau I). En fonction de leur appartenance ou non à ces listes, les DMDIV en question ne répondent pas aux mêmes exigences de conformité.

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

CLASSE	CARACTERISTIQUES	EXEMPLES
DMDIV de l'annexe II, Liste A	Dispositifs pour transplantations et transfusions sanguines	Liste exhaustive : - Groupes sanguins ABO, Rhésus (C, c, D, E, e), anti-Kell - VIH (1 et 2), HTLV (I et II), hépatites (B, C et D)
DMDIV de l'annexe II, Liste B	Dispositifs à risques moins élevés que ceux de la liste A, mais risques pour le patient critiques.	Liste exhaustive : - Groupes sanguins : anti-Duffy, anti-Kidd - Détection d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires - Infections congénitales : Rubéole, Toxoplasmose - Maladie héréditaire : Phénylcétonurie - Infections : Cytomégalovirus, Chlamydia - Groupes tissulaires HLA : DR, A et B - Marqueur tumoral : PSA - Evaluation du risque de trisomie 21 - Autodiagnostic de mesure de la glycémie
DMDIV d'autodiagnostic	Dispositifs destinés à être utilisés par le patient	- Tests de grossesse, tests d'ovulation - Bandelettes urinaires, - Tests de recherche
autres DMDIV	Dispositifs qui ne sont ni de la liste A, ni de la liste B, ni des autodiagnostic.	- Groupes sanguins non cités dans l'annexe II
DMDIV destinés l'évaluation des performances		

Les DMDIV destinés à l'évaluation des performances sont définis comme « *tout dispositif destiné par le fabricant à subir une ou plusieurs études d'évaluation de ses performances dans les laboratoires d'analyses médicales ou d'autres environnement appropriés extérieurs à ses propres installations* » [15].

II.5.2. La Global Medical Device Nomenclature (GMDN)

La première publication de la Global Medical Device Nomenclature [16] (GMDN) en 2001, répond à un besoin initié par le GHTF (Global Harmonization Task Force on medical devices, devenu International Medical Device Regulator Forum en 2011) afin d'établir une structure globale de classification des Dispositif Médicaux (DM). Cette classification répond aux standards internationaux de la norme ISO 15225. Son développement pendant les années 90 s'est basé sur les six systèmes de nomenclature déjà existants, locaux ou nationaux, dont ceux utilisés en Europe, aux USA ou au Japon.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Active implantable devices2. Anaesthetic and respiratory devices3. Dental devices4. Electro mechanical medical devices5. Hospital hardware6. In vitro diagnostic devices7. Non-active implantable devices8. Ophthalmic and optical devices9. Reusable devices10. Single-use devices11. Assistive products for persons with disability12. Diagnostic and therapeutic radiation devices13. Complementary therapy devices14. Biologically-derived devices15. Healthcare facility products and adaptations16. Laboratory equipment |
|--|

Figure 4: Catégories de DM de la classification GMDN [17]

La nomenclature GMDN comprend 16 catégories de DM (incluant les DMDIV dans la catégorie 6, 9, 14, 16), 1 980 termes de référence (« collective terms ») et 18 933 termes privilégiés (« privileged terms ») chacun caractérisé par un code unique à 5 chiffres et une définition [18].

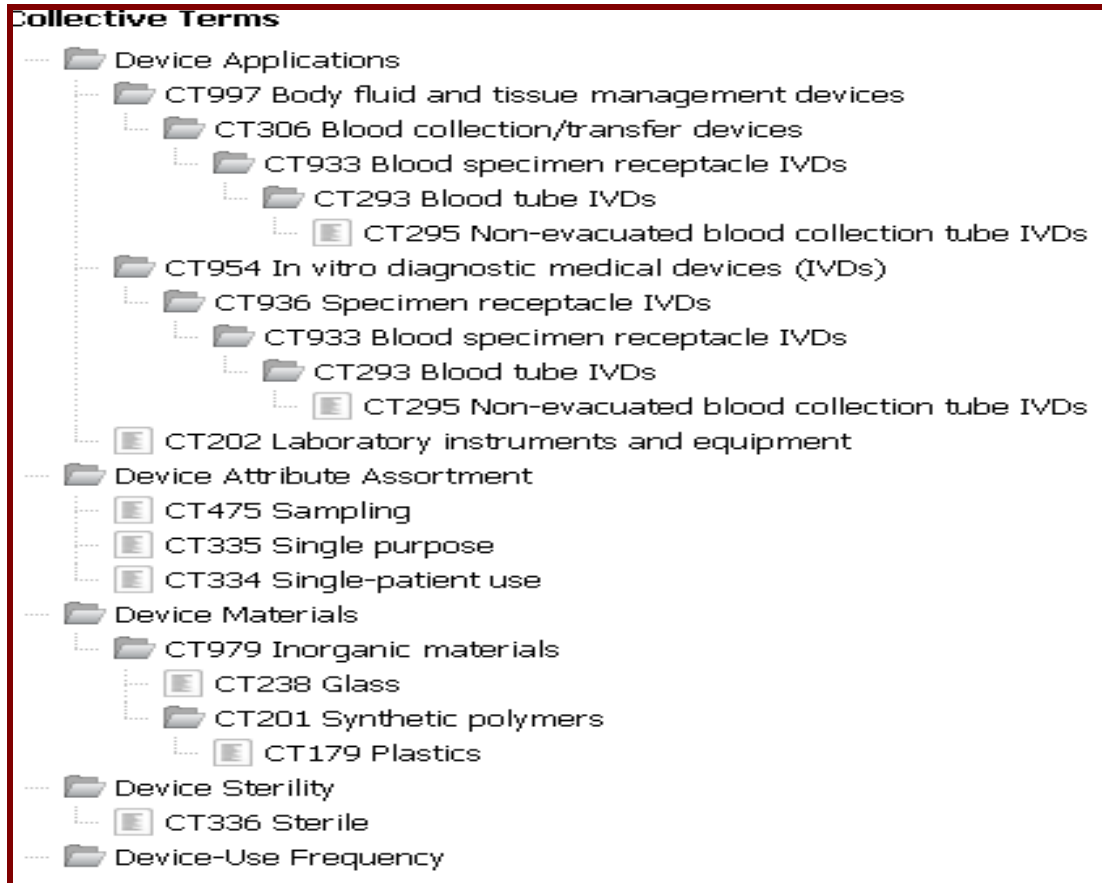


Figure 5: Exemple de structure par "Collective Terms" de la classification GMDN [18]

Les termes de références "Collective Terms" correspondent à la racine de plusieurs termes privilégiés. L'ensemble formant un système dit « poly-hiérarchisé ».

L'objectif de la GMDN est de faciliter les échanges de données réglementaires entre les autorités compétentes, les organismes notifiés et les fabricants en éliminant les problèmes de langues et traduction. De plus, la base de données européenne des DM (EUDAMED) utilise la classification GMDN comme référence. Enfin, cette nomenclature sert de base à l'utilisation du système d'identification unique des DM (IUD) qui est actuellement en cours de développement en Europe et déjà utilisé par la FDA [18].

La base de données GMDN est seulement accessible aux membres sur le site de la GMDN Agency (<http://www.gmdnagency.com/>).

II.5.3. La Global IVD (GIVD) Classification

L'European Diagnostic Manufacturers Association (EDMA) est le syndicat de l'industrie du DMSIV à l'échelle européenne. L'association représente plus de 500 entreprises engagées dans la recherche, le développement, la fabrication ou la distribution de DMDIV. L'EDMA a mis en place la « Global in-vitro diagnostic Classification » (anciennement classification EDMS ou European Diagnostic Market Statistics) spécifique aux DMDIV. Cette classification, basée sur un système de codage unique pour chaque type ou classe de dispositif, a été développée pour permettre la collection et l'analyse de données statistiques concernant le marché des DMDIV en Europe [19].

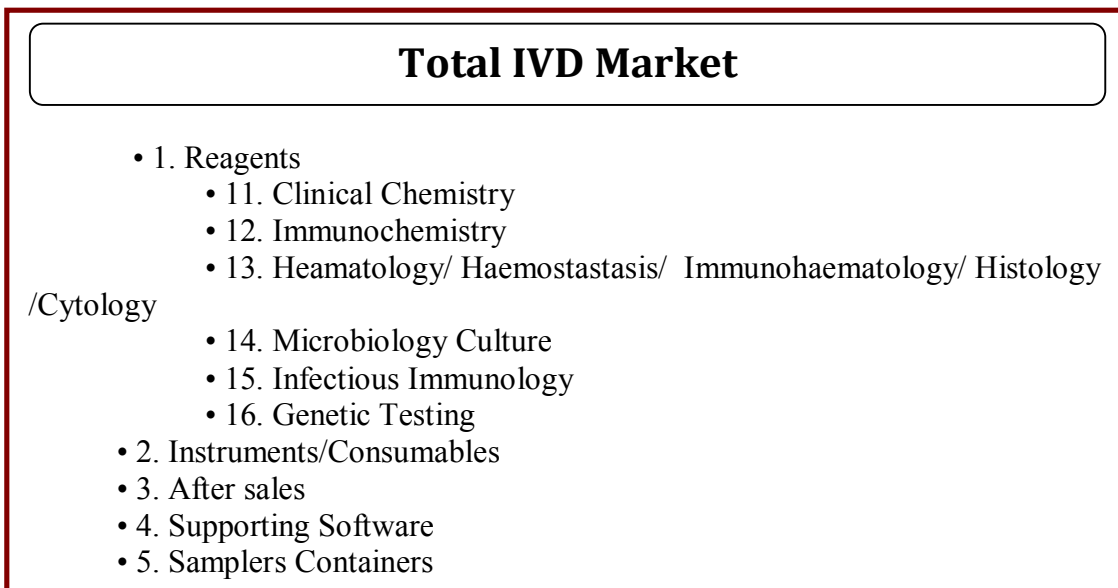


Figure 6: Catégories de la classification GIVD [20]

Il existe 5 catégories, la première étant la plus importante et divisée en 6 sous-catégories, comme présenté sur la figure 9. Chaque type de DMDIV est identifié par un code à 8 chiffres.

13				13	HAEMATOLOGY / HAEMOSTASIS / IMMUNOHAEMATOLOGY / HISTOLOGY / CYTOLOGY
13	01			13.01	Haematology Reagents
13	01	01		13.01.01	Reagents for (Automated) Haematology Analyzer
13	01	01	01	13.01.01.01	CBC-Reagents (Cleaning-/Diluting-/Lysing-/Sheat-fluids)
13	01	01	10	13.01.01.10	Specific Reticulocyte Reagents
13	01	01	90	13.01.01.90	Other Reagents for (Automated) Haematology Analyzer
					TOTAL 13.01.01
13	01	02		13.01.02	Haemoglobin (Types) Testing
13	01	02	01	13.01.02.01	Haemoglobin determinations (Total Hb)
13	01	02	02	13.01.02.02	Haemoglobin subtypes HbA2,HbC,HbF,HbS,etc.(excl. HbA1)
13	01	02	90	13.01.02.90	Other Haemoglobin (Types) Testing
					TOTAL 13.01.02
13	01	03		13.01.03	Cellular Stains for Microscopy
13	01	03	01	13.01.03.01	Histo / Cyto stains
13	01	03	02	13.01.03.02	Romanowsky stains
13	01	03	90	13.01.03.90	Other Haematology Stains for Microscopy
					TOTAL 13.01.03
13	01	04		13.01.04	Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) Test
13	01	04	01	13.01.04.01	Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) Test

Figure 7: Exemple dans la classification GIVD [22]

La classification GIVD est disponible en ligne sur le site de l'EDMA. Il existe une table de conversion entre les classifications GMDN et GIVD, mise en place par l'EDMA, qui permet de retrouver les codes correspondants à un même DMDIV entre les deux systèmes de classification [21]. Toutefois la corrélation entre les deux classifications n'est pas parfaite. Certains codes GIVD n'ont pas d'équivalents dans la classification GMDN et vice-versa. Enfin, le système GMDN entre d'avantage dans les détails de la classification des DMDIV, il peut alors y avoir plusieurs codes GMDN possibles pour un code seul GIVD [22]

GMDN Term	GMDN Code	EDMA Code	EDMA Term
Analyser, point-of-care, breath, hydrogen	17476	00 00 00 00	Not for IVD use
Reagent, strip, urinalysis	17480	11 70 02 02	Urine Multi-Constituent Test Strips
Reagent, urine, albumin	17607	12 01 03 01	Albumin (IC) incl. uAlbumin CC =>11.02.01.01
Analyser, physiologic, thermometric fertility cycle	17645	00 00 00 00	Not for IVD use
Reagent, strip, cholesterol	17656	11 70 01 02	Cholesterol Test Strips
Analyser, laboratory, haematology	17740	23 01 10 01	CC Hardware + dedicated accessories + software
Analyser, laboratory, haematology, cell counting, automated	17741	23 01 10 01	CC Hardware + dedicated accessories + software
Analyser, laboratory, haematology, cell counting, semiautomated	17742	23 01 10 01	CC Hardware + dedicated accessories + software
Reagent, Pneumocystis carinii	17778	14 05 02 01	Pneumocystis carinii
Reagent, Cryptosporidium	17779	15 05 10 07	Cryptosporidium
Reagent, Giardia lamblia	17780	15 05 10 08	Giardia lamblia
Microwave oven, plasma-thawing	17847	00 00 00 00	Not for IVD use
Holding media	17894	14 01 01 90	Other DCM
Reagent, Hepatitis C antibody	17914	15 02 03 04	HCV Antibody (Total)
Analyser, laboratory, immunoassay, chemiluminescent	17916	21 02 10 01	IC Hardware + dedicated accessories + software
Reagent, strip, alcohol	17941	11 70 01 90	Other Blood Test Strips

Figure 8: Correspondance entre les classifications GMDN et EDMA [21]

II.5.4. Proposition d'une nouvelle classification des DMDIV :

La mise sur le marché des DMDIV sera bientôt soumise à une nouvelle réglementation européenne 2012/067. Le système actuel de listes positives instauré par la directive 98/79/CE ne tient pas compte de l'arrivée sur le marché de nouveaux produits à haut risque et n'est plus adapté à l'évolution actuelle des technologies. Un nouveau DMDIV à haut risque non cité dans l'annexe II est considéré comme un dispositif de la catégorie «Autres ». C'est pourquoi Le

projet de règlement européen propose une modification majeure de la classification des DMDIV en s'appuyant sur la classification de la «Global Harmonization Task Force» (<http://www.imdrf.org/>); Cette proposition devrait permettre une homogénéisation internationale des dispositifs et fixer les procédures à respecter pour s'assurer de leur conformité. C'est la destination du diagnostic qui définit la classe du DM et donc le risque individuel et populationnel encouru en cas de défaillance. Le règlement prévoit 4 classes, de la classe A (risque le plus faible) à la classe D (risque le plus élevé). Le tableau II résume les niveaux de risques de chaque classe.

Tableau II : Classification des DIV proposée par le GHTF

Classes	Niveau de risques	Exemples
A	Risque pour l'individu bas et risque pour la santé publique bas	Instruments, milieux de culture sélectifs, récipients de collecte des urines
B	Risque pour l'individu modéré et/ou risque pour la santé publique bas	Vitamine B12, test de grossesse, anticorps, anti-nucléaire, bandelettes urinaires
C	Risque pour l'individu élevé et/ou risque pour la santé publique modéré	Lecteurs de glycémie, typage HLA, dosage PSA, Rubéole
D	Risque pour l'individu élevé et risque pour la santé publique élevé	Détection VIH, détermination système ABO

Les sept règles de classification recommandées par le GHTF ont été reprises par la Commission européenne (<http://eur-lex.europa.eu/>). Il appartient au fabricant de déterminer dans quelle classe il positionne son DMDIV:

La 1ère correspond aux diagnostics visant à détecter des agents pathogènes transmissibles dans le cadre d'une transfusion, d'une transplantation ou pouvant engager le pronostic vital. Elle définit une partie de la classe D. La 2ème règle correspond aux tests de biocompatibilité, les classant en D (groupage, Rh...) ou C (HLA, certains Duffy...). On retrouve les diagnostics compagnons dans la 3ème règle (classe C). La 5ème définit les dispositifs de classe A. Si un DMDIV ne correspond à aucune classe, il appartient de fait à la classe B.

Ces règles définissent les classes de DMDIV de façon précise comme résumé dans le tableau III.

Tableau III: Classification des DMDIV du nouveau règlement proposé

Classe A	<ul style="list-style-type: none"> - les réactifs et autres articles possédant des caractéristiques spécifiques, destinés par le fabricant à convenir pour les procédures de diagnostic in vitro liées à un examen spécifique - les instruments spécifiquement destinés par le fabricant à être utilisés pour des procédures de diagnostic in vitro; - les récipients pour échantillons
Classe B	<ul style="list-style-type: none"> - les dispositifs destinés à des contrôles, qui n'assignent pas de valeur quantitative ou qualitative - les dispositifs non concernés par les règles de classification des classes D, C et A
Classe C	<ul style="list-style-type: none"> - les dispositifs utilisés dans la détermination des groupes sanguins ou tissulaires dans le cadre de la vérification de compatibilité d'une transfusion ou transplantation, excepté ceux cités dans la classe D - les dispositifs destinés à la détection d'un agent sexuellement transmissible - les dispositifs destinés à la détection, dans le LCR ou le sang, d'un agent infectieux à risque de propagation limité - les dispositifs destinés à la détection d'un agent infectieux dans le cas de l'existence d'un risque important de résultat erroné qui puisse entraîner la mort ou une infirmité grave de l'individu, de sa descendance ou du fœtus - les dispositifs destinés au dépistage prénatal et la détermination de l'état immunitaire chez les femmes - les dispositifs destinés à la sélection des patients : diagnostics compagnons, évaluation du stade de la maladie, dépistage ou diagnostic du cancer - les dispositifs destinés à des tests génétiques humains - les dispositifs destinés à la surveillance des niveaux de médicaments, de substances ou de composants biologiques et la détermination d'un état de maladie infectieuse ou l'état immunitaire, si un résultat erroné risque de conduire à une décision de gestion du patient qui mettrait en danger de manière imminente sa vie ou celle de sa descendance - les dispositifs destinés à la gestion de patients souffrant d'une maladie infectieuse qui met leur vie en danger - les dispositifs destinés au dépistage de troubles congénitaux chez le fœtus - les dispositifs d'autodiagnostic - les dispositifs destinés au dosage des gaz du sang et de la glycémie par un diagnostic délocalisé
Classe D	<ul style="list-style-type: none"> - les dispositifs utilisés dans la détection d'agents transmissibles : <ul style="list-style-type: none"> ▪ dans le sang, les tissus ou les organes dans le cadre de transfusion ou de transplantation. ▪ à risque de propagation élevé ou non établi, pouvant mettre en danger la vie du patient - les dispositifs utilisés dans la détermination des groupes sanguins ou tissulaires tels que les systèmes ABO, Rhésus, Kell, Kidd et Duffy dans le cadre de la vérification de compatibilité d'une transfusion ou d'une transplantation

Ce changement réglementaire n'est pas sans conséquence pour le fabricant. Si aujourd'hui plus de la moitié des DMDIV n'ont pas l'obligation d'une accréditation par un Organisme Notifié (ON), le projet de règlement prévoit l'implication de ce dernier dès la classe B et même pour certains dispositifs de la classe A. Le niveau d'exigence d'évaluation de la conformité diffère en fonction des classes mais 5 éléments sont applicables à chaque classe :

- un système de gestion de la qualité,
- un système de surveillance post commercialisation,
- un résumé de la déclaration technique,
- une déclaration de conformité avec preuves cliniques si besoin
- l'enregistrement du fabricant et du DMDIV auprès de l'Autorité Compétente.

La directive 2007/47 intégrait les DMDIV dans la réglementation générale des DM. On peut se réjouir de ce projet de règlement européen qui définit plus clairement les étapes d'accès au marché des DMDIV et qui se base sur un consensus international. La libre circulation des DMDIV ne pourra qu'en être facilitée [23].

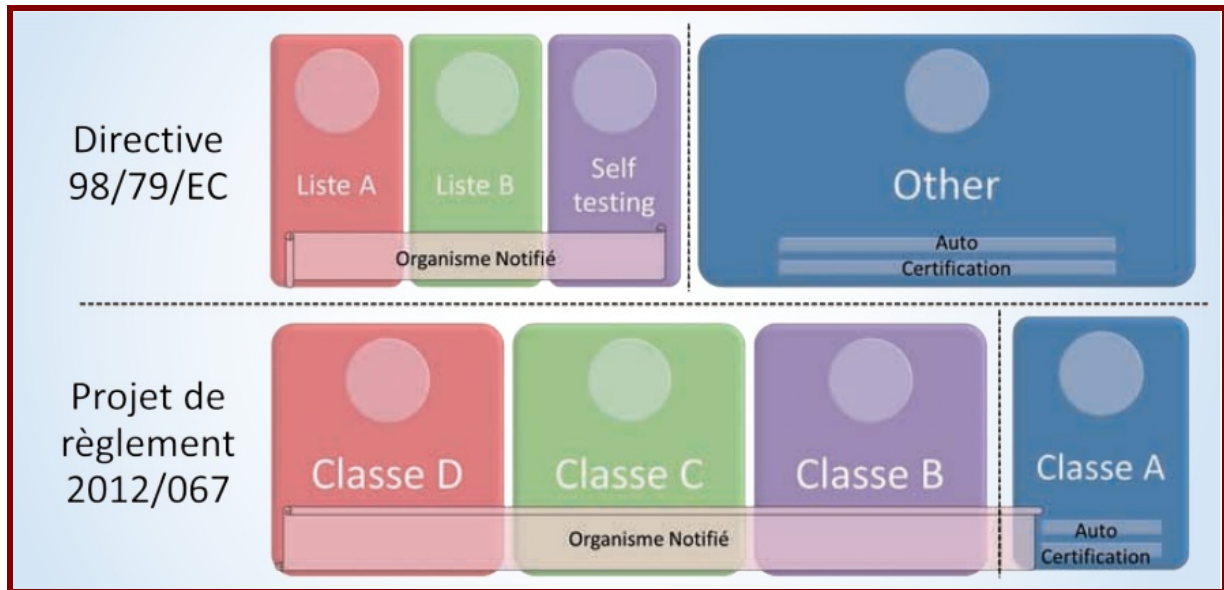


Figure 9 : Nouvelle classification des DMDIV selon le projet de règlement 2012/ 067 [23].

II.6. Sécurité des DMDIV

II.6.1. Marquage CE

II.6.1.1. Conformité européenne

Pour pouvoir le mettre sur le marché et le faire circuler librement dans les états membres de l'Union Européen, un fabricant doit obtenir le marquage CE de son DMDIV. Pour cela, il doit être prouvé que le dispositif est conforme aux exigences essentielles énoncées dans l'annexe I de la Directive 98/79/CE. Le marquage CE (Figure 10) est une preuve de la qualité et de la sécurité des dispositifs.



Figure 10: Logo du marquage CE [4]

Le logo est suivi du numéro d'identification, composé de 4 chiffres, de l'organisme notifié responsable du marquage CE. Dans le cas d'une auto-certification, seul le logo CE apparaît.

Ce dernier doit être lisible, visible, indélébile, apposé sur le dispositif lui-même et ne peut être inférieur à 5mm [4]. Dans le cas où les dimensions du DMDIV ne le permettent pas, le marquage est apposé sur l'emballage et tout document qui l'accompagne (notice d'utilisation).

Le marquage CE est la dernière étape de la procédure d'évaluation de la conformité du dispositif. Il est obligatoire depuis le 14 juin 1998 pour les dispositifs médicaux et depuis le 7 décembre 2003 pour les DMDIV, date d'application de la directive DMDIV [13].

Tous les fabricants de DM ont l'obligation d'apposer le marquage CE, excepté pour :

- les dispositifs dits « sur mesure » : dispositifs fabriqués spécifiquement pour l'utilisation pour un patient déterminé en suivant la prescription écrite d'un praticien qualifié qui précise leurs caractéristiques de conception ;
- les dispositifs destinés aux investigations cliniques ;
- les DMDIV destinés à l'évaluation des performances [24].

En apposant le symbole CE sur un produit, le fabricant assume l'entière responsabilité de sa conformité à la législation européenne.

II.6.1.2. Modes d'évaluation de la conformité

La procédure d'évaluation de la conformité des DMDIV est divisée en plusieurs modules et varie en fonction de la classe du dispositif. Toutes ces procédures sont décrites dans les annexes III à VIII de la directive 98/79/CE (voir annexe I) [7].

Les procédures d'évaluation des « autres DMDIV » et des « DMDIV destinés à l'évaluation des performances » ne nécessitent pas l'intervention d'un ON.

On retrouve ainsi les différents modules décrits dans l'approche globale [25] :

- Système complet d'assurance de la qualité (Annexe IV)

C'est une procédure selon laquelle le fabricant met en œuvre un système de qualité approuvé pour la conception, la fabrication, l'inspection finale des produits et les essais. Le fabricant est soumis, sous la responsabilité d'un organisme notifié, à la surveillance CE qui a pour but de vérifier que le fabricant remplit correctement les obligations découlant du système de qualité approuvé.

- Examen CE de type (Annexe V)

Le fabricant présente à l'organisme notifié un échantillon représentatif du produit, ou « type », accompagné de la documentation technique justificative afin de lui permettre de vérifier que le type satisfait aux exigences essentielles de la directive. Cette évaluation peut inclure des essais selon les normes et les caractéristiques spécifiées par le fabricant. L'organisme notifié émet un certificat d'examen CE de type.

- Assurance de la qualité de la production (Annexe VII)

Le fabricant observe, pour la fabrication des produits, un système de qualité approuvé par un organisme habilité et se soumet, dans la mise en œuvre de ce système, à la surveillance de cet organisme. La mise en œuvre de ce système de qualité doit suivre la délivrance du «certificat d'examen CE de type» (cf.définition).

- Vérification CE (Annexe VI)

La vérification CE consiste en un examen des produits par un organisme habilité. Celui-ci vérifie par contrôle et essai chaque produit ou analyse sur une base statistique les produits sous la forme de lots homogènes (un échantillon étant prélevé au hasard sur chaque lot).

- Déclaration CE de conformité (Annexe III)

Cette déclaration est un document qui fait état d'une procédure par laquelle le fabricant ou l'importateur déclare, sous sa responsabilité, qu'un produit type est conforme aux règles techniques qui lui sont applicables. Cette procédure est également appelée «autocertification».

II.6.1.3. Les acteurs du marquage CE

II.6.1.3.1. La Commission Européenne

Instituée en 1957 avec la signature du traité de Rome et la création de la Communauté Economique Européenne (CEE), la Commission Européenne est l'organe exécutif de l'Union Européenne. Elle élabore et propose des lois au Parlement et au Conseil, participe activement à leur mise en œuvre et veille à leur application [26].

Afin de faciliter et d'uniformiser l'interprétation de la directive relative aux dispositifs DMDIV et sa mise en place par les Etats membres, la Commission a publié des guides d'application *MEDical DEVICES* (MEDDEV). Ces lignes directrices portent sur la définition du DMDIV, sa classification, l'évaluation de sa conformité, les organismes notifiés et les aspects du marquage CE.

II.6.1.3.2. Autorité compétente nationale : ANSM

L'autorité compétente responsable des DMDIV en France est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), placée sous la tutelle du Ministère de la Santé. Créée par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, elle s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence

française de sécurité sanitaire des produits de santé dont elle a repris les missions, droits et obligations [27]. Ses missions ont été élargies et son pouvoir renforcé [28]. Pour le domaine des DMDIV, l'ANSM se charge de la surveillance du marché, par le biais de la réactovigilance et des inspections notamment, ainsi que du suivi des essais cliniques.

Dans la procédure du marquage CE, l'ANSM est responsable de la désignation et de la surveillance des organismes notifiés. L'Agence peut aussi faire arbitrage en cas de litige d'interprétation entre l'organisme notifié et le fabricant, notamment pour les questions de classification des DMDIV. En somme, elle n'est quasiment pas impliquée dans la mise sur le marché du dispositif médical.

D'après son rapport d'activité 2014 publié en juillet 2015, l'ANSM intervient dans la chaîne de contrôles qu'elle exerce sur les DMDIV à cinq niveaux :

- la surveillance du marché par les activités d'enregistrement des dispositifs les plus à risque, la réalisation de campagnes thématiques par gamme de produits, et l'évaluation des incidents de réactovigilance fondée sur la déclaration d'incidents ou de risques d'incident
- le contrôle de la publicité depuis l'entrée en vigueur de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

- l'inspection des sites de fabrication pour vérifier la conformité des activités aux exigences essentielles de santé et de sécurité du produit ainsi qu'au dossier technique ayant conduit à son marquage CE et la robustesse du système de vigilance
- le contrôle du fonctionnement de l'organisme notifié français, par le biais de plusieurs inspections. L'ANSM peut également, intervenir, dans le cadre d'audits conjoints avec ses homologues européens dans des audits d'organismes notifiés étrangers
- le contrôle de la qualité en laboratoire quand des analyses complémentaires sont nécessaires.

II.6.1.3.3. Organisme notifié : évaluation de la conformité selon la classe

L'organisme notifié (ON) est désigné et surveillé par l'autorité nationale compétente. Il doit répondre à un certain nombre de critères, cités dans l'Annexe IV de la directive DIV, relatifs aux moyens techniques, l'expérience et les connaissances du personnel ainsi que l'indépendance de l'organisation. Après sa notification la Commission Européenne lui attribue un numéro d'identification à 4 chiffres. En France, le seul organisme notifié habilité à effectuer des contrôles sur les DM, les DMIA (Dispositifs Médicaux Implantables Actifs) et les DMDIV est le LNE-GMED (numéro 0459) [29]. Au total, ce sont 26 ON qui sont notifiés pour la directive 98/79/CE au sein de l'UE.

La mission principale de l'ON est d'évaluer la conformité du DMDIV en se basant sur les exigences essentielles de la catégorie de risque à laquelle il appartient, afin que le fabricant puissent y apposer le marquage CE. À la fin de

la procédure, l'ON délivre un certificat de conformité au fabricant qui est valable cinq ans.

L'annexe II présente un exemple de certificat CE [30]. Les éléments suivants y apparaissent :

- identification du fabricant (nom et adresse),
- catégorie et identification du dispositif,
- dates de début et de fin de validité du certificat,
- marquage CE et numéro de l'ON.

Après le marquage CE, l'ON effectue des audits de suivi à la fois du système de qualité et du respect des règles établies pour la surveillance post-commercialisation.

II.6.1.3.4. Fabricant : déclaration de conformité et dossier technique

Le fabricant est la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne [9]. Il doit vérifier que son produit entre dans la définition du DMDIV et appliquer les règles de classification.

Afin d'obtenir le marquage CE de son produit, le fabricant devra prouver qu'il est conforme aux exigences de la directive DMDIV. Selon la classe de risque du dispositif, il peut soit procéder à une auto-certification, soit faire appel

à un ON en Europe qu'il choisira librement en même temps que le mode d'évaluation de la conformité.

La déclaration de conformité est un document officiel par lequel le fabricant atteste par écrit la conformité du dispositif mis sur le marché à l'ensemble des dispositions réglementaires auxquelles il est soumis et par lequel il engage donc sa responsabilité. Le document doit être tenu à la disposition des autorités dans l'éventualité d'un contrôle pendant 5 ans (après la fabrication du dernier produit) [24]. L'annexe III présente un exemple de déclaration de conformité qui comprend :

- l'identification du fabricant (nom et adresse),
- l'identification du dispositif (nom et référence),
- la référence aux normes harmonisées ou autres directives applicables,
- l'identification du signataire.

Ce document est accompagné, le cas échéant, de l'attestation CE délivrée par l'ON.

Pour tout DMDIV, quelle que soit sa classe, le fabricant doit rédiger un dossier technique, afin de démontrer que le dispositif est conforme aux exigences essentielles de la directive DMDIV [9].

Il doit comprendre notamment :

- une description générale du produit, y compris les variantes envisagées,
- la documentation sur le système de qualité,

- les informations de conception, y compris la détermination des caractéristiques des matériaux de base, les caractéristiques et les limites de performance des dispositifs, les méthodes de fabrication et, dans le cas d'instruments, les dessins de conception, les diagrammes des composants, sous-ensembles, circuits, etc.,
- les descriptions et explications nécessaires pour comprendre les caractéristiques, les dessins et les diagrammes visés ci-dessus, ainsi que l'utilisation du produit,
- les résultats de l'analyse des risques
- les résultats des calculs de conception et des inspections effectuées, etc.,
- les rapports d'essais,
- les données adéquates de l'évaluation des performances
- les étiquettes et la notice d'utilisation,
- les résultats des études de stabilité

La documentation technique est mise à la disposition des autorités compétentes par les fabricants pour tout contrôle ou inspection, pendant une période de cinq ans après la fabrication du dernier produit. Dès lors que le produit est conforme aux exigences essentielles de sécurité de la directive le fabricant peut apposer le marquage CE, preuve visuelle de cette conformité.

Pour résumer, la figure 11 schématise les étapes du marquage CE.

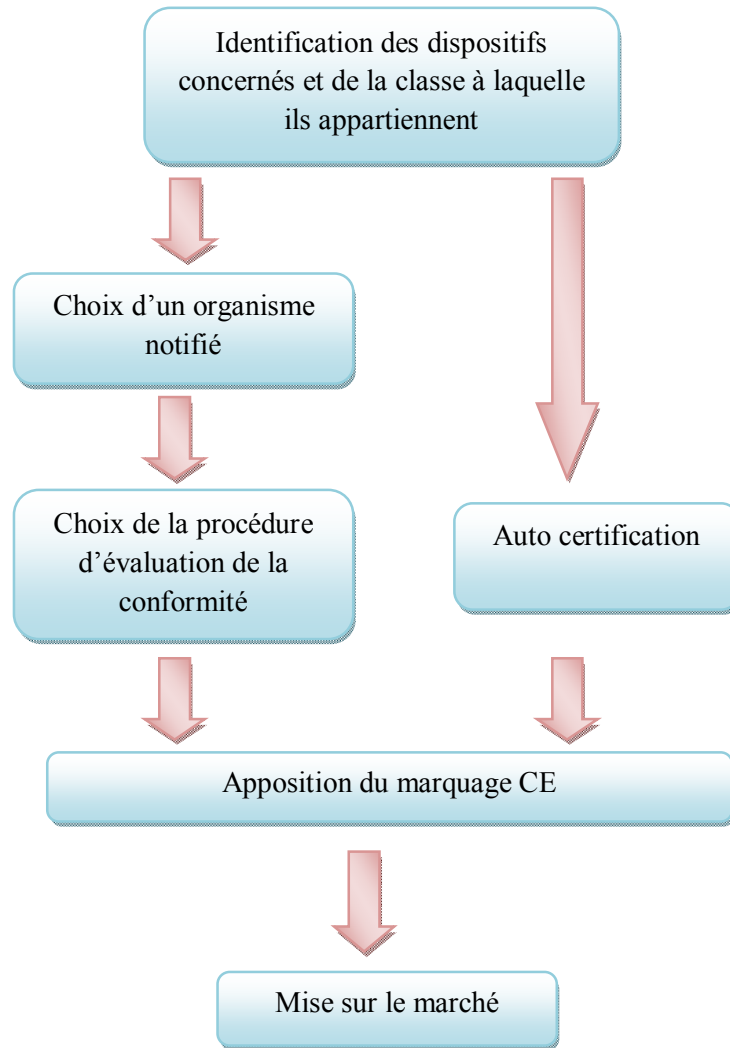


Figure 11: Les étapes du marquage CE [31]

II.6.1.4. Les limites

En dehors des DMDIV de l'annexe II, les DMDIV sont mis sur le marché sans contrôle a priori d'un organisme tiers. C'est le fabricant lui-même qui déclare que son dispositif est conforme à la réglementation dans la plupart des cas.

II.6.1.5. Normes harmonisées et Spécifications Techniques Communes

La conformité d'un DMDIV aux exigences essentielles peut être démontrée par l'application de normes harmonisées. Celles-ci sont des normes européennes publiées dans le journal officiel des communautés européennes (JOCE). On en compte une quarantaine actuellement [32].

Cependant, pour les DMDIV à haut risque (liste A et, si besoin, liste B) ce sont les Spécifications Techniques Communes (STC) qui s'appliquent. Elles établissent les critères d'évaluation et de réévaluation des performances, les critères de libération des lots, les méthodes de référence et les matériaux de référence [9]. Le concept de STC a été introduit par la directive DMDIV, puis adopté dans la décision 2002/364/CE de la Commission [33] et enfin mis à jour par la décision 2009/886/CE [34]. Préparées par des experts scientifiques des autorités compétentes européennes, les STC doivent être respectées par les fabricants, le cas échéant, ceux-ci doivent adopter des solutions aux moins équivalentes à celles proposées dans les STC.

II.6.2. La surveillance du marché

Une fois le marquage CE obtenu et apposé sur le dispositif, le fabricant doit, avant la mise sur le marché de son produit, et avec la collaboration de l'autorité compétente, mettre en place un système de surveillance après commercialisation du DMDIV.

II.6.2.1. Déclaration et enregistrement du DIV

Tout industriel (fabricant, mandataire, importateur, distributeur) qui a l'intention de mettre un DMDIV sur le marché est tenu de s'enregistrer ainsi que ses dispositifs auprès de l'autorité compétente nationale, l'ANSM en France.

Il doit remplir le « Formulaire de déclaration des personnes physiques ou morales se livrant à la fabrication, à la mise sur le marché, à la distribution, à l'importation ou à l'exportation de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* » disponible sur le site de l'ANSM et dans lequel il précisera son statut, ses activités et les types de DMDIV notamment. Ces déclarations permettent à l'autorité compétente d'exercer une surveillance du marché plus aisée.

II.6.2.2. Opérations d'évaluations et de contrôles

Les opérations d'évaluation et de contrôle des produits ont pour but de vérifier la conformité des dispositifs aux exigences essentielles de santé et de sécurité des directives européennes.

Elles sont conduites sur les produits mis sur le marché en France et s'appuient notamment sur la déclaration CE de conformité et sur la documentation technique. Ces opérations de surveillance du marché sont souvent réalisées sur l'ensemble des dispositifs du marché concernés par une problématique précise.

Des contrôles de lot ponctuels en laboratoire peuvent être réalisés sur un lot de réactif vis-à-vis d'une technique ou d'un panel de référence, ou d'un autre réactif marqué CE. Différents types d'informations peuvent conduire à contrôler un lot de réactif. Ce peut être par exemple l'arrivée sur le marché de nouveaux réactifs pour des paramètres sensibles (VIH, VHC), d'une nouvelle technique ou technologie (tests rapides versus ELISA), ou encore le contrôle de lots produits après le retrait d'un lot de réactif.

Deux types d'analyses sont utilisés :

- l'analyse sur dossier (documentation technique, bibliographie...)

- l'analyse technique réalisée dans les laboratoires de l'ANSM ou dans des laboratoires experts

L'objectif est de vérifier que les résultats obtenus lors de ces contrôles sont conformes aux performances annoncées dans la notice ou à l'état de l'art. Ces opérations peuvent aboutir à des demandes de mise en conformité, à des recommandations ou des restrictions d'utilisation, ou à des arrêts de mise sur le marché ou bien encore au constat que rien ne s'oppose à la mise sur le marché [35].

II.6.2.3. Réactovigilance

La réactovigilance fera l'objet d'une description ultérieure.

II.6.3. Evaluation clinique et DMDIV

II.6.3.1. Réglementation

La réglementation européenne actuelle fait indirectement référence au concept d'évaluation clinique pour les DMDIV, et ce dans l'annexe III de la directive lorsqu'elle cite la composition de la documentation technique dans la procédure de marquage CE. En effet, le fabricant doit fournir « *les données adéquates de l'évaluation des performances, démontrant les performances alléguées par le fabricant et fondées sur un système de mesure de référence (lorsqu'il existe, avec des informations concernant les méthodes de référence connues, l'exactitude et les unités de mesures utilisées, ces données devront provenir des études menées dans un environnement ou un autre environnement adéquat ou résultat de référence bibliographique pertinentes* » [9].

Lorsque l'on parle « d'évaluation clinique » pour les DM, il faut, par équivalence, parler « d'évaluation des performances » pour les DMDIV. Le terme « évaluation des performances » n'est pas défini dans la directive DMDIV mais la norme européenne 13612 de septembre 2002 (EN 13612 :2002) relative à l'évaluation des performances des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* la définit comme l'investigation sur les performances du dispositif basée sur des données existantes, la littérature scientifique et/ou des études d'évaluation des performances.

Par ailleurs, un DMDIV qui a pour finalité d'évaluer les performances d'un modèle de dispositif est considéré par la législation comme « dispositif destiné à l'évaluation des performances »: tout dispositif destiné par le fabricant à subir une ou plusieurs études d'évaluation de ses performances dans des laboratoires d'analyses médicales ou dans d'autres environnements appropriés extérieurs à ses propres installations [9].

II.6.3.2. La recherche biomédicale en France

En France, la mise en œuvre des essais cliniques est encadrée par la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite « loi Jardé ») et son décret d'application. Cette loi modifie la loi n°88-1138 « Huriot-Sérusclat » du 20 décembre 1988. Le cadre législatif et réglementaire a également été modifié par la transposition en droit français de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Lors de cette transposition, le niveau de protection des personnes a été uniformisé par de nouvelles dispositions et ce quelque soit le produit de

santé qui fait l'objet de la recherche biomédicale (médicaments, DM, thérapie génique, cosmétiques etc.). Elles ont été introduites par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006, ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant. L'ensemble de ces textes est entré en vigueur depuis le 27 août 2006 [36].

Selon l'arrêté du 11 mai 2009, les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* sont entendues comme tout essai clinique visant à évaluer les conséquences cliniques de l'utilisation d'un ou plusieurs dispositifs médicaux de *diagnostic in vitro* ou tout essai clinique portant sur un dispositif médical de diagnostic *in vitro* nécessitant pour les seuls besoins de la recherche la pratique d'un acte médical comportant des risques autres que négligeables [37].

La loi française prévoit depuis 2006 qu'une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic *in vitro* ne peut être mise en place qu'après avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) et autorisation de l'ANSM (article L.1121-4 de la loi de santé publique du code de la santé publique) [38].

La recherche clinique en France est structurée par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [39] et peut-être schématisée (Figure 12).

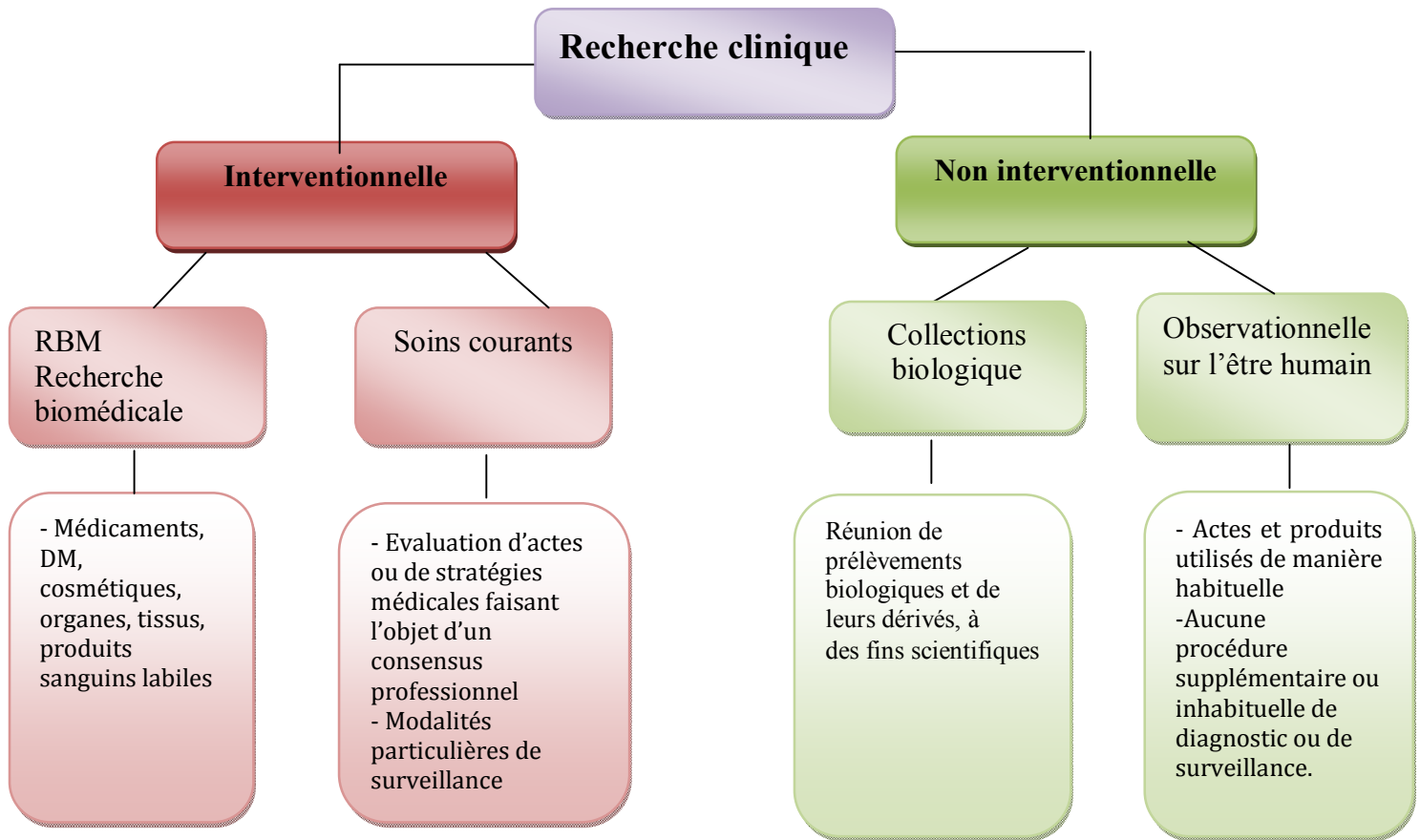


Figure 12: Les différents types de recherche clinique en France [40]

II.6.3.3. La recherche biomédicale et les DMDIV

Pour aider à l'interprétation de la réglementation relative aux études sur les DMDIV, l'ANSM a publié un document destiné aux professionnels de l'industrie du DMDIV. Le porteur d'une étude doit s'interroger sur 3 notions principales afin de définir le cadre réglementaire qui lui incombe :

- Y a-t-il un risque non négligeable lié au prélèvement de l'échantillon d'origine humaine ?

- Le résultat obtenu à partir de cet échantillon est-il utilisé pour la prise en charge diagnostique ou médicale de la personne prélevée ?
- Quelle est la finalité de l'étude ?

L'organigramme en annexe IV permet ainsi de situer l'étude parmi les différentes catégories, au regard des textes applicables et de l'interprétation qui peut en être faite [41].

Les activités fabrication ou études analytiques de performances (L.1241-1 et L.1211-2 du Code de la Santé Public (CSP)) n'ont pas à ce jour de définition juridique. Toutefois, la loi Bioéthique prévoit l'accès et l'utilisation d'échantillons biologiques à des fins de contrôle des DMDIV (Art. L.1221.8 du CSP). Elles ne peuvent être envisagées dans ce cadre et ne peuvent être considérées comme telles qu'à la seule condition de n'entraîner aucun impact sur la personne

II.6.3.3.1. Etapes dans la réalisation de l'évaluation clinique d'un DMDIV

En France, l'ANSM est l'autorité compétente en matière d'études de recherches interventionnelles portant sur les produits de santé et hors produits de santé. Elle en assure la gestion et l'évaluation.

Les recherches biomédicales sur les DM et les DMDIV sont soumises depuis 2006 à un avis des comités de protection des personnes ainsi qu'à une autorisation délivrée par l'ANSM.

L'ANSM a publié un avis aux promoteurs d'essais cliniques portant sur les DMDIV notamment, afin de les guider dans les étapes de la mise en place et la conduite de ces études [42]. Le promoteur y est défini comme « *la personne physique ou 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* ».

II.6.3.3.1.1. Demande d'autorisation d'essai clinique

Préalablement à toute demande d'autorisation d'essai clinique (AEC), le promoteur doit obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche auprès de l'ANSM. Pour ce faire, le promoteur suit la procédure indiquée sur le site internet de l'ANSM.

Ce numéro identifie la recherche et sera à mentionner sur tous les documents correspondants à cette recherche.

Le promoteur doit compléter le formulaire de demande d'AEC disponible sur le site de l'ANSM et le renvoyer accompagné du dossier de demande d'AEC à la section essais cliniques de la Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques de l'ANSM. Ce formulaire est aussi utilisé pour la demande d'avis auprès du CPP. La figure 13 ci-dessous présente un extrait de ce formulaire, avec la partie D qui concerne la description et le statut du dispositif qui sera évalué.

D. fiche de données sur le(s) DM (s)/ DM-DIV (s) faisant l'objet de la recherche, y compris les comparateurs :

Indiquer ici quel DM / DM-DIV est concerné par cette section D ; utiliser une fiche pour chaque DM / DM-DIV :

Dispositif sur lequel porte la recherche biomédicale

Dispositif utilisé comme comparateur

D1. Statut du DM / DM-DIV

Le dispositif est marqué CE? oui non

Si oui,
 Numéro de l'Organisme Notifié :

Date du marquage CE : / /

Le DM est-il utilisé dans la (les) destination(s) du marquage CE ? oui non

Le dispositif médical est-il commercialisé dans un
 Etat membre de la Communauté européenne ou dans un pays tiers ? oui non

Si oui lequel (lesquels) :

D2. Description du dispositif

Dénomination commune (exemple : stent artériel...) :

Dénomination commerciale :

Modèle :

Version (y compris version du logiciel) :

Code GMDN :

Classe du DM :

I IIa IIb

III DMIA

Classe du DMDIV :

Hors annexe II Annexe II liste A Annexe II liste B Autotest

en cas de DM non pourvu du marquage CE, joindre une justification de la classification

Le DM sur lequel porte la recherche contient-il une des substances suivantes :

	oui	non
- Substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Produits d'origine biologique ou DM dans la fabrication duquel interviennent de tels produits ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- OGM ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Radioélément ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dossier technique du dispositif faisant l'objet de la recherche biomédicale :

	oui	non
Dossier technique complet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dossier technique simplifié	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, préciser la raison :

- Dispositif marqué CE utilisé dans la destination du marquage
- DM de classe I ou DM de classe IIa à l'exception des invasifs à long terme
- DM ayant fait l'objet d'une précédente demande d'autorisation de recherche biomédicale auprès de l'ANSM

Figure 13: Extrait du formulaire de demande d'AEC - Description du DM/DMDIV [43]

Le dossier de demande d'AEC comporte 4 parties et des pièces jointes :

- Partie 1 : dossier administratif (DA),
- Partie 2 : dossier sur la recherche biomédicale,
- Partie 3 : dossier technique (DT),
- Partie 4 : copie de l'avis final du CPP.

Les pièces jointes nécessaires à la recevabilité du dossier de demande d'AEC sont les suivantes : la déclaration relative à la constitution d'une collection d'échantillons biologiques et l'accord ou le refus d'inscription de la recherche dans le répertoire des recherches autorisées

L'ANSM procède à l'évaluation du dossier qui comporte l'examen de sa complétude (recevabilité technico-réglementaire) ainsi que son évaluation technique. L'évaluation technique est autant interne (évaluateurs au sein de l'ANSM) qu'externe (saisine de groupes d'experts) et porte sur les référentiels appliqués, les résultats de l'analyse de risques, les données cliniques et non cliniques, ainsi que sur le protocole de l'essai. Elle vise à s'assurer de la sécurité des DM ou DMDIV et des personnes susceptibles de se prêter à l'essai, au vu, notamment :

- des données documentant le respect des exigences essentielles (conformité des référentiels appliqués), la (leur) sécurité d'emploi (données non cliniques et cliniques, pertinence de l'analyse des risques, estimation des risques potentiels), voire au vu des données documentant la qualité et la sécurité d'emploi des autres produits utilisés,

- des conditions d'utilisation des produits utilisés (dispositifs médicaux (DM) ou DMDIV) et autre(s)) dans le cadre de la recherche, telles que fixées par le protocole de l'essai,
- des modalités prévues pour le suivi des personnes.

Ainsi l'évaluation du protocole, tenant compte des données disponibles sur le(s) DM ou DMDIV utilisé(s), porte principalement sur :

- les critères d'inclusion et de non inclusion,
- les modalités de surveillance des personnes,
- la conformité de certaines parties du protocole à la notice d'instruction ou d'utilisation si le DM ou DMDIV dispose du marquage CE (modalités d'utilisation, critères d'inclusion et de non inclusion, précautions d'emploi), y compris pour le produit de référence,
- les modalités de déclaration des effets indésirables et la nécessité éventuelle de constituer un comité de surveillance indépendant. Les modalités d'évaluation des dispositifs dépendront, en plus de leur classe et leur nature, de leur degré d'innovation.

Le délai d'instruction d'une demande d'AEC ne peut excéder 60 jours (période de recevabilité incluse) à compter de la date de réception d'un dossier complet. Ainsi, si l'évaluation n'a donné lieu à aucune objection motivée ou demande d'information complémentaire, la décision finale de l'ANSM pourrait être formulée en 30 jours et serait alors notifiée par courrier au demandeur [42].

Les promoteurs d'essais cliniques ont aussi la possibilité, pendant la préparation de certains essais cliniques, de remplir une procédure facultative de pré-soumission à l'ANSM. C'est à dire le dépôt d'un dossier en amont du dépôt officiel de la demande d'AEC. L'avantage pour le promoteur sera l'obtention de son AEC dans des délais inférieurs à ceux définis par la réglementation lors du dépôt formel de sa demande d'AEC. En effet, il aura répondu au mieux aux attentes de l'ANSM grâce aux réponses aux éventuelles demandes de l'agence obtenues lors de la pré-soumission. Les essais principalement concernés sont ceux portant sur : les DM et DMDIV non marqués CE, soit innovants par rapport aux technologies existantes, soit n'appartenant pas à une catégorie connue de DM ou DMDIV, et les DM ou DMDIV considérés comme atypiques ou ayant des particularités en terme de développement préclinique dont les essais cliniques sont définis comme « à risque » par le promoteur [44].

II.6.3.3.1.2. Modification de l'essai

Si le promoteur décide de modifier son essai clinique, il devra notifier l'ANSM d'une telle modification. S'il s'agit d'une modification substantielle, elle devra être soumise à l'ANSM :

- soit pour autorisation [modification substantielle pour autorisation (MSA)], lorsque la modification porte sur des aspects relevant de la compétence de l'ANSM ;

- soit pour information [modification substantielle pour information (MSI)] : ou lorsque la modification concerne des éléments du dossier initialement soumis à l'ANSM mais qui, en règle générale, ne requièrent pas d'évaluation de la part de celle-ci (exemple : modification des coordonnées du demandeur).

L'ANSM peut toutefois exiger que de telles modifications lui soient soumises pour autorisation et non pour information ; ou lorsque la modification porte sur des aspects relevant de la compétence unique du CPP. Le promoteur informe alors l'ANSM des modifications substantielles apportées dès que la décision du CPP est acquise. Les modifications non substantielles (MNS) ne doivent pas être soumises à l'ANSM (ni pour autorisation, ni pour information). Elles doivent néanmoins être documentées par le promoteur et être tenues à la disposition de l'ANSM, à sa demande.

Les modifications apportées par le promoteur au projet de recherche suite aux demandes formulées par l'ANSM ou par le CPP ne doivent pas être considérées comme des modifications substantielles. [45]

II.6.3.3.1.3. Vigilance dans les essais cliniques

L'ANSM a publié dans son avis aux promoteurs de juillet 2013 les modalités de déclarations relatives à la vigilance des recherches biomédicales s'appliquant à tous les essais cliniques interventionnels portant sur des DM ou DMDIV menés en France. L'article R1123-39 du code de la santé publique donne les définitions des différentes catégories d'évènements pouvant survenir durant une étude de recherche clinique [46].

- Événement indésirable : 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 : tout événement indésirable dû à la recherche

Il faut d'abord faire la différence entre un événement et un effet indésirable. L'effet indésirable est relié au produit sur lequel porte l'étude.

- **Effet indésirable d'un DM ou d'un DMDIV** : toute réaction nocive et non désirée à un dispositif médical 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 dispositif médical ou tout effet lié à une défaillance ou une altération d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro* et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche.

- **Evénement ou effet indésirable grave** : tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

- **Effet indésirable inattendu** : tout effet indésirable du DM ou DMDIV dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans la notice d'instruction ou la notice d'utilisation lorsqu'il fait l'objet d'un marquage CE, et dans le protocole ou la brochure pour l'investigateur lorsqu'il ne fait pas l'objet d'un tel marquage.

- Rôles de l'investigateur et du promoteur

Durant l'étude clinique, **l'investigateur** se doit de notifier au promoteur les événements indésirables et/ou les résultats d'analyses anormaux définis dans le protocole comme étant déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes prenant part à l'étude. Et ce conformément aux modalités et délais précisés dans le protocole. Les événements indésirables graves sont notifiés sans

délai au promoteur et communiqués accompagnés d'informations complémentaires par l'investigateur.

De son côté, **le promoteur** est responsable de l'évaluation continue de la sécurité du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche. Il notifie rapidement à tous les investigateurs concernés, au CPP et à l'ANSM, toute donnée qui pourrait affecter la sécurité des participants, avoir un impact sur la conduite de l'essai ou modifier l'AEC délivrée par l'autorité compétente pour la conduite de l'essai.

- Recueil et évaluation des événements indésirables

La gestion des cas comporte l'évaluation des données, l'identification des cas individuels nécessitant une prise en charge, la détection et la gestion des alertes et tout autre élément issu des données agrégées. Pour chaque événement indésirable l'investigateur et le promoteur évaluent:

- sa gravité
- le lien de causalité avec le DM ou le DMDIV
- son caractère attendu ou non

- Modalités de déclaration

Les délais de déclaration dépendent du type d'événement indésirable. Afin d'orienter les promoteurs dans le processus de déclaration, l'ANSM a publié un tableau récapitulatif listant quels sont les différents EI, quand les déclarer, et à qui les déclarer [47].

Le promoteur doit déclarer immédiatement à l'ANSM toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (EIGI), tout événement indésirable grave

susceptible d'être lié à la procédure de mise en œuvre du dispositif faisant l'objet de la recherche, ainsi que toute donnée de sécurité ou tout fait nouveau qui pourrait modifier significativement l'évaluation du rapport des bénéfices et des risques d'un dispositif faisant l'objet de la recherche, ou de l'essai ou qui pourrait conduire à envisager des modifications concernant l'utilisation du DM ou DMDIV faisant l'objet de la recherche ou la conduite de l'essai.

Tableau IV : Tableau récapitulatif des données de sécurité à déclarer à l'ANSM et au CPP

Nature des données de sécurité à déclarer	À qui et quand (le délai indiqué est compté à partir du moment où le promoteur a connaissance des éléments indispensables à la déclaration)	Sous quelle forme pour l'ANSM
Suspicion d'EIGI* Evènements graves liés à la procédure survenus en France	ANSM + CPP : - Si décès ou menace vitale : 7 jours maximum et informations complémentaires sous 8 jours - Autres EIGI : 15 jours maximum et informations complémentaires sous 15 jours	Formulaires disponibles sur le site de l'ANSM
Suspicion d'EIGI* Evènements graves liés à la procédure survenus hors de France	ANSM : idem ci-dessus CPP : tous les semestres	Formulaires disponibles sur le site de l'ANSM Rapport semestriel, avec copie à l'ANSM
Faits nouveaux	ANSM + CPP : 15 jours maximum et informations complémentaires sous 15 jours	Format libre
Mesures urgentes de sécurité : s'il s'agit d'un arrêt anticipé de la recherche	ANSM + CPP : Dans les 15 jours suivant l'arrêt anticipé de la recherche	Formulaire de déclaration de fin de recherche disponible sur le site de l'ANSM.
Mesures urgentes de sécurité : s'il s'agit d'une modification substantielle mise en œuvre en urgence	ANSM + CPP : Dans les 15 jours suivant la modification	Formulaires de demande d'autorisation de modification substantielle disponibles sur le site de l'ANSM. (Demande d'avis au CPP nécessaire)

Le formulaire de déclaration initiale à compléter par le déclarant est mis à disposition par l'ANSM sur son site internet (voir annexe V) et contient une rubrique identifiant le patient, une description du dispositif utilisé, des informations sur la suspicion d'effet ou d'événement indésirable grave ainsi qu'une rubrique sur la relation possible de causalité [48].

Outre les déclarations décrites plus ou moins immédiates décrites précédemment, les promoteurs d'essai clinique établissent une fois par an et pendant toute la durée de la recherche biomédicale un rapport de sécurité relatif à l'essai clinique concerné. Ce rapport annuel de sécurité (RAS) est adressé à l'ANSM ainsi qu'au CPP. Il comprend 3 parties :

- Partie 1 : Analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche,
 - Partie 2 : Liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves (incluant les EIGI) et la liste des événements indésirables graves pouvant être liés à la procédure de mise en œuvre d'un dispositif médical survenus dans l'essai concerné en France et à l'étranger, pendant la période couverte par le rapport,
 - Partie 3 : Tableaux de synthèse de tous les effets indésirables graves survenus dans l'essai concerné.
- Phase pilote de déclaration des Evénements Indésirables Graves (EIG)

Concernant la déclaration des événements indésirables graves, l'ANSM encourage les promoteurs (industriels et institutionnels) à participer à sa phase pilote de déclaration des EIG. Cette phase est transitoire et mise en place par l'ANSM en l'attente de la transposition en droit français la directive 2007/47/CE

qui mentionne que « *tous les événements indésirables graves doivent être intégralement enregistrés et communiqués immédiatement à l'ensemble des autorités compétentes des Etats membres dans lesquels sont réalisées les investigations cliniques* ». Ainsi, chaque pays de l'Union Européenne doit mettre en place une procédure permettant de déclarer les événements indésirables graves en utilisant un support partagé par l'ensemble des pays européens. Ce support sous la forme d'un tableau (annexe VI) a été établi à l'échelon européen par un groupe de travail auprès de la Commission européenne [49].

L'ANSM a adapté ce tableau en version française pour les essais ne se déroulant qu'en France et il est aussi disponible en version anglaise sur son site internet.

L'application de cette directive bouleverse la procédure en termes de vigilance appliquée en France qui consiste à ne déclarer que les événements graves liés au dispositif ou à la procédure et les événements graves inattendus. La phase pilote concerne la déclaration de tout événement ou effet indésirable grave mais ne concerne pas la déclaration de faits nouveaux et les données relatives aux essais non interventionnels et aux recherches de soins courants.

II.6.3.3.1.4. Fin et résultats de l'essai

La fin de l'essai doit être déclarée à l'ANSM. Elle correspond à la date de la dernière visite du dernier patient qui se prête à l'essai. Toute autre définition de la fin d'essai attribuée par le promoteur doit être précisée dans le protocole de l'essai. Le promoteur envoie ainsi un dossier de déclaration de fin d'essai qui comporte entre autres le « Formulaire de déclaration de fin d'essai » disponible

sur le site internet de l'ANSM. Enfin, le promoteur établit un rapport final de la recherche ainsi qu'un résumé de ce rapport final et l'adresse à l'ANSM.

Les plans et modèles de ces documents sont disponibles sur le site internet de l'ANSM.

III. LA REACTOVIGILANCE

III.1 GENERALITES SUR LES VIGILANCES SANITAIRE

Depuis la loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) assure la mise en œuvre des systèmes de vigilance relatifs aux produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et produits à visée cosmétique ou d'hygiène corporelle.

Toutes les vigilances ont une finalité commune : assurer une veille sanitaire en exerçant notamment une surveillance des incidents et effets indésirables survenus dans le cadre de l'utilisation des produits de santé.

Tous les risques ne peuvent être mis en évidence par les essais ou les études cliniques menées avant la mise sur le marché. Seule la surveillance des produits de santé après leur commercialisation, lorsqu'ils sont utilisés par un grand nombre de personnes, permet d'assurer leur sécurité d'emploi. (AFSSAPS).

Un système de vigilance consiste à collecter, enregistrer, analyser, évaluer et mener des investigations sur les incidents ou les effets indésirables liés à l'utilisation d'un produit après sa commercialisation dans le but qu'ils ne se

reproduisent plus .La prise d'action préventives et / ou correctives permet de prévenir les risques.

Les vigilances sanitaires sont dites réglementées et disposent de procédures de surveillance des risques attribués aux biens médicaux qui sont les médicaments, le sang et les matériaux.

Ces systèmes institutionnels de vigilance ne couvrent d'ailleurs qu'une très faible part des risques iatrogènes enregistrés (5 % des sinistres corporels déclarés à la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles en France) [50].

Elles ont en commun :

- Leur finalité qui est la réduction du risque thérapeutique par la surveillance, le signalement, l'enregistrement, le traitement et l'investigation des événements indésirables, des incidents ou des risques d'incidents graves liés à l'utilisation de produits, biens et matériels à visée thérapeutique.

Cette finalité vise aussi la traçabilité des produits et des biens et englobe aussi la réponse aux alertes sanitaires.

- L'organisation au niveau national : Lorsqu'elle existe, permet le renforcement de la veille sanitaire et le contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Cette organisation doit se faire autour d'une autorité sanitaire compétente et d'agir comme une institution indépendante investie de pouvoirs et composée d'experts et de chargés de missions, pilotant l'ensemble des vigilances sanitaires.

- Les principes communs d'action qui en découlent sont : ***La surveillance ; La diffusion de l'information*** par le signalement d'un événement, d'un incident ou d'une conduite, et ***le retour d'expérience*** par la mise en œuvre d'actions correctives, préventives et par l'évaluation des organisations, des procédures et des pratiques professionnelles connues sous le nom de « l'opportunité de l'information pour l'action ».

Ces principes communs d'actions doivent s'intégrer dans la culture d'amélioration des vigilances dans l'établissement de soins et doivent respecter son mode de fonctionnement sans pour autant soulever de crise interne, ni de sentiment de rejet de la part du personnel tant médical que non médical, qui est par ailleurs dans l'obligation de bien connaître le fonctionnement des procédures de vigilance.

Ces principes communs d'action n'ont de sens que si les structures de vigilance au sein d'un établissement de soins sont en place, qu'elles sont conformes et qu'elles fonctionnent. Ces établissements doivent formaliser l'ensemble de leurs procédures, en se fondant sur une démarche participative, transversale et décloisonnée, capable d'assurer la pérennité du système des vigilances sanitaires.

Les vigilances sanitaires ont été progressivement mises en place durant les trente dernières années, après la survenue de drames médicaux médiatisés. Ainsi, la ***pharmacovigilance*** s'est développée sur l'initiative de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) après l'affaire de la thalidomide. ***L'hémovigilance***, elle fut créée, en France après la tragédie du sang contaminé. Les problèmes

posés par certaines valves cardiaques et prothèses mammaires ne sont pas étrangers à la naissance, au plan européen, de la *matériorvigilance*.

Depuis la transition de l’Afssaps à l’ANSM en 2012, c’est l’Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) qui prend en charge ces huit vigilances, toutes définies dans le Code de santé publique (CSP).

III.1.1 Les vigilances de « première génération » :

Du fait de leurs anciennetés et du contexte lié à leurs apparitions, l’hémovigilance, la pharmacovigilance et la matériorvigilance constituent le fleuron du système de vigilances sanitaires et ont bénéficié d’une large communication et sont bien ancrées dans les hôpitaux et pratiques des professionnels de santé.

III.1.1.1 L’hémovigilance ;

III.1.1.2 La pharmacovigilance ;

III.1.1.3 La matériorvigilance ;

III.1.2 Les vigilances de « seconde génération » :

III.1.2.1 La réactovigilance ;

III.1.2.2 La biovigilance ;

III.1.2.3 L’infectiovigilance ;

III.1.2.4 Les vigilances des produits de tatouage.

III.2 GENERALITES SUR LA REACTOVIGILANCE EN FRANCE

La Directive DMDIV décrit dans l'article 11 la procédure de vigilance à mettre en place et à appliquer par les Etats membres ainsi que les types d'incidents devront faire l'objet d'un enregistrement et d'une évaluation centralisée. En France, c'est l'ANSM qui est responsable de la réactovigilance.

III.2.1 Définition

Définie par Le CSP (article R.5222-1), La réactovigilance est la vigilance des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) qui a pour objet la surveillance des incidents et des risques d'incidents susceptibles d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes. Comme les autres vigilances mises en œuvre par l'ANSM, elle s'exerce sur les produits de santé après leur mise sur le marché pour permettre aux autorités compétentes de prendre les mesures nécessaires pour protéger la santé publique [51].

La réactovigilance s'applique à « des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, c'est-à-dire aux produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, à leurs composants et accessoires, ainsi qu'aux récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés *in vitro*, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels » (CSP article L.5221-1).

III.2.2 Organisation Française du système de réactovigilance

L'organisation du système de réactovigilance français est établie à l'article R5222-3 du code de la santé publique. On retrouve parmi ses acteurs :

- à l'échelle nationale : l'ANSM (directeur général),
- à l'échelle locale : l'Etablissement Français du Sang (EFS), les établissements de santé et tous les professionnels de santé utilisateurs de DMDIV ainsi que les industriels (fabricants, mandataires, importateurs et distributeurs).

L'article R.5222-10 du code de la santé public impose à tout établissement de santé et établissement de transfusion sanguine de désigner un correspondant local de réactovigilance, qui est pharmacien ou médecin doté d'une expérience en matière de dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, et le déclare à l'ANSM qui tient une liste de tous les correspondants locaux de réactovigilance.

Depuis la transition de l'Afssaps à l'ANSM en 2012, l'organisation interne de l'agence a été revue. Elle repose désormais sur le décloisonnement et les fortes interactions entre les directions « produits » (huit, dont la Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques) et les directions « métiers » (cinq, dont la Direction de la surveillance).

L'annexe VII présente la nouvelle organisation de l'ANSM.

Organisation interne de la réactovigilance selon la réglementation française

❖ Au sein de la Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM)

La Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux (DEDIM) comprend trois départements :

- le Département de surveillance du marché (DSM) ;
- le Département de l'évaluation externe de la qualité (DEEQ) ;
- le Département des vigilances (DVI).

Ce dernier est constitué de trois unités opérationnelles :

- l'Unité de gestion des signalements (UGSV),
- l'Unité de réactovigilance (URV),
- l'Unité de matériovigilance (UMVEQ/UMVIC).

Ces trois unités au sein du DVI, tout comme les trois départements, travaillent en collaboration. Quatre personnes, ayant une compétence en biologie, s'occupent chacune d'un domaine au sein de l'URV (biochimie, hématologie, récipients pour échantillons...). Les interlocuteurs de l'URV sont, au niveau local :

- l'EFS (Établissement français du sang) ;
- les fabricants, mandataires, distributeurs et importateurs de DMDIV ;
- les correspondants locaux de réactovigilance (ou CLRV) et enfin
- les professionnels de santé.

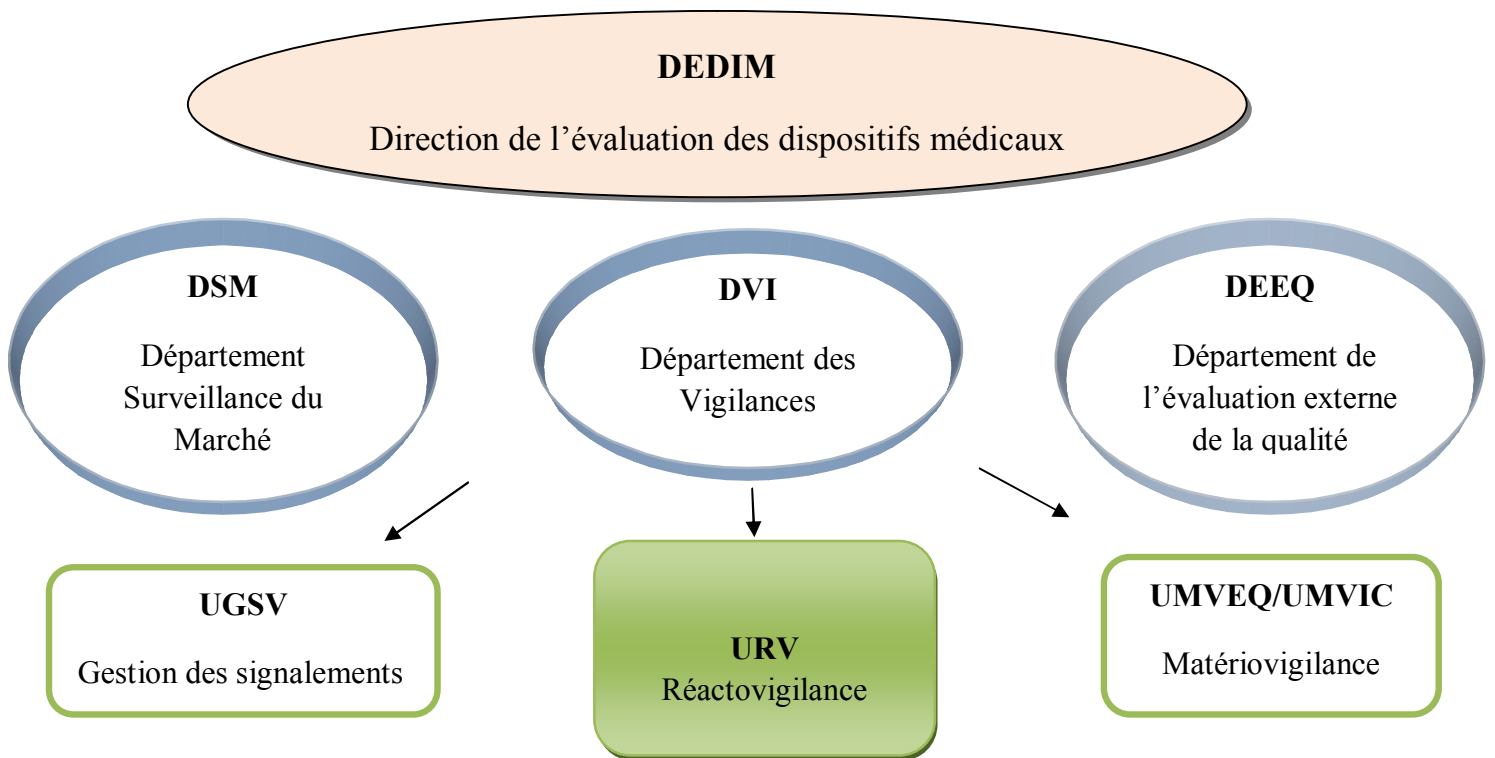


Figure 14 : Place de la réactovigilance dans l'organisation interne de la DEDIM [52]

III.2.3 Etapes et fonctionnement d'un système de réactovigilance en France

La réactovigilance est une obligation réglementaire sous la responsabilité d'un biologiste médical exerçant dans un Laboratoire de Biologie médicale (LBM) public ou privé ;

- Elle est requise quelle que soit la personne impliquée dans l'incident, du manipulateur du DMDIV au patient ;
- Elle s'applique à l'ensemble du matériel destiné à obtenir un résultat d'analyse dans un LBM :

- réactifs, calibrants, contrôles ;
- automates et logiciels, appareils manuels de diagnostic *in vitro* ;
- récipients pour échantillon (tubes, flacons de recueil...) ;
- accessoires (pipettes, embouts...).

- La réactovigilance s'applique aussi bien aux dispositifs à finalité non strictement médicale pour la réalisation d'examens de biologie médicale, qu'aux systèmes de gestion des laboratoires utilisés pour la réalisation, la validation, l'interprétation et la communication appropriée des examens;

- Elle est mise en œuvre dans les services cliniques utilisateurs du même type de produits : récipients, analyseurs délocalisés, dispositifs de diagnostic *in vitro* ;

- Elle s'applique également avant la mise en œuvre de l'analyse ou pendant l'utilisation du DMDIV, avant la validation biologique ou après validation et diffusion du résultat.

Les étapes du système de réactovigilance reposent sur :

- le signalement et la déclaration de toute défaillance ou altération des caractéristiques ou des performances d'un DMDIV ou d'une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner, directement ou indirectement, des effets néfastes pour la santé des personnes ;

- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de protection de la santé des personnes ;

- la réalisation de toutes études ou travaux concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation des DMDIV ;

- la réalisation et le suivi des actions correctives [51].

La centralisation de ces informations permet aux instances en charge de mettre en œuvre les différentes étapes du système de réactovigilance.

Ses principales missions sont atteintes grâce à une mise en place d'une expertise interne et le cas échéant, d'une expertise externe en faisant appel à des experts indépendants. La complémentarité entre ces deux types de ressources est gage de qualité et de fiabilité pour les processus d'évaluation, en particulier grâce à l'expérience des professionnels de santé qui sont en contact direct avec l'innovation thérapeutique et en prise directe avec les cliniciens et les patients. La crédibilité de cette expertise repose ainsi sur la compétence des personnes qui y participent et sur la bonne organisation des phases individuelles et collégiales de l'évaluation. Elle suppose la transparence des procédures d'évaluation et des règles de gestion des conflits d'intérêts des experts [53].

III.2.4 Signalement et traitement du signalement

III.2.4.1 Qui doit signaler un incident à l'ANSM

Ceux qui doivent déclarer sont :

- Les correspondants locaux de réactovigilance : les professionnels de santé signalent au correspondant local qui rédige la déclaration conjointement avec eux ; il est chargé de la transmettre à l'ANSM. En cas d'urgence la déclaration est adressée directement par le professionnel de santé à l'ANSM.

- Les professionnels de santé utilisateurs d'un DMDIV doivent déclarer tout incident lors de l'utilisation d'un DMDIV, au sein ou à l'extérieur d'un laboratoire d'analyses. Cela peut être le cas par exemple pour des tubes, pots

ECBU, bandelettes... dans un cabinet médical, un centre de planification, une pharmacie, etc.

- Les industriels (fabricants, mandataires, distributeurs, importateurs) doivent signaler un incident, en France ou à l'étranger, dès lors que celui-ci a entraîné des mesures spécifiques. déclarent directement à l'ANSM ou par le biais, le cas échéant, de leurs correspondants locaux.

Les professionnels de santé non utilisateurs n'ont pas l'obligation de signaler. Ils peuvent néanmoins le faire. Leurs signalements sont pris en compte.

Ce qui doit être déclaré sans délai :

- tout incident ou risque d'incident : il peut s'agir d'un effet indirect pour le patient, par l'intermédiaire des conséquences cliniques d'un résultat d'analyse erroné ou d'un effet direct sur l'utilisateur d'un dispositif dangereux,
- tout rappel de DMDIV.

Le système de signalement de la réactovigilance se base sur 3 importants outils qui sont :

- La fiche de déclaration,
- La liste de diffusion,
- La boîte aux lettres DEDIM.

Tableau V : l'utilisation de la fiche de signalement, la liste de diffusion et la boîte aux lettres DEDIM

Quoi ?	A quoi ça sert ?	Comment s'en servir ?
Fiche de déclaration	Signaler un incident ou un risque d'incident	1-Version électronique à télécharger 2-Joindre la notice d'utilisation 3-Envoyer un double de la déclaration au fabricant
Liste de diffusion	Etre informé en temps réel Indispensable au CLRV	Inscription en ligne sur le site de l'ANSM
Boîte aux lettres DEDIM	Pour toute question spécifique ou générale concernant la RV	Adresse e-mail : reactovigilance@ansm.sante.fr

L'Annexe VIII présente le formulaire de déclaration d'incident ou risque d'incident de réactovigilance. Il existe aussi un formulaire pour les déclarations faites par les industriels. Ces formulaires sont disponibles sur le site de l'ANSM. De plus, tout document utile à l'évaluation de l'incident doit être joint.

Les signalements se font par courrier, courriel ou fax, et doivent être transmis à l'ANSM à la Direction de la surveillance. Ils sont ensuite transférés au pôle en charge de la réactovigilance. Les signalements sont traités en collaboration avec la Direction des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques. Aussi, une copie du signalement doit être adressée au fabricant du dispositif.

III.2.4.2 Que devient le signalement

III.2.4.2.1 Pré-évaluation des signalements

L'URV réceptionne le signalement et le pré-évalue. Il est enregistré par l'UGSV avec envoi d'un accusé réception au déclarant sous 24 heures. Si le

signalement ne rentre pas dans le cadre de la réactovigilance, le déclarant reçoit un accusé de réception de non-réactovigilance motivé, dans un délai de 15 jours.

Tableau VI : pré évaluation / enregistrement

Quoi	Qui	Quand
Réception incident mail/ courrier	URV	J0
Pré évaluation	URV	J0/J1
Enregistrement	UGSV	J0/J1
Envoi d'un Accusé de réception (AR) au déclarant : AR type, AR non réactovigilance	UGSV URV	J0 /J1 J < 15

III.2.4.2.2 Tri des incidents

Le tri des incidents se fait par combinaison des critères de gravité (G) et de détectabilité (D) décrits dans les tableaux IV a et IV b. Le critère de fréquence n'est pas utilisé d'emblée.

Tableau VII a : tri des incidents

GRAVITE		DETECTABILITE	
G3	pas de conséquence clinique grave	D3	mis en évidence avant l'utilisation ou la validation
G10	traitement / prise en charge inadaptés	D10	aléatoire, moyen de détection mis en défaut
G15	séquelles irréversibles, malformations congénitales, perte de chance, décès	D15	impossible avant de rendre un résultat

Tableau VII b : tri des incidents

	G3	G10	G15
D3	Non évalué	Non évalué	Non évalué
D10	Mineur	Majeur	Critique
D15	Majeur	Majeur	Critique

III.2.4.2.3 Évaluation des incidents

Selon les cas, l'évaluation, qui fait appel à la Commission nationale des DMDIV, à des experts et aux fabricants, peut aller de la simple étude de dérives par suivi statistique à la décision de retrait avec ré-appel des patients.

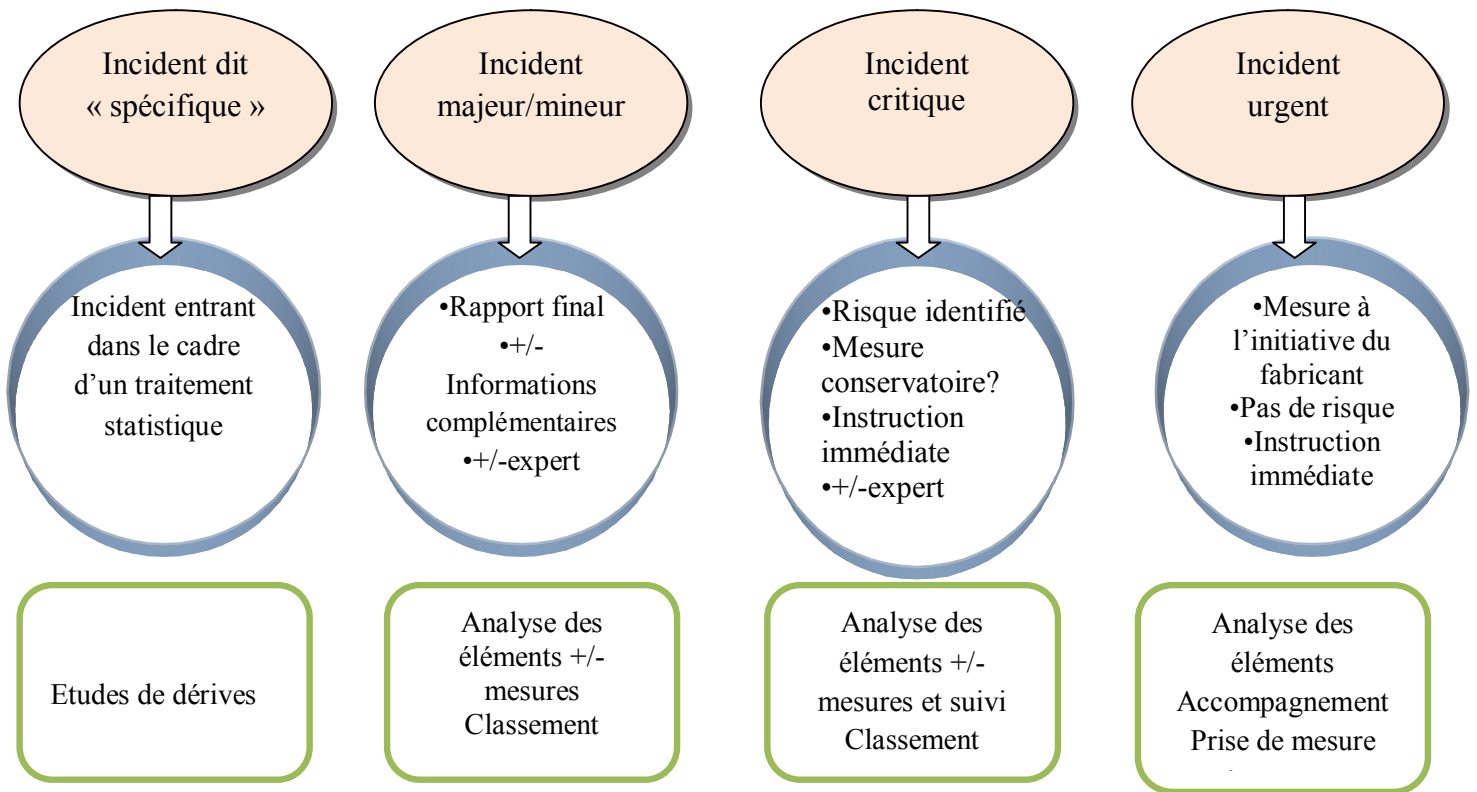


Figure 15 : Évaluation des incidents

III.2.4.3 Retour d'information

- Par courrier

Pour les incidents ayant conduit à une mesure, le fabricant envoie un courrier d'alerte aux chefs d'établissements pour transmission au CLRV, et aux laboratoires s'ils sont concernés.

Tous les incidents font l'objet d'un courrier de classement motivé au déclarant et au fournisseur.

- Par internet

Il existe une rubrique "Alerte" avec des courriers d'information, de recommandations ou de retrait. Ils sont mis en ligne 48 heures après l'envoi du courrier par le fabricant. Il est également possible de s'abonner à la lettre de diffusion permettant de recevoir les alertes et informations par courriel. Cet abonnement n'est pas obligatoire mais peut être très utile dans la veille en matière de réactovigilance. Cette liste ne comportera, à terme, que les informations sur les DMDIV.

- Par téléphone

Il existe un système d'alerte d'urgence qui vient directement de l'ANSM (et non des fournisseurs) qui envoie un message sur numéro d'alerte des établissements de soins (numéro de garde, weekend...).

L'efficacité de ce système est ensuite fonction de l'organisation intra-établissement de soins, pour répercuter ensuite l'information vers les bonnes personnes.

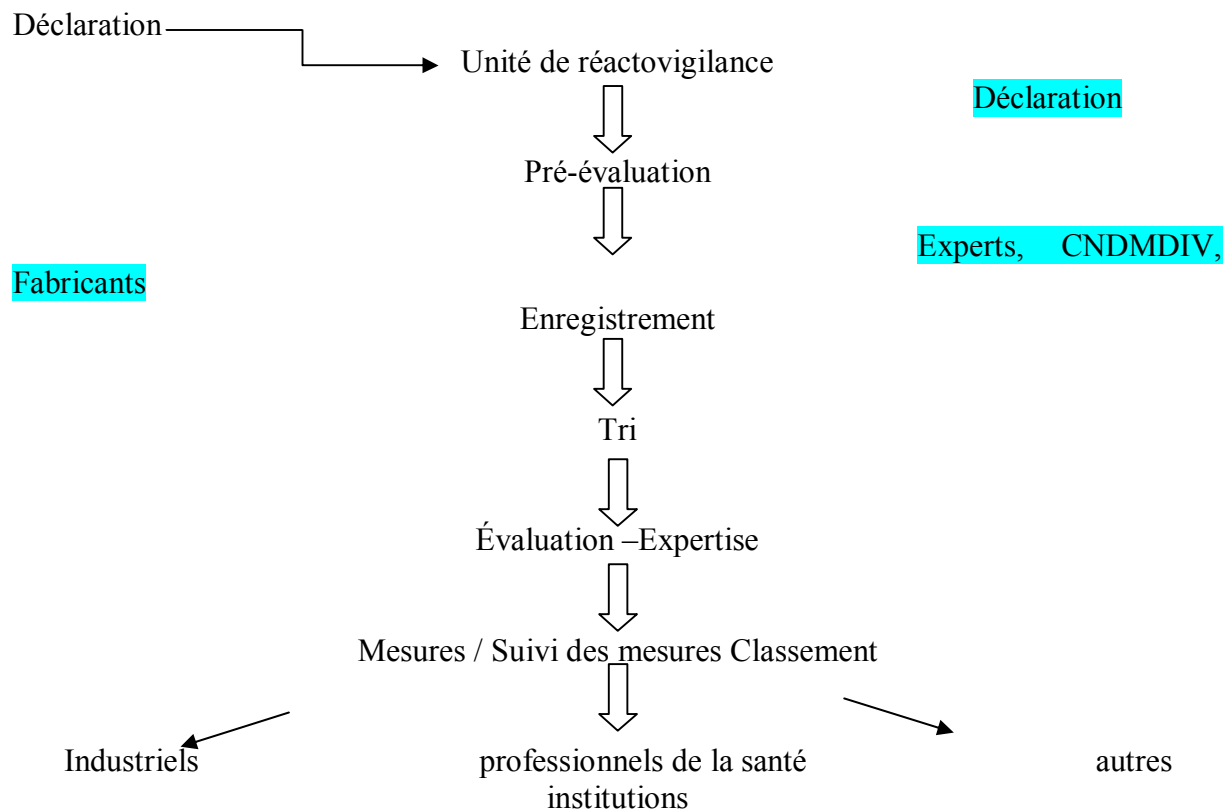


Figure 16 : Chemin d’une déclaration de réactovigilance

III.2.4.4 Qu’est ce que cela change ?

Tout les acteurs du secteur des DMDIV s’engagent à respecter un certain nombre d’exigence de conception, fabrication, contrôle, utilisation, information (via la notice notamment), tout ceci afin de ne pas compromettre, directement ou indirectement, la sécurité et la santé des utilisateurs tout autant que l’état clinique et la sécurité des patients.

III.2.5 Actions de l'ANSM

Le rôle de l'ANSM est multiple. Elle est un carrefour entre les institutions européennes et mondiales, les fabricants, les mandataires et les fournisseurs, les professionnels de santé et les patients. C'est le gardien de la qualité de l'ensemble des produits de santé mis sur le marché en France. Elle est responsable de l'organisation de la réactovigilance décrite dans la loi (CSP article R.5222-2).

La centralisation des informations relatives aux signalements d'incidents au niveau national permet à l'ANSM d'avoir une vision globale des problématiques plus générales.

Après réception, les déclarations sont enregistrées, évaluées et exploitées. L'ANSM met aussi en place une expertise interne et le cas échéant, une expertise externe en faisant appel à des experts indépendants. La complémentarité entre ces deux types de ressources permet d'assurer la qualité, la fiabilité et la transparence des processus d'évaluation.

Les DMDIV impliqués dans les signalements peuvent faire l'objet d'études, enquêtes ou travaux, coordonnés et réalisés par l'ANSM, concernant leur qualité et/ou leur sécurité d'utilisation.

L'ANSM instaure des actions correctives décidées par le directeur général de l'agence et assure leur suivi. Dans un premier temps, l'ANSM met en place des mesures d'information et de transparence. En concertation avec les fabricants, des courriers d'information/recommandation et/ou de retrait, validés par l'ANSM sont adressés aux correspondants locaux de réactovigilance, aux responsables de laboratoire et aux directeurs d'établissement pour transmission aux utilisateurs.

Le cas échéant, elle décide de mesures de police sanitaire :

- suspension de la fabrication, l'importation, la mise sur le marché ou l'utilisation d'un dispositif en cas de danger pour la santé humaine
- interdiction de ces activités en cas de danger grave pour la santé humaine
- mise en application des conditions particulières ou de restriction d'utilisation des dispositifs

III.2.6 Exemple de cas de réactovigilance

Décision du 31 juillet 2015 portant suspension de fabrication, de mise sur le marché, de distribution, d'exportation et d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dénommés : « CYTO 2C » et « STICKEUR » fabriqués par la société Laboratoire Philippe DAVIOUD ainsi que retrait de ces produits

- Considérant qu'en application des articles R. 5221-6 et R. 5221-22 du CSP, la procédure d'évaluation de conformité de ces DMDIV se déroule sous la seule responsabilité du fabricant, lequel doit suivre, pour ce type de dispositifs, la procédure d'évaluation CE de conformité telle que mentionnée à l'article R. 5221-24 du CSP ;
- Considérant qu'en application des articles L. 5221-2 et R. 5221-15 du CSP et de l'article 2 de l'arrêté du 9 novembre 2004 précisant les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles de santé et de sécurité applicables aux DMDIV susvisés, il incombe notamment au fabricant, d'une part, de ne mettre sur le marché que des produits conformes aux exigences essentielles qui leur

sont applicables concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers, d'autre part, de définir les indications desdits produits et de fixer les performances qu'ils doivent atteindre;

- Considérant que l'article R. 5221-24 du CSP et l'article 2 de l'arrêté du 9 novembre 2004 suscité relatif aux procédures d'évaluation de la conformité des DMDIV, prévoient notamment que le fabricant établit, pour chaque DMDIV, une documentation technique permettant d'évaluer la conformité du DMDIV aux exigences essentielles;

- Considérant que les dispositifs précités sont destinés à des analyses en anatomie et cytologie pathologiques, en particulier à la réalisation de frottis du col de l'utérus en milieu liquide dont l'interprétation peut nécessiter des investigations complémentaires notamment dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus ; qu'en conséquence, la qualité des frottis réalisés est déterminante pour leur interprétation ;

Considérant que ni les éléments fournis en réponse à l'injonction, ni ceux fournis le 20 juillet 2015, ne permettent de démontrer la conformité des dispositifs aux exigences essentielles de santé et de sécurité et de garantir les performances revendiquées;

- Considérant en effet, que les éléments apportés par la société Laboratoire Philippe DAVIOUD concernant la documentation technique, révèlent que font notamment défaut les données de performances et de stabilité pour les dispositifs précités, les données de conception et de fabrication, ainsi que les résultats de l'analyse de risques;

- Considérant que ces éléments ne permettent d'attester ni des performances des dispositifs pour l'utilisation revendiquée, ni de la stabilité des dispositifs, ni de la stabilité des prélèvements dans le milieu de conservation telle que revendiquée;

- Considérant qu'ils ne permettent pas non plus d'attester que les DMDIV précités sont mis sur le marché accompagnés d'une notice d'utilisation permettant de garantir un usage du dispositif conforme à sa destination ;

Considérant ainsi que les DMDIV concernés ne sont pas conformes à l'article 3, 8, 1, 4 et 7 de l'arrêté précité relatif aux exigences essentielles ;

- Considérant en outre, que l'article L. 5222-3 du CSP impose notamment au fabricant de conserver toutes les informations nécessaires au rappel d'un DMDIV ; qu'à cet égard, d'une part, la preuve de la mise en œuvre d'une mesure de rappel n'a pas été fournie, d'autre part, aucun élément de nature à garantir le respect des dispositions relatives à la vigilance sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro n'a été apporté ;

- Considérant en conséquence que les DMDIV précités sont mis sur le marché par la société Laboratoire Philippe DAVIOUD sans que la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité ait été démontrée ; qu'il n'est pas possible, dès lors, de garantir les performances appropriées pour l'usage médical auquel ces dispositifs sont destinés ;

- Considérant, au vu de ce qui précède, que les DMDIV susmentionnés sont fabriqués, mis sur le marché, distribués, exportés et utilisés en infraction aux dispositions législatives et réglementaires qui leur sont applicables ; qu'ils sont susceptibles, en conséquence, de nuire à la sécurité des patients ; qu'il

convient donc d'en suspendre la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation jusqu'à leur mise en conformité et de procéder à leur retrait ;

La fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation des DMDIV marqués CE dénommés « CYTO 2C » et « STICKEUR », fabriqués par la société Laboratoire Philippe DAVIOUD, sont suspendues jusqu'à la mise en conformité des dispositifs avec la réglementation qui leur est applicable.

- La société Laboratoire Philippe DAVIOUD est tenue de procéder au retrait des DMDIV précités en tout lieu où ils se trouvent.

La société Laboratoire Philippe DAVIOUD est tenue de procéder à la diffusion de cette décision sans délai auprès de toutes les personnes physiques ou morales susceptibles de détenir les produits concernés par la présente décision [55].

IV REACTIF A USAGE DE DIV ET ETAT DE LA REACTOVIGILANCE AU MAROC

Actuellement la réglementation marocaine sur la réctovigilance ne concerne que le réactif du diagnostic in vitro :

IV.1 Réactif à usage de diagnostic in vitro

IV.1.1 Définitions [56]

On entend par :

- Réactif à usage de diagnostic in vitro, désigné ci-après par le terme « réactif » : toute substance chimique ou biologique, présentée en unité

individuelle ou en kit, spécialement préparée en vue de son utilisation in vitro, seule ou en combinaison dans les analyses biologiques d'échantillons provenant du corps humain aux fins de diagnostic y compris le dépistage et le suivi

- Kit : un ensemble d'instruments et de produits conditionnés à l'avance et destiné aux analyses biologiques citées ci-dessus ;
- Evaluation technique de la performance : l'examen portant sur l'efficacité et la sécurité de l'ensemble des caractéristiques physiques, chimiques et biologiques d'un réactif, en vue de son enregistrement éventuel ;
- Titulaire de l'enregistrement : tout établissement de fabrication ou d'importation des réactifs à usage de diagnostic in vitro, régulièrement déclaré à l'administration et au nom duquel l'enregistrement est effectué conformément aux dispositions des articles 2 et 6 de la loi 11-08;
- Administration : l'autorité gouvernementale chargée de la santé (article 25 loi 11-08).

IV.1.2 Sécurité du marché des Réactifs à usage de diagnostic in vitro

IV.1.2.1 Etablissements de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs : déclaration de conformité et dossier technique [57]

Tout établissement de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs doit faire l'objet, préalablement à l'exercice de son activité, d'une déclaration auprès de l'administration. L'annexe IX présente le formulaire de déclaration des établissements de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs à usage de diagnostic in vitro. Cette

déclaration doit être adressée à l'autorité gouvernementale chargée de la santé, par lettre recommandée avec accusé de réception ou déposée par le représentant légal de l'établissement, contre un récépissé, accompagnée d'un dossier technique descriptif de l'activité projetée des justificatifs du respect des règles de bonnes pratiques, comportant les informations se rapportant :

1. à l'établissement, à son organisation interne, ainsi qu'aux certifications qu'il détient au titre de ses activités ;
2. aux locaux destinés à l'exercice des activités de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs ;
3. aux personnels et matériels nécessaires à l'exercice des activités précitées ;
4. aux justificatifs du respect des bonnes pratiques desdites activités.

L'autorité gouvernementale chargée de la santé peut le cas échéant, procéder à la vérification de la conformité des informations déclarées par l'établissement, lors d'une visite des lieux destinés à l'exercice des activités de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs.

Toute modification affectant les informations contenues dans la déclaration initiale ou dans le dossier technique, doit faire l'objet, d'une déclaration immédiate auprès de l'autorité gouvernementale chargée de la santé par le titulaire de l'enregistrement. La cessation des activités de l'établissement doit également être déclarée à ladite autorité.

IV.1.2.2 Organismes d'évaluation technique de la performance analytique et diagnostic des réactifs

IV.1.2.2.1 Agrément des organismes d'évaluation technique de la performance analytique et diagnostic des réactifs [68]

La demande d'agrément en qualité d'organisme d'évaluation technique de la performance analytique et diagnostic des réactifs, doit être déposée auprès de l'autorité gouvernementale chargée de la santé, et signée par le responsable de l'organisme concerné et accompagnée d'un dossier technique constitué des documents comportant des informations se rapportant :

1. au statut juridique de l'organisme demandeur ;
2. aux locaux destinés à l'exercice des activités relatives à l'évaluation de la performance analytique et diagnostique des réactifs ;
3. aux personnels et matériels nécessaires à l'exercice des activités précitées ;
4. aux justificatifs du respect de bonnes pratiques d'évaluation de la performance analytique et diagnostique des réactifs ;
5. aux catégories de réactifs concernés par l'évaluation.

Toute demande d'agrément déposée donne lieu à une vérification préliminaire par la commission consultative des réactifs, dont l'objet est de s'assurer que l'ensemble des documents exigés existent dans le dossier accompagnant la demande d'agrément. Le résultat de cette vérification est porté sur une fiche de dépôt datée et cosignée par le fonctionnaire chargé de la

réception des demandes d'agrément et par le représentant légal de l'organisme demandeur d'agrément.

L'autorité gouvernementale chargée de la santé peut le cas échéant, procéder à la vérification de la conformité des locaux destinés à l'exercice des activités relatives à l'évaluation de la performance analytique et diagnostic des réactifs aux conditions requises, lors d'une visite effectuée par les fonctionnaires de la commission d'inspection.

En cas d'avis favorable de la commission consultative des réactifs, l'autorité gouvernementale chargée de la santé procède à la délivrance de l'agrément, dans un délai de 12 mois au maximum, à compter de la date de dépôt de la demande d'agrément :

- ❖ Cet agrément est valable pour une durée de trois ans, renouvelable sur demande de son titulaire dans les mêmes conditions et selon la même procédure de dépôt et d'instruction de la demande initiale.
- ❖ Le refus d'agrément doit être motivé et notifié au demandeur de l'agrément par lettre recommandée avec accusé de réception.

L'autorité gouvernementale chargée de la santé fixe la liste des organismes agréés par arrêté publié au « Bulletin officiel » et actualisé chaque fois qu'il est nécessaire.

IV.1.2.2.2 Opération d'évaluation technique de la performance des réactifs [59].

Tout établissement de fabrication ou d'importation des réactifs est responsable de l'évaluation technique de la performance des réactifs qu'il

fabrique ou importe, cette évaluation est assurée par les organismes publics ou privés d'analyses biologiques agréés à cet effet par l'administration.

L'agrément des organismes nationaux d'évaluation technique de la performance analytique et diagnostic des réactifs est accordé par l'administration, sur demande accompagnée d'un dossier technique, et éventuellement, suite à une visite des locaux destinés aux activités d'évaluation.

IV.1.2.3 Déclaration et enregistrement d'un réactif à usage de diagnostic in vitro [60]

Tout réactif destiné à être mis sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, doit faire l'objet d'un enregistrement auprès de l'administration, contre une copie de fiche de dépôt.

Cet enregistrement est accordé pour une durée déterminée de 5 ans, par voie réglementaire, sur demande, à tout établissement de fabrication ou d'importation des réactifs, régulièrement déclaré à l'administration.

La demande d'enregistrement doit indiquer :

- Le nom et l'adresse de l'établissement de fabrication ou d'importation des réactifs concernés ;
- La dénomination du réactif avec l'indication de sa destination « diagnostic in-vitro ».

Cette demande doit être signée par le responsable de l'établissement et accompagnée :

- D'un dossier constitué de documents permettant d'apprécier les performances dudit réactif et sa conformité aux exigences essentielles garantissant la sécurité et la fiabilité des analyses ainsi que la protection des utilisateurs et des tiers ;
- D'un échantillon du réactif destiné à l'évaluation en vue de l'enregistrement, si nécessaire.

La figure ci-dessous présente le formulaire de dépôt de dossier d'enregistrement des réactifs de diagnostic-in vitro:

Réf. : DE ER LR-1 Edition :05 Date d'application : 28/12/2015 Page : sur	ENREGISTREMENT Formulaire de dépôt de dossier d'enregistrement des réactifs de diagnostic in-vitro	Direction du Médicaments et de la Pharmacie	
<i>A REMPLIR PAR LE DEMANDEUR</i>			
NOM DU PRODUIT			
NOM DE LA SOCIETE IMPORTATRICE			
NOM DU FABRICANT OU DU COMMETTANT			
Nouveau produit (NP) <input type="checkbox"/> Actualisation (AC) <input type="checkbox"/> Renouveaulement quinquennale (RQ) <input type="checkbox"/>			
<i>PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION</i>			
Date et Numéro de dépôt			
PIECES EXIGEES	NP	AC	RQ
1. la demande (en quatre exemplaires)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. la quittance de paiement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. la situation juridique du produit dans le pays d'origine :			
• l'attestation du marquage CE délivrée par l'autorité compétente	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
• l'autorisation de mise en vente dans le pays d'origine donnée par un organisme étatique	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
• le certificat d'enregistrement délivré par le (FDA)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
4. le dossier technique du produit (facultatif)	<input type="checkbox"/>		
5. le bulletin d'analyse cacheté et signé	<input type="checkbox"/>		
6. un échantillon modèle vente ou l'emballage avec étiquetage	<input type="checkbox"/>		
7. la notice en français	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
8. la fiche signalétique (en 5 exemplaires)	<input type="checkbox"/>		
9. la copie d'attestation de déclaration de l'établissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. courrier officiel du fabricant justifiant le motif du changement (adresse ou de référence).		<input type="checkbox"/>	
11. Déclaration sur l'honneur du titulaire de l'enregistrement			<input type="checkbox"/>
12. Une copie du certificat d'enregistrement en vigueur		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Pour les tests rapides : A joindre au dossier les préqualifications OMS ou FDA, le cas échéant une étude comparative par rapport à une méthode de référence publiée dans un journal indexé.			
Ne sont pas concernés par cette disposition les tests rapide urinaire et les lecteurs de glycémie			
Cachet et signature de l'administration	Cachet et signature de la société/Laboratoire		

Figure 17: Formulaire de dépôt de dossier d'enregistrement des réactifs de diagnostic-in vitro

La fiche signalétique de l'annexe X accompagne le formulaire de dépôt de dossier d'enregistrement de chaque réactif, et fournit les renseignements nécessaires sur le réactif pour son enregistrement.

Pour tout réactif, le dossier déposé auprès de l'autorité gouvernementale chargée de la santé, doit comporter deux plis :

- Un pli administratif constitué des pièces suivantes :
 - Une copie de l'accusé de réception ou du récépissé de la déclaration de l'exercice des activités de fabrication ou d'importation des réactifs ;
 - L'attestation du marquage européen CE, ou l'autorisation de mise en vente ou l'attestation de vente libre dans le pays d'origine délivrée par un organisme étatique ;
 - Le certificat relatif aux bonnes pratiques de fabrication des réactifs délivré par l'autorité compétente dans le pays d'origine;

A ce pli administratif doit être jointe la quittance de paiement des droits d'enregistrement conformément à la réglementation en vigueur.

- Un pli technique constitué des documents précisant :
 - La nature du ou des composant(s) principaux du réactif, et le cas échéant la composition des solutions d'étalonnage ou de calibration nécessaires à son utilisation;
 - Le principe de la mesure et de la description de la ou des réaction(s) résultant de l'utilisation du réactif ;
 - L'étude bibliographique complète faite sur le réactif et les références bibliographiques récentes le concernant ;

- L'étude prouvant la stabilité, la spécificité, et le cas échéant le seuil chiffré de la sensibilité du réactif ;
- Les causes connues d'erreurs susceptibles d'entraîner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs ;
- Les valeurs de références connues, exprimées de préférence selon le système international ;
- Les précisions nécessaires à l'appréciation de la qualité et de la sécurité d'emploi du réactif ;
- Les conditions de conservation, justifiées par les résultats des études de stabilité ;
- Le bulletin d'analyses (type fabricant) relatif aux contrôles effectués sur chaque lot du réactif ;
- Le compte rendu des évaluations analytique et cliniques avec l'indication des protocoles suivis ;
- Le model de l'étiquetage définitif de tous les éléments du réactif et de l'emballage ;
- La notice d'utilisation comportant toute les informations nécessaire.

❖ L'étiquetage et la notice d'utilisation d'un réactif à usage de diagnostic in vitro [61] :

L'étiquetage de tout réactif soumis à l'enregistrement doit comporter les mentions suivantes :

1. La dénomination du réactif et sa référence ;
2. Le mode de conditionnement du réactif ;
3. L'indication « usage de diagnostic in vitro » accompagnée, le cas échéant, du ou des symbole(s) « danger » ;
4. Les conditions de conservation ;
5. La date limite d'utilisation ;
6. Le numéro du lot de fabrication ;
7. Le marquage CE si le réactif provient des pays de l'union européenne ;
8. Le nom et l'adresse du fabricant et le cas échéant de l'importateur.

La notice accompagnant tout réactif soumis à l'enregistrement doit comporter les informations suivantes :

1. La dénomination du réactif, avec l'indication de sa destination « diagnostic in vitro » ;
2. Le nom et l'adresse du fabricant ;
3. La nature du ou des composant(s) principaux du réactif, et le cas échéant la composition des solutions d'étalonnage ou de calibration nécessaires à son utilisation ;

4. Le principe de la mesure et la description de la ou des réaction (s) résultant de l'utilisation du réactif ;
5. Toute les précisions sur :
 - a) La sensibilité, la spécificité, et le cas échéant le seuil chiffré de sensibilité du réactif ;
 - b) Les causes connues d'erreurs susceptibles d'entraîner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs ;
 - c) Les valeurs de références connues, exprimées de préférences selon de système international.
6. Les conditions de conservation ;
7. Le mode d'emploi du réactif, les mises en garde, ainsi que les limites éventuelles d'utilisation et de diagnostic, et le cas échéant la nécessité de faire appel à des équipements particuliers ;
8. L'indication « usage de diagnostic in vitro » accompagnée, le cas échéant, du ou des symbole(s) « danger ».
 - Lorsque la demande d'enregistrement concerne un réactif qui contient des produits d'origine humaine, la notice doit indiquer, en sus des mentions visées dessus, sous la rubrique « précautions d'emploi », que ces produits ont subi un dépistage négatif, concernant les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 1 et 2, les anticorps contre le virus de l'Hépatite C (VHC) et l'antigène de surface de l'Hépatite B (Ag HBs), et que ce réactif doit être manipulé comme un produit potentiellement infectieux.

▪ Lorsque la demande d'enregistrement concerne un réactif qui contient des produits dangereux, toxique, mutagènes ou radioactifs ou des produits d'origine animale, la notice doit indiquer, en sus des mentions visées dessus, sous la rubrique « précautions d'emploi » les précautions d'emploi correspondantes, et le cas échéant la composition des solutions d'étalonnage ou de calibration nécessaires l'utilisation du réactif.

Si le dossier précité est complet, l'autorité gouvernementale chargée de la santé convoque la commission consultative des réactifs pour donner son avis sur la demande d'enregistrement, dans un délai de 12 mois au maximum, à compter de la date de dépôt de la demande d'enregistrement.

En cas d'avis favorable de la commission, l'autorité gouvernementale chargée de la santé procède à l'enregistrement du réactif, et délivre au demandeur d'enregistrement un certificat indiquant ce qui suit :

- Le nom et l'adresse de l'établissement de fabrication et/ou d'importation du réactif concerné ;
- La dénomination commerciale du réactif et sa référence ;
- La présentation du réactif en unité individuelle ou en kit ;
- Ses différents conditionnements, si la composition ne change pas ;
- Les accessoires correspondants et leurs références ;
- La durée de validité du réactif ;
- Le numéro et la date d'enregistrement.

Le refus d'enregistrement doit être motivé et notifié au demandeur d'enregistrement par lettre recommandée avec accusé de réception. L'enregistrement est valable pour une durée de cinq ans, renouvelable sur demande de son titulaire et toute modification affectant les éléments du dossier d'enregistrement d'un réactif mis sur le marché doit être notifiée par écrit et sans délai à l'administration par le titulaire de l'enregistrement.

ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé

Direction du Médicament
et de la Pharmacie

N°2016/



/ DMP/20/RL

المملكة المغربية
+ⵎⵖⵓⵎⵓⵔⵉ | ⵎⵓⵔⵓⵎⵓⵔⵉ
وزارة الصحة
+ⵎⵖⵓⵎⵓⵔⵉ | +ⵏⵓⵔⵓⵔⵉ
مديرية الأدوية والصيدلة
+ⵎⵖⵓⵎⵓⵔⵉ | ⵏⵓⵔⵓⵔⵉ ⵏ ⵏⵓⵔⵓⵔⵉ

**CERTIFICAT D'ENREGISTREMENT
DES REACTIFS A USAGE DE DIAGNOSTIC IN VITRO**

LE MINISTRE DE LA SANTE

Vu la loi n°11-08 du 07 chaoual 1431 (16 septembre 2010) relative à l'enregistrement des réactifs à usage de diagnostic in vitro ;
Vu le décret n°2.12.149 du 03 jourmada II 1433 (25 avril 2012) pris pour l'application de la loi n°11-08 ;
Vu l'arrêté conjoint de la Ministre de la Santé et du Ministre de l'économie et des Finances n°613-09 du 16 safar 1430 (12 février 2009) fixant les tarifs des services rendus par la Direction du Médicament et de la Pharmacie, notamment son article premier, point 8;
Vu l'avis de la Commission Consultative d'Enregistrement des Réactifs à usage de Diagnostic in vitro en date du **24/03/2016**;

DECIDE

ARTICLE PREMIER : L'enregistrement du réactif à usage de diagnostic in vitro ;

- **Nom du réactif à usage de diagnostic in vitro :** ;
- **Présentation :** ;
- **Numéros des références :** ;
- **Nom et adresse du commettant :** ;
- **Nom et adresse du fabricant :** ;
- **Nom et adresse de la société autorisée au Maroc :** ;

ARTICLE 2 :

- **Domaine d'utilisation du réactif à usage de diagnostic in vitro :** ;

ARTICLE 3 :

- **Durée de validité du réactif à usage de diagnostic in vitro :** mois;

ARTICLE 4 : Ce certificat d'enregistrement est valable jusqu'au / /

Rabat, le / /



Figure 18 : Certificat d'enregistrement des réactifs à usage de diagnostic in-vitro

IV.1.2.4 Réactovigilance

La réactovigilance au Maroc fera l'objet d'une description ultérieure.

IV.1.3 Inspection et Sanction

IV.1.3.1 Inspection [62].

Les opérations d'inspection des établissements de fabrication, d'importation, d'exportation, ou de distribution des réactifs ainsi que les visites effectuées en relation avec la déclaration de ces établissements , et pour l'obtention d'agrément des organismes nationaux d'évaluation technique de la performance analytique et diagnostic des réactifs doivent être effectuées par deux inspecteurs au moins, fonctionnaires de la commission consultative des réactifs désignés par l'autorité gouvernementale chargée de la santé. Ces inspections consistent à :

- vérifier le respect des dispositions de la loi 11-08 et des textes pris pour son application ;
- effectuer tous les prélèvements et les contrôles nécessaires sur les échantillons prélevés ;
- contrôler le respect des règles de bonnes pratiques (Article 5 loi 11-08)
- procéder aux enquêtes et inspections ordonnées par l'administration ;
- rechercher et constater les infractions relatives à la répression des fraudes en rapport avec les réactifs.

Les fonctionnaires de la commission consultative des réactifs sont également chargés d'effectuer la visite des locaux des organismes nationaux d'évaluation technique de la performance analytique et diagnostic des réactifs

aux fins d'agrément. Lorsqu'à la suite de l'inspection d'un des établissements mentionnés dessus, il est relevé une infraction ou une anomalie de nature à porter atteinte à la santé publique, le responsable dudit établissement est mis en demeure par l'administration de faire cesser les violations constatées dans un délai qu'elle fixe selon l'importance des corrections demandées. En cas d'expiration du délai prévu par l'administration, la mise en demeure reste sans effet, l'administration peut :

- Adresser le procès-verbal de constatation des infractions au procureur du Roi compétent aux fins d'engager les poursuites que justifient ces infractions ;

Le procès-verbal comporte les indications suivantes :

- La date et le lieu de sa rédaction ;
- Le nom, prénom, et qualité de l'inspecteur rédacteur ;
- La date, l'heure et le lieu de la constatation de l'infraction ou de la saisie ;
- Les déclarations de l'auteur ou des auteurs de l'acte constituant une infraction conformément à la loi précitée n° 11-08 ou aux textes pris pour son application ;
- La signature de l'inspecteur ayant participé à l'opération d'inspection avec indication de leur identité ;
- La signature du responsable de l'établissement inspecté. Si l'intéressé refuse de signer ou ne peut le faire, mention en est faite au procès établi par l'inspecteur.

En outre, les procès-verbaux de saisie doivent mentionner :

- La description des objets et/ou produits saisis, tout en indiquant leur nature et quantité ;
- Les motifs de la saisie ;
- Les mesures prises afin d'assurer le dépôt, la surveillance ou la conservation des objets et/ou produits saisis ;
- L'identification du gardien des objets et/ou produits saisis, le cas échéant sa signature ;
- La présence ou l'absence du ou des auteur(s) des actes lors de la vérification des objets et/ou produits saisis, ainsi que les remarques qu'ils pourraient avoir formulées.

Le procès-verbal de constatation des infractions est transmis par l'autorité gouvernementale chargée de la santé dans un délai de dix jours à compter de la date de sa rédaction, au procureur du Roi compétant aux fins d'engager les poursuites judiciaires que justifient ces infractions.

- Demander au président de la juridiction compétente d'ordonner la fermeture de l'établissement concerné dans l'attente du prononcé du jugement.

IV.1.3.2 Sanction [63]

Les établissements de fabrication, d'importation d'exportation ou de distribution des réactifs, existants avant la date de la publication de la loi 11-08 au « Bulletin officiel », disposaient d'un délai maximum de six mois à partir de la date d'entrée en vigueur des textes réglementaires pris pour son application, pour se conformer à ses dispositions :

- Est puni d'une amende de 10.000 à 50.000 dirhams tout responsable d'un établissement de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs, n'ayant pas procédé, préalablement, à l'exercice de ses activités, à une déclaration auprès de l'administration.
- Est puni d'une amende de 25.000 à 100.000 dirhams tout responsable d'un établissement de fabrication ou d'importation des réactifs, qui met sur le marché un réactif sans avoir procédé au préalable à son enregistrement.
- Toute infraction aux dispositions de l'article 4 de la loi 11-08, est punie d'une amende de 10.000 à 50.000 dirhams.
- Quiconque fait obstacle à l'exercice des missions d'inspection est passible d'une peine d'amende de 10.000 à 50.000 dirhams.
- Est puni d'une amende de 50.000 à 100.000 dirhams tout responsable d'un établissement de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution, n'ayant pas signalé à l'administration immédiatement, tout incident résultant de l'utilisation des réactifs ainsi que toute défaillance ou altération de la qualité desdits produits dont il a pris connaissance.
- Est puni d'une amende de 50.000 à 100.000 dirhams tout titulaire d'un enregistrement n'ayant pas fait cesser la distribution des réactifs dont le retrait définitif du marché a été décidé et n'ayant pas fait cesser la distribution des réactifs objet d'un retrait titre conservatoire.
- Est passible d'une amende de 50.000 à 100.000 dirhams tout organisme qui a commis une fraude portant sur les indications de l'évaluation technique des caractéristiques des réactifs relative à l'analyse et l'analyse et au diagnostic. Dans ce cas, l'administration procède au retrait de l'agrément dudit organisme.

- En cas de récidive des infractions dessus, les peines d'amendes sont portées au double. Est en cas de récidive, toute personne qui commet une infraction de qualification identique dans un délai de cinq ans qui suit la date à laquelle une première condamnation a acquis la force de la chose jugée.

- Toute infraction aux dispositions de la loi 11-08, autre que celles définies dessus, est assimilée aux infractions prévues par la loi n° 13-83 relative à la répression des fraudes sur les marchandises, notamment ses articles 4 et 5, et punie des peines édictées par la dite loi.

- En cas de condamnation pour infraction aux dispositions de la loi 11-08, le tribunal peut ordonner :

- La confiscation des substances et matériels utilisés, ou qui devaient servir à commettre l'infraction ou qui en résultent ;
- La confiscation des primes et autres intérêts dont l'auteur de l'infraction a été récompensé ou qui étaient destinés à sa récompense ;
- L'interdiction à la personne condamnée, d'exercer les activités de fabrication, d'importation ou de distribution des réactifs pour une durée allant de 5 à 10 ans.

- Les sanctions prévues par la loi 11-08 ne font pas obstacle à l'application de peines plus lourdes prévues par les lois en vigueur.

- La tentative des infractions prévues par la loi 11-08 est punie des mêmes sanctions prévues pour lesdites infractions.

- Des dispositions de l'article 55 du code pénal relatives au sursis dans l'exécution de la peine, ne s'appliquent pas aux sanctions prévues par la loi 11-08.

- Les infractions aux dispositions de la loi 11-08 et des textes pris pour son application, peuvent faire l'objet de conciliation, conformément aux modalités prévues à l'article 41 du code de procédure pénale, à l'exception des cas ayant des répercussions dangereuses sur la santé publique.

IV.2 Réactovigilance au Maroc

La réactovigilance est une obligation réglementaire au Maroc, mais elle est actuellement limitée aux réactifs de diagnostic in vitro. Son objectif est la surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un réactif après sa mise sur le marché (Article 1 de la loi 11-08). Bien que la réactovigilance soit une obligation réglementaire pour tout laboratoire de biologie médicale, établissement de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs, la Direction du Médicament et de la Pharmacie constate actuellement, une sous-déclaration des incidents et des risques d'incident auprès de la division des réactifs à la Division du Médicament et de la Pharmacie (DMP) .

IV.2.1 Historique, et contexte juridique de la mise en place de la réactovigilance nationale [64]

La réactovigilance a débutée au Maroc, au sein de la direction du médicament et de la pharmacie avec l'apparition la circulaire n°23 du 10/ 04/ 1996 modifiée par la circulaire n° 38 du 07/06/1996. Avant cette date un vide

régnait sur la réglementation marocaine des réactifs, qui ont été libre à la vente et à l'importation.

Afin de préserver la santé des personnes, de garantir la qualité et l'efficacité des réactifs et de normaliser la procédure de leur mise en vente, il a été décidé de créer une commission de « Réflexion sur la réglementation des réactifs » et une commission « Technique d'octroi de l'autorisation d'importation et ou de mise en vente des réactifs de laboratoire destinés aux analyses de biologie médicale ».

IV.2.1.1 La commission de réflexion sur la réglementation des réactifs.

Cette commission a été placée sous la présidence du directeur de la direction du médicament et de la pharmacie et comprend les représentants des départements et membres ci_ après :

- L'institut Pasteur du Maroc,
- L'institut National d'Hygiène,
- Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments,
- La division de la pharmacie,
- Enseignants chercheurs spécialistes dans les disciplines propres à la biologie médicale

Le président de la commission peut faire appel à toute autre personne ressource dont il juge la présence utile à l'avancement de ses travaux.

La commission a eu pour principale mission de mener une réflexion sur l'élaboration d'une réglementation appropriée aux réactifs notamment :

- Les conditions de production, d'importation et de mise en vente,
- La mise en place d'un système de contrôle de qualité de ces produits.

La commission constitue en son sein des comités spécialisés dans lesquels chacune des structures membres de la commission doit être représentée. Ces comités se rapportent aux disciplines suivantes :

- Bactériologie,
- Immuno-Virologie,
- Parasitologie-Mycologie,
- Biochimie-toxicologie,
- Hématologie.

La commission se réunissait à la diligence de son président.

IV.2.1.2 La commission technique d'octroi de l'autorisation de l'importation et ou de mise en vente des réactifs de laboratoires destinés aux analyses de biologie médicale

Conformément aux dispositions de l'article premier du dahir du 1950, la fabrication, la vente et la distribution des vaccins, des sérums thérapeutiques et divers produits biologiques sont soumises à une autorisation délivrée par le ministre de la santé publique après avis de la commission technique. Aussi, et en attendant les conditions et recommandations de la commission « de réflexion sur la réglementation des réactifs » et à titre transitoire, les modalités d'octroi et de délivrance de l'autorisation d'importation et ou de mise en vente des réactifs sont définies par la présente commission comme suit :

- Tout fabricant ou importateur de réactifs de laboratoires à usage de diagnostic in vitro doit adresser au ministère de la santé publique division de la pharmacie, une demande d'autorisation d'importation ou de mise en vente accompagnée d'un dossier comprenant tout document ou renseignement jugé nécessaire, conforme aux dispositions de la circulaire. La commission donne son avis sur la demande d'autorisation d'importation et ou de mise en vente qui lui est soumise, sur la base du dossier qui lui est transmis par les soins de son secrétariat. Si la commission l'estime utile des échantillons sont exigés des sociétés intéressées, ces échantillons feront l'objet d'analyses par le laboratoire désigné par décision de monsieur de ministre.

- Le ministre de la santé publique délivre l'autorisation au vu de la décision de la commission technique. Cette autorisation n'est valable que pour les lots importés ou fabriqués objet de la demande.

- Le ministre de la santé publique pouvait, sur rapport de la commission technique, suspendre ou retirer l'autorisation d'importation et ou de mise en vente des produits concernés.

- La commission se réunissait chaque semaine pour autoriser les réactifs importés, cette autorisation est basée sur un système de surveillance lot par lot et de visa sur facture pour chaque lot importé.

La commission technique comprend les représentants des instituts et structures ci-après :

- La Direction de l'Epidémiologie et de la lutte contre les maladies,
- L'Institut Pasteur du Maroc,
- L'institut National d'Hygiène,
- Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments,
- La Division de la Pharmacie.

La présidence de cette commission est assurée par le directeur de la direction du médicament et de la pharmacie, Le secrétariat de la commission est assuré par la division de la pharmacie.

La commission technique peut s'adjoindre toute personne dont elle juge la présence nécessaire en raison de ses compétences dans ce domaine.

Les membres de la commission sont tenus au secret professionnel et ne doivent avoir aucun intérêt direct ou indirect auprès des sociétés dépositaires.

D'où la réflexion de la réglementation actuelle des réactifs à usage de diagnostic in vitro : la loi n° 11-08, promulguée par le Dahir n° 1-10-149 du Parlement marocain, publiée le 13 ramadan 1431 (24 Aout 2010) et parue au Bulletin Officiel, qui décrit tout les détails en relation avec le réactif à usage de diagnostic in vitro depuis la fabrication jusqu'à la surveillance après sa mise sur le marché, ainsi que la procédure de vigilance à mettre en place et à appliquer par tout laboratoire de biologie médicale, établissement de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs.

❖ Quelques dates qui ont marqué l'histoire de la réactovigilance au Maroc:

- 1996, Circulaire ministérielle n° 38/ DRH du 07 juin 1996, modifiant la circulaire n° 23 du 10 avril 1996 : Création de la commission de réflexion sur la réglementation des réactifs, et la commission technique d'octroi de l'autorisation d'importation et/ou de mise en vente des réactifs de laboratoires destinées aux analyses de biologie médicale.
- 2010, Dahir n° 1-10-149 : Promulgation de la loi n° 11-08 relative aux réactifs à usage de diagnostic in vitro, telle qu'adoptée par la Chambre des représentants et la Chambre des conseillers.
- 2012, Décret n° 2-12-149 du 3 jourmada II 1433 (25 avril 2012) pris pour l'application de la loi n° 11-08 relative aux réactifs à usage de diagnostic in-vitro, après délibération en conseil du gouvernement, réuni le 13 jourmada I 1433 (5 Avril 2012).
- Arrêté en cours.

IV.2.2 Organisation du système de la réactovigilance nationale

L'organisation du système de réactovigilance nationale est établie à l'article 3 de l'arrêté en cours de la loi 11-08.

Ce système comprend :

- La Direction du Médicament et de la Pharmacie ;
- La commission consultative des réactifs à usage de diagnostic in vitro ;
- Tout établissement de santé (CHU, DELM, DHSA,...) ;

- Les professionnels de santé utilisateurs ;
- Les fabricants, les importateurs, les exportateurs, et des distributeurs des réactifs à usage de diagnostic in vitro.

Tout établissement de santé doit désigner un correspondant local de la réactovigilance, de même pour tout fabricant, importateur, exportateur ou distributeur de réactifs à usage de diagnostic in vitro.

Les professionnels de la santé utilisateurs qui ont connaissance d'incidents ou de risques d'incidents mettant en cause un réactif à usage de diagnostic in vitro doivent le déclarer sans délai à la direction du médicament et de la pharmacie. Ils doivent également informer les fabricants, importateurs, exportateurs ou distributeurs des incidents ou risques d'incidents déclarés à la direction du médicament et de la pharmacie (Article 4 de l'arrêté en cours).

IV.2.3 Etapes et fonctionnement du système de réactovigilance national [65]

Ainsi, les étapes du système de réactovigilance sont:

a) Le signalement et la déclaration de tout incident ou risque d'incident consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un réactif de diagnostic in vitro, ou une non-conformité au niveau de l'étiquetage ou des notices d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes ;

b) L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de protection de la santé des personnes ;

c) La réalisation de toutes études ou travaux concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation des réactifs de diagnostic in vitro ;

d) La réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

La centralisation de ces informations permet aux instances en charge de mettre en œuvre les différentes étapes du système de réactovigilance.

IV.2.3.1 Signalement

Les fabricants, les importateurs, les exportateurs, les distributeurs ainsi que les professionnels de santé utilisateurs doivent signaler :

- La défaillance du réactif à usage de diagnostic in vitro à réaliser des performances conformes à celles annoncées par le fabricant ;
- L'altération survenue pendant la conservation d'un des éléments du réactif à usage de diagnostic in vitro ;
- La non-conformité au niveau de la notice d'utilisation ou de l'étiquetage ;
- L'apparition d'un risque pour l'utilisateur dans certaines circonstances dues à une mise en garde insuffisante.

Et avant de signaler tout incident, les professionnels de santé utilisateurs des réactifs à usage de diagnostic in vitro doivent vérifier que :

- Le réactif a bien été utilisé selon les instructions du fabricant ;
- L'incident n'est pas lié aux interférences et aux limites connues de la méthode ;

- La maintenance des accessoires et appareillages nécessaires à l'utilisation du réactif a été assurée selon des modalités préconisées par le fabricant.

Le signalement de l'incident doit être fait immédiatement. Et il s'adresse :

- Au correspondant local de la réactovigilance de l'établissement ;
- A la direction du médicament et de la pharmacie (unité des réactifs).

IV.2.3.2 Cheminement d'une déclaration

Lorsque la commission consultative des réactifs est informée d'un incident ou risque d'incident, ou d'un rappel de lot d'un réactif à usage de diagnostic in vitro, elle peut procéder à :

- Une évaluation ;
- Une demande de toute enquête nécessaire à l'exercice de la réactovigilance.

Le directeur du médicament et de la pharmacie, ou son représentant ; préside **la commission consultative des réactifs à usage de diagnostic in vitro ayant pour ordre du jour la réactovigilance**. Il anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance, et avant de procéder à la suspension ou retrait du certificat d'enregistrement, au retrait temporaire ou définitif du réactif du marché ; la commission consultative des réactifs à usage de diagnostic in vitro doit :

- Participer à l'évaluation des informations sur les incidents ou les risques d'incidents mettant en cause les réactifs objets de l'alerte ;
- donner son avis sur :

- Les mesures prises ou à prendre pour éviter que les incidents ou les risques d'incidents ne se reproduisent ;
- Les programmes et les résultats des contrôles menés dans le cadre de la surveillance du marché des réactifs à usage de diagnostic in vitro ;
- Toute question relative à la mise sur le marché et à l'utilisation des réactifs à usage de diagnostic in vitro.

IV.2.4 Action de la commission consultative des réactifs

La commission consultative des réactifs à usage de diagnostic in vitro siège à la direction du médicament et de la pharmacie, et présider par le directeur du médicament et de la pharmacie, elle se réunit, tout les deux mois sur convocation de son président qui fixe l'ordre du jour des réunions, le secrétariat de la commission est assuré par le service chargé des réactifs au sein de ladite direction, il assure la préparation des convocations qui doivent être adressées aux membres, quinze jours au moins avant la date prévue pour la tenue de la réunion, et met à leur disposition des fiches signalétiques ainsi que tout autre document permettant d'apporter les informations nécessaires sur l'objet de la réunion.

Cette commission est composée des représentants :

- De l'administration ;
- ❖ Les représentants de l'administration au sein de la commission consultative des réactifs sont :
 1. Le directeur du médicament et de la pharmacie ou son représentant;
 2. Le directeur de l'institut national d'hygiène ou son représentant ;

3. Le directeur du centre national de transfusion sanguine et d'hématologie ou son représentant;
 4. L'inspecteur du service de santé des forces armées royales ou son représentant.
- Des centres hospitaliers créés en vertu de la loi n° 73-80 ;
 - De l'institut pasteur du Maroc ;
 - Du conseil national de l'ordre des médecins ;
 - Du conseil national de l'ordre des pharmaciens ;
 - De conseil de l'ordre des pharmaciens biologistes ;
 - Du conseil national de l'ordre des vétérinaires [64].

La commission consultative des réactifs à usage de diagnostic in vitro examine les dossiers d'enregistrement qui lui sont présentés et formule son avis :

- Avis favorable ;
- Avis défavorable est motivé ;
- Ajournement pour complément d'information.

L'avis de la commission est pris à la majorité des voix des membres présents, en cas de partage égal des voix, celle du président est prépondérante. L'avis est consigné dans un procès-verbal.

Elle est chargée aussi de donner son avis sur :

- Les demandes d'enregistrement des réactifs ou de renouvellement de ces enregistrements ;
- La suspension ou le retrait de l'enregistrement ;
- Le retrait temporaire ou définitif du réactif du marché ;
- Les demandes d'agrément des organismes d'évaluation ;
- Les projets de règles de bonnes pratiques visées à l'article 5 de la loi 11-08.

Les membres de la commission sont tenus au secret professionnel. Aucun membre ne doit avoir d'intérêt direct ou indirect auprès des établissements de fabrication, d'importation ou de distribution des réactifs en vue de leur mise sur le marché. Si l'un des membres de la commission consultative des réactifs à usage de diagnostic in vitro représente un organisme faisant l'objet d'une demande d'agrément pour l'évaluation des réactifs, il ne doit pas prendre part aux délibérations consacrées à l'examen de ladite demande. Les délibérations de la commission ainsi que tous les documents qui lui sont soumis sont confidentiels [66].

IV.2.5 Action de la DMP [67]

Au sein de la direction du médicament et de la pharmacie on trouve :

- La division du laboratoire (LNCM) ;
- La division de la pharmacie.

Cette dernière est constituée de 3 services opérationnels :

- Service visa, homologation, et autorisation
- Service des stupéfiants
- Service de fixation des prix (Médicaments et dispositifs médicaux de classe 3)

A coté de ces services on retrouve 5 unités qui sont :

- Unité des cosmétiques;
- Unité des dispositifs médicaux ;
- Unité des compléments alimentaire ;
- Unité d'enregistrement des demandes d'autorisation d'importation, d'exportation ou de distribution de tous les produits précités , ainsi que les Autorisations de Mise sur le Marché de tous les médicaments commercialisés au Maroc ;
- Unité des réactifs de laboratoire.

L'unité des réactifs est une équipe de 6 personnes qui travaillent en collaboration :

- 4 évaluateurs assurant l'évaluation et la préparation des dossiers d'enregistrements des réactifs, pour la commission consultative des réactifs ;
- 2 techniciens s'occupant de la remise des certificats d'enregistrements des réactifs, après avis favorable de la commission.

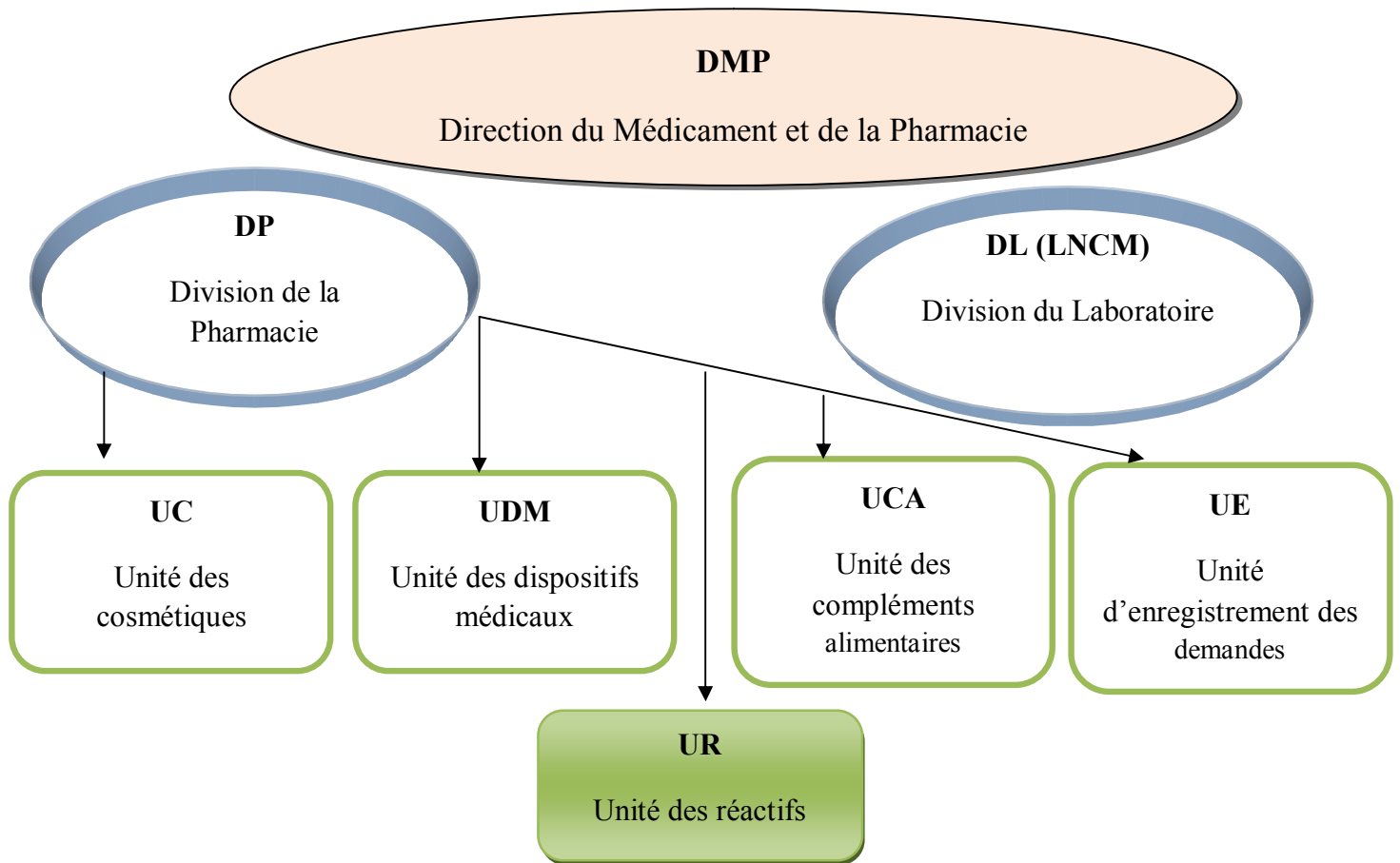


Figure 19 : Organisation interne de la DMP

L'organisation et le fonctionnement du système de réactovigilance sont fixés par l'administration :

Lorsqu'il apparaît qu'un réactif peut présenter des risques pour la santé publique, lorsqu'il est constaté qu'il y a un non respect des règles de bonnes pratiques, L'administration le signale sans délai au titulaire de l'enregistrement dudit réactif en l'invitant à présenter ses observations dans un délai n'excédant pas quinze jours. Au vu de la réponse du titulaire de l'enregistrement et après

avis de la commission consultative des réactifs à usage de diagnostic in vitro, l'administration peut dans un délai maximum de quinze jours, par décision motivée, retirer l'enregistrement et ordonner le retrait du réactif du marché.

En cas d'urgence, l'administration doit, par décision motivée, suspendre, à titre conservatoire, l'enregistrement et ordonner le retrait immédiat du réactif du marché, jusqu'à décision définitive. Cette décision doit être prise au plus tard dans un délai de deux mois à compter de la date de la suspension. Le réactif peut être également retiré définitivement du marché, par décision de l'administration, sur la demande justifiée du titulaire de l'enregistrement. Le retrait est effectué après appréciation des justificatifs produits et évaluation de l'impact du retrait sur l'approvisionnement du marché.

La suspension ou le retrait de l'enregistrement est décidé par l'administration lorsqu'il est établi que :

- Le réactif ne permet pas d'obtenir les résultats analytiques escomptés ;
- Le réactif n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée, sans préjudice de l'application des sanctions prévues par les textes en vigueur relatifs à la répression des fraudes les sur marchandises ;
- La suspension ou le retrait a été prononcé comme peine accessoire à une condamnation judiciaire pour infraction aux dispositions de la présente loi ;
- Le titulaire de l'enregistrement d'un réactif pour une analyse donnée est l'unique à en approvisionner le marché et qu'il n'a pas procédé à la commercialisation du réactif dans un délai de 12 mois à partir de la date d'obtention de l'enregistrement. Ce délai peut être prorogé exceptionnellement par l'administration d'une durée n'excédant pas six mois sur justificatifs du titulaire de l'enregistrement ;

Le titulaire de l'enregistrement doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour le rappel des réactifs dont le retrait définitif du marché a été décidé et de faire cesser la distribution des réactifs objets d'un retrait à titre conservatoire.

IV.2.6 La réactovigilance dans l'industrie du diagnostic in vitro marocaine

IV.2.6.1 Description de la société

Il s'agit d'une société qui existe sur le marché du diagnostic in vitro depuis plus de 24 ans. Elle s'occupe de l'importation, la distribution et de la vente de matériels et équipements, appareils, instruments scientifiques et d'industrie, réactifs de laboratoire, d'analyses médicales et d'analyses chimiques.

- Ses principaux clients sont:

- **Les Professionnels de la Santé, à savoir :**
 - *Ministère de la santé ;
 - *Hôpitaux ;
 - *Cliniques ;
 - *Laboratoires de recherche et d'analyses médicales.
- **Les Industriels, à savoir :**
 - *Industrie pharmaceutique et de biotechnologie ;
 - *Industrie agroalimentaire ;
 - *Industrie minière.

IV.2.6.2 Organisation et traitement des signalements de la réactovigilance

La société reçoit deux types de signalement de réactovigilance :

- Client : hôpital, laboratoire biologique d'analyse médicale...
- Fournisseur de matériels, réactifs, et produit consommable

Le système d'assurance qualité de la société considère la réclamation de la réactovigilance comme une non-conformité. La non-conformité est traitée, et suivie par le fournisseur avant d'être clôturée par le système d'assurance qualité, l'organigramme suivant montre le chemin que suit un signalement de la réactovigilance depuis sa déclaration jusqu'à la clôture

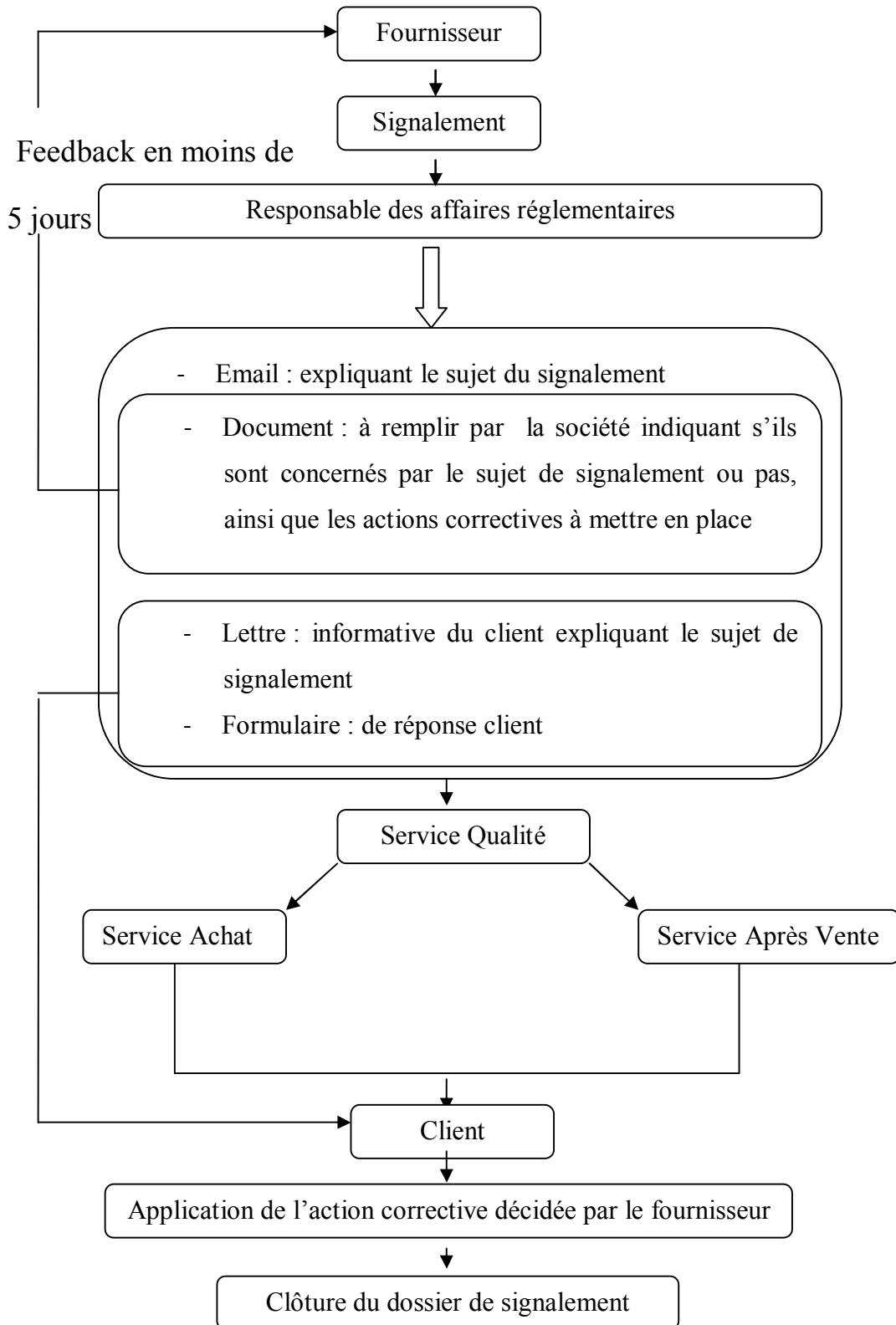


Figure 20 : Organigramme montrant le circuit d'un incident de la réactovigilance dans l'industrie du diagnostic in vitro au Maroc

IV.2.6.3 Exemple de notification de réactovigilance :

Fournisseur

- a) Exemple de lettre de notification (annexe XI)
- b) Exemple : formulaire de réponse du distributeur, importateur du DMDIV (annexe XII)
- c) Exemple : Formulaire de réponse client utilisateur du DMDIV (annexe XIII)

PARTIE PRATIQUE



DEXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE

I. OBJECTIF

L'objectif du présent travail est de rapporter l'expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV-Rt) quant à l'implication des différents intervenants dans la gestion de la réactovigilance, en vue de proposer une démarche qualité dans le domaine de la réactovigilance dans les établissements de soins au Maroc, tout en se basant sur l'expérience européenne ainsi que du contexte marocain.

II. PRÉSENTATION DU POLE PHARMACIE DE L'HMIMV

II.1.Description du Site

La pharmacie est située au sous-sol de l'angle Nord-Ouest de l'hôpital. Elle est essentiellement constituée d'une zone de réception de la livraison, une zone de stockage et des zones de distribution des produits pharmaceutiques.

Les locaux sont conçus dans le respect de la réglementation et des bonnes pratiques. Sont notamment pris en compte :

- la localisation géographique des locaux par rapport aux besoins et exigences des clients en intégrant les contraintes logistiques accès routier/autoroutier, quais de livraison et expédition, accès pour dispensation aux patients ambulatoires, proximité immédiate du patient pour certaines activités et notamment les médicaments radio pharmaceutiques ;
- le type et les volumes d'activité ;

- les contraintes architecturales et techniques en lien avec les équipements à installer dans ces locaux ;
- le descriptif qualitatif et quantitatif des zones logistiques, techniques (préparations de médicaments et dispositifs médicaux stériles, contrôles), et administratives ;
- la gestion des flux.

II.2.Organisations et Responsabilités

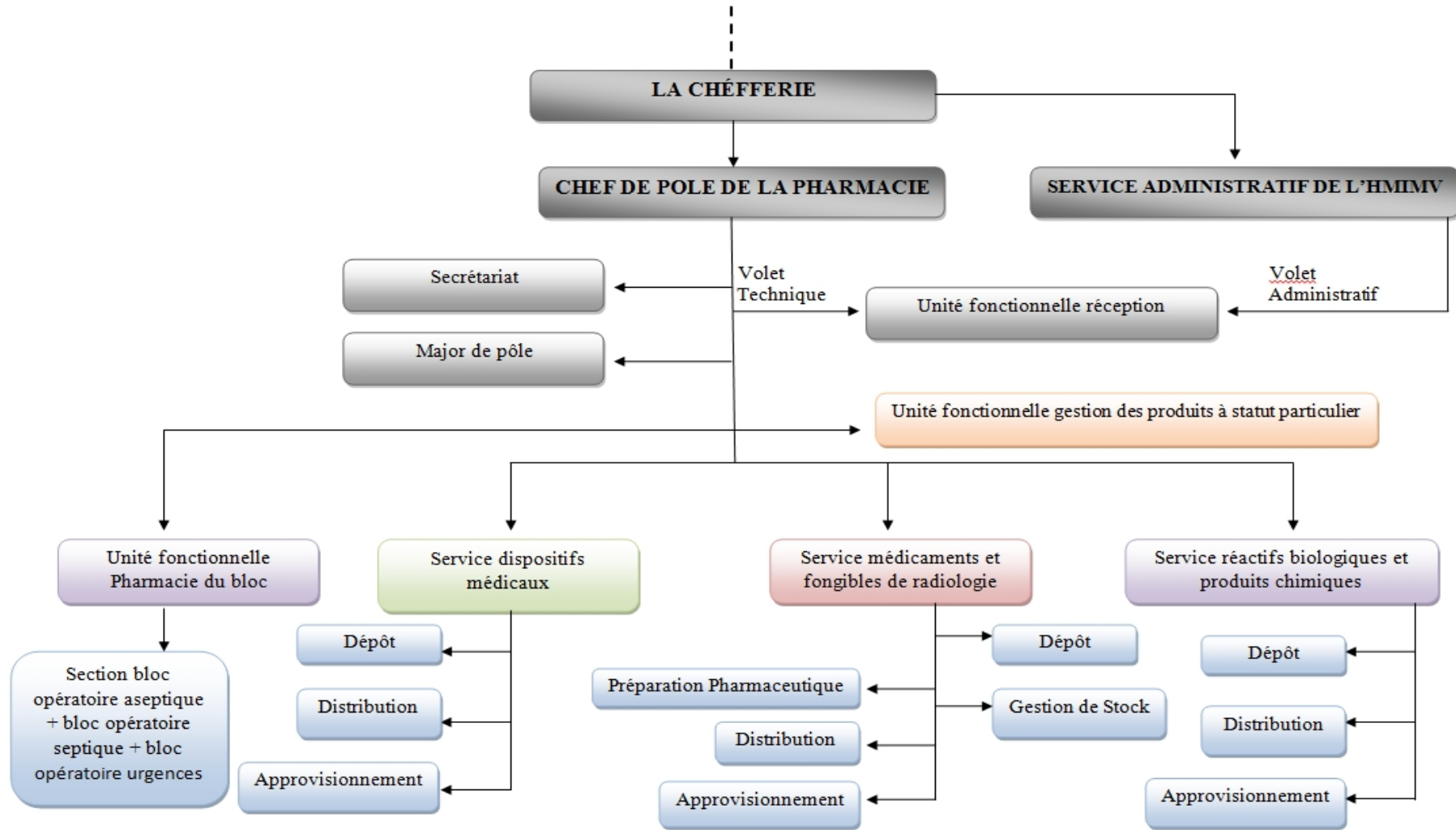
La Pharmacie de l'HMIMV est coiffée par un chef de pôle, responsable des activités qui relèvent de la qualité et de la sécurité du service, au sein de l'HMIMV, ainsi que des activités de recherche et d'enseignement, en lien avec les sciences pharmaceutiques de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

Ce pôle comprend les 3 services suivants :

- service des réactifs biologiques et produits chimiques : dirigé par un chef de service pharmacien spécialiste en pharmacie clinique.
- service des médicaments et fongibles de radiologie : dirigé par un chef de service pharmacien professeur en toxicologie.
- service des dispositifs médicaux : dirigé par un chef de service pharmacien généraliste.

Chaque service regroupe des pharmaciens, résidents, internes, généralistes, et des préparateurs en pharmacie.

Figure 21 : Organigramme du pôle pharmacie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat



III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

III.1. Méthodologie

Le choix de la population cible s'est logiquement porté sur utilisateurs des DMDIV dans les laboratoires de biologie médicale, les services médicaux ainsi que les importateurs et distributeurs.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée par le Pôle Pharmacie de l'HMIMV-Rt, qui a duré six ans allant de Juillet 2010 à Mars 2016. Elle a concerné les utilisateurs des DMDIV dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale, dans les services médicaux, ainsi que leurs distributeurs. Elle s'est déroulée en 4 étapes :

- Phase de conception: Conception et validation d'une fiche de réclamation établie par le Pôle Pharmacie de l'HMIMV-Rt ;
- Phase d'information et de sensibilisation des différents laboratoires et services concernés ;
- Phase de distribution, collecte et étude des fiches de réactovigilance ;
- Phase de réalisation et du suivi des actions correctives décidées.

la réclamation se fait au moyen de la fiche de recueil des réclamations relatives à la qualité des DMDIV, établie par le pôle pharmacie de l'HMIMV-Rt. Cette fiche présentée par la Figure 22 ci-dessous, comporte 3 parties :

Du déclarant : Nom, prénom, qualité, et service où exerce le déclarant. Ces informations doivent être confidentielles et ne sont utilisées que pour avoir de plus amples informations ou pour assurer le feedback au déclarant ;

Du DMDIV : Il s'agit de tous les réactifs de biologie médicale, les étalons et contrôles, les automates d'analyses de biologie médicale, y compris leurs logiciels, les dispositifs pour autodiagnostic, les dispositifs d'anatomie et cytologie pathologiques, les récipients pour échantillons ;

De l'anomalie : Il est entendu par anomalie tout incident ou risque d'incident, toute défaillance ou altération des caractéristiques ou des performances d'un DMDIV, ainsi que toute inadéquation de l'étiquetage ou de la notice d'utilisation susceptible d'entraîner ou avoir entraîné, directement ou indirectement, des effets néfastes pour la santé des personnes [68].


	Date SMO 2010.NMIMY	ROYAUME DU MAROC FORCES ARMÉES ROYALES HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V - RABAT POLE PHARMACIE
Fiche de Recueil des réclamations relatives à la qualité des DMDIV		
Déclarant →	Nom, Prénom, Qualité : _____ Service : _____ Poste (et phonique HMIMV) : _____ e-mail : _____	
DMDIV →	Produit concerné : Dénomination commune internationale : _____ Dénomination commerciale : _____ N° de série ou de lot : _____ Version logicielle : _____ Nom du fournisseur : _____ coordonnées du fournisseur : Adresse : _____ Téléphone : _____ Fax : _____ Références d'acquisition : _____	
ANOMALIE →	Description de l'objet du signalement : _____ Evaluation du risque : Survenue d'Incident(s)/Accident(s) <input type="checkbox"/> Risque d'Incident(s)/Risque d'accident <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/> : _____ Description détaillée : Anomalies(s), incidents/accidents ou risques incidents/accidents ou éventuelles insatisfactions qualité : _____ _____ _____	
	Etablie le : _____	Cachet et signature : _____

Figure 22 : Fiche de recueil de réclamation de Réactovigilance en interne de l'HMIMV

III.2. Guide d'utilisation de la fiche de Réactovigilance

La réactovigilance a pour objet la surveillance et l'évaluation des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV).

III.2.1. Le déclarant

Déclarant : personne chargée de déclarer au pôle de la pharmacie les incidents ou risques d'incident qui lui sont signalés. Il s'agit :

- Des biologistes jouant le rôle des correspondants locaux de réactovigilance dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale, les services médicaux, le centre de transfusion sanguine, ainsi que dans le laboratoire de biologie moléculaire au sein de l'HMIMV.

- Les distributeurs des DMDIV.

Signalant : professionnel de santé utilisateur d'un DMDIV qui constate un incident ou risque d'incident en rapport avec celui-ci.

En cas d'urgence, c'est le signalant qui déclare l'incident directement au pôle de la pharmacie au moyen de la fiche de recueil des réclamations relatives à la qualité des DMDIV. Il en informe a posteriori le correspondant.

Concernant le signalant, il est nécessaire de préciser :

1.1 Son identité : nom et prénom.

1.2 Sa qualité : médecin, pharmacien, sage femme, infirmier(e) ou autre à préciser.

1.3 Le Service : Il s'agit des spécialités du diagnostic in vitro dans lesquelles le dispositif intervient

- Biochimie
- Immunologie
- Anatomocytologie
- Pharmacologie/toxicologie
- Mycologie/parasitologie
- Immuno-hématologie
- Autre
- Auto-immunité
- Bactériologie
- Hémostase
- Hématologie
- Virologie
- Génétique

1.4 Ses coordonnées : téléphone, E-mail.

III.2.2. Le dispositif concerné

Définition d'un DMDIV :

Article L 5221-1 du code de la santé publique: Constituent des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels.

On peut cependant identifier 5 grandes catégories :

- les réactifs de biologie médicale y compris les étalons et contrôles ;
- les automates d'analyses de biologie médicale, ainsi que leurs logiciels;
- les dispositifs pour auto-diagnostic;
- les dispositifs d'anatomo-cytopathologie;
- les récipients pour échantillons.

- Type de DMDIV

Il faut se reporter aux grandes catégories définies ci-dessus. L'incident ou risque d'incident observé peut concerner un réactif, un automate, un tube de prélèvement... ou l'association de deux d'entre eux.

- Dénomination commune internationale

Elle correspond au groupe générique auquel appartient le dispositif

Exemples :

- Nom commercial : PTU-AB

- Domaine d'application : immuno-hématologie
- Dénomination commune : contrôle ultime pré transfusionnel

- Nom commercial : Api urine

- Domaine d'application : bactériologie
- Dénomination commune : identification bactérienne

- Nom commercial : GTI PF4

- Domaine d'application : hémostase
- Dénomination commune : Ac anti facteur 4 plaquettaire

- Nom commercial

Il s'agit de la dénomination commerciale du produit et des caractéristiques telles qu'elles sont indiquées sur l'emballage et/ou la notice du produit.

- Numéro de série ou de lot du DMDIV en question.

• La version logicielle est une donnée importante à renseigner lorsque l'incident ou risque d'incident met en jeu un automate géré par un logiciel informatique susceptible de subir des mises à jour.

En effet, les défaillances signalées peuvent être spécifiques d'une version logicielle.

• Le nom, l'adresse, et le numéro de fax du fournisseur sont indiqué sur le produit.

- Référence d'acquisition du DMDIV en question.

- Description de l'objet de signalement

La nature du signalement correspond à la qualification succincte de la défaillance ou du défaut de performance

Exemple : résultat faux négatif (ou faux positif), résultat surestimé erreur d'identification de prélèvement

III.2.3. Anomalie

Il est nécessaire de préciser :

- Evaluation du risque

Cocher la case correspondante suivant si c'est un risque d'incident, un incident, ou autres

- Description des faits et conséquences constatées

Il est absolument nécessaire de décrire chronologiquement et précisément les faits ayant conduit à la déclaration.

Pour permettre l'évaluation de l'incident, il est indispensable de disposer des éléments documentés et chiffrés sur le défaut constaté. Les résultats des examens complémentaires doivent également être joints.

Par exemple, si la nature de l'incident est un résultat faussement négatif avec un réactif pour sérologie HIV, il faudra décrire : les valeurs de DO et ratio obtenues avec le réactif en cause et les autres réactifs utilisés, les tests complémentaires effectués ainsi que les données issues de l'anamnèse du patient lorsqu'elles sont connues.

- La date de survenue de l'incident
- Cachet et signature du déclarant

Ou coordonnées du professionnel de santé utilisateur qui a constaté l'incident ou risque d'incident, si celui-ci n'est pas le déclarant, il s'agit du signalant précédemment défini.

IV. RÉSULTATS

Durant la période d'étude; 142 cas d'incident de réactovigilance ont été déclarés sur les six ans

IV.1 Répartition des signalements reçus par type de DMDIV par an

Les informations recueillies depuis les fiches de réclamation de réactovigilance, ont été transcrites dans un tableau Excel et les calculs statistiques ont été réalisés. Le tableau ci-dessous montre le nombre ainsi que le pourcentage de déclaration pour chaque type de DMDIV par an.

Tableau VIII : Répartition du nombre de signalements reçus par type de DMDIV par an

Type de DIV	Répartition du nombre de déclarations											
	2010		2011		2012		2013		2014		01/2015-03/2016	
	nb	%	nb	%	nb	%	nb	%	nb	%	nb	%
Réactifs	4	31	7	35	7	33	17	63	24	89	6	18
Automates et équipements	4	31	4	20	6	29	7	26	1	4	17	50
Dispositifs pour autodiagnostic	5	38	9	45	8	38	3	11	2	7	11	32
Total	13	100	20	100	21	100	27	100	27	100	34	100

Tableau IX : Répartition du nombre total de signalements reçus par type de DMDIV durant notre étude

Réactifs	65
Automates et équipements	39
Dispositifs pour autodiagnostic	38
Total d'incidents	142

IV.2 Evolution des déclarations au cours des années d'étude

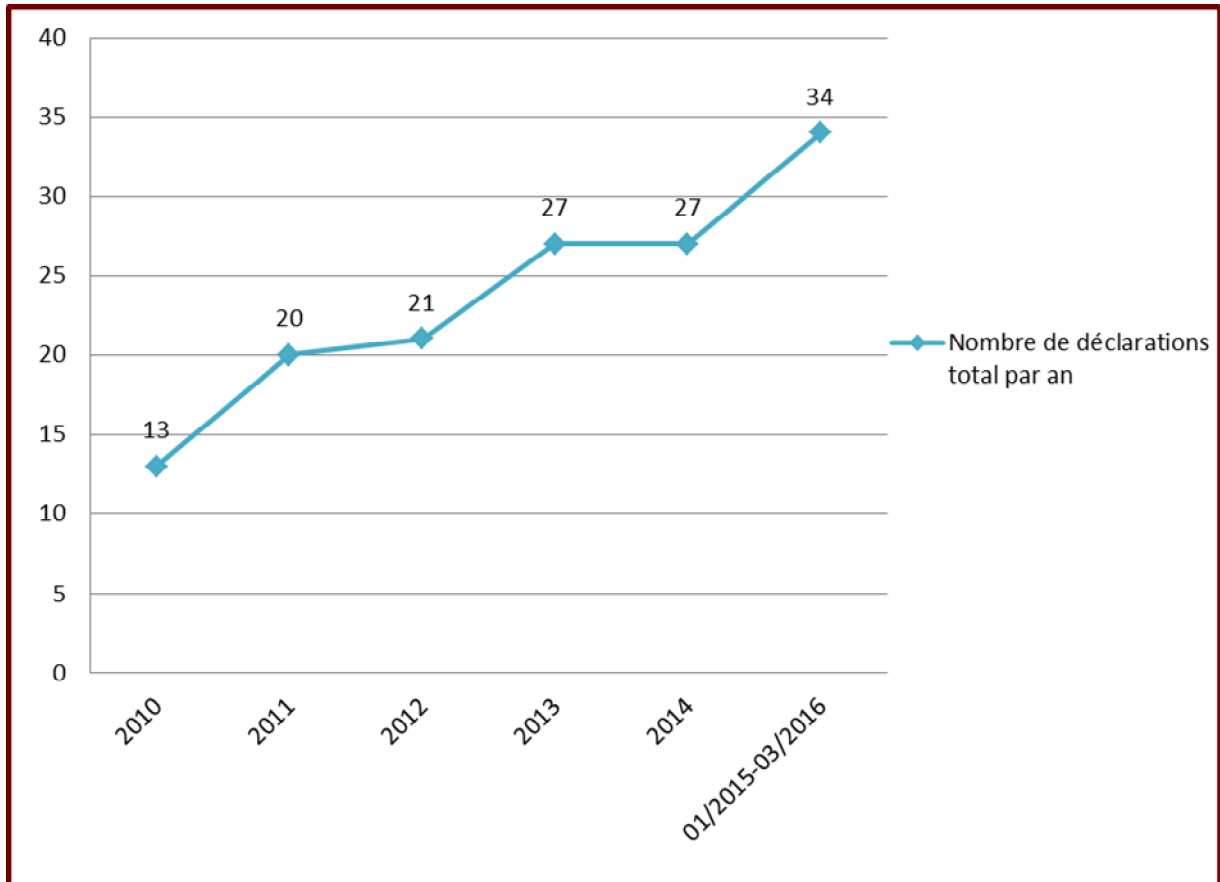


Figure 23 : Evolution des déclarations de la Réactovigilance au cours des années d'étude

La réclamation en réactovigilance a suivi un rythme ascendant durant la période d'étude. 13 déclarations en 2010, 20 en 2011, 21 en 2012, et ça a gardé le même nombre de 27 incidents en 2013 et 2014, avant d'atteindre un maximum de 34 incidents en 2015-2016.

IV.3 Evolution des déclarations collectées par type de DMDIV au cours des années d'étude

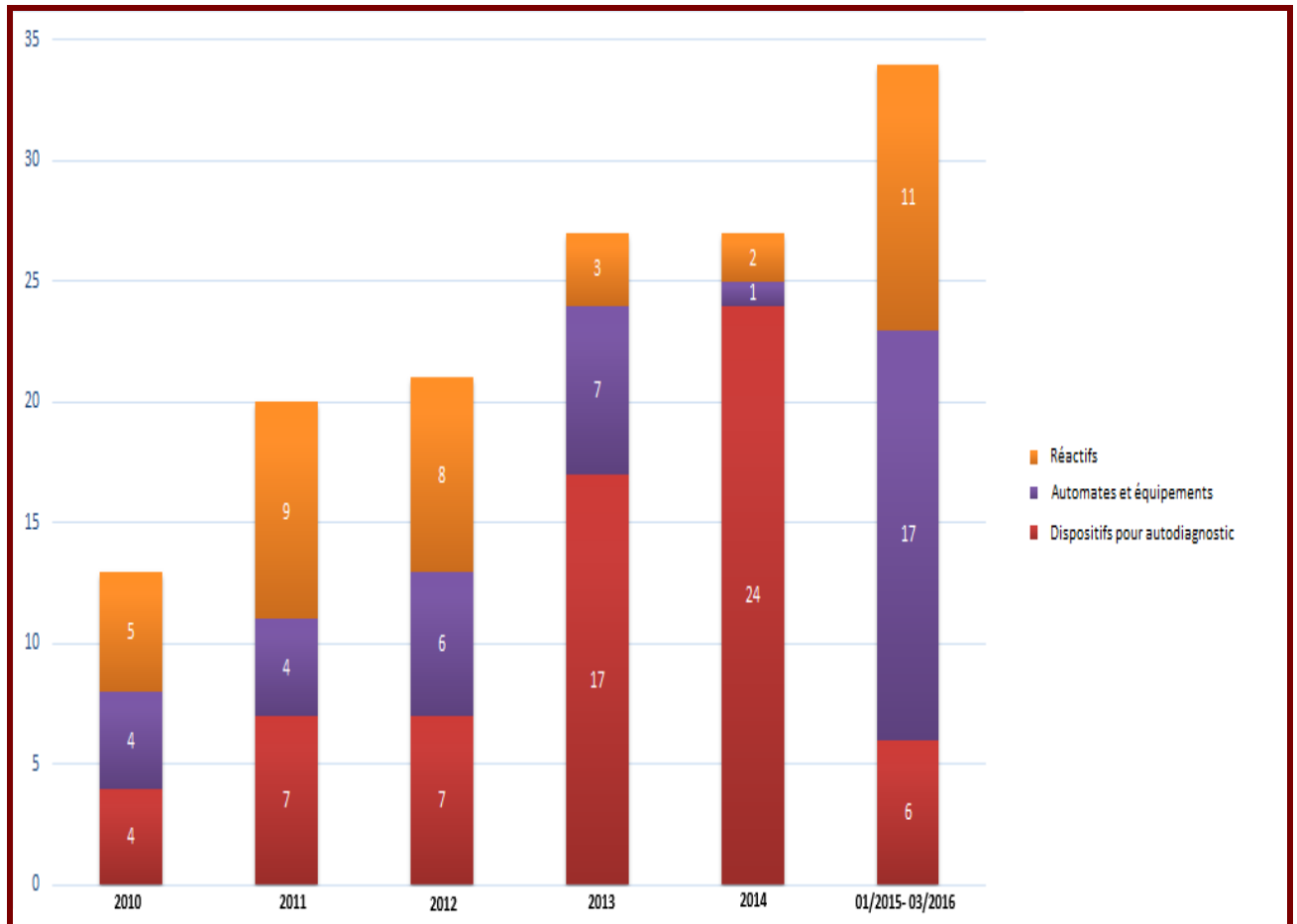


Figure 24 : Evolution des signalements de la Réactovigilance par type de DMDIV durant les années d'étude

On remarque une évolution croissante généralement des déclarations collectées, liés aux automates, équipements et dispositifs pour autodiagnostic en question (lecteurs de glycémie) à l'exception d'une unique diminution notée durant l'année 2014 pour les automates et équipements, 2015-2016 pour les

lecteurs de glycémie. Au moment où les réclamations liées aux réactifs ont évoluées d'une façon aléatoire au fil des années.

IV.4 Répartition du nombre de signalements par type de DMIDV

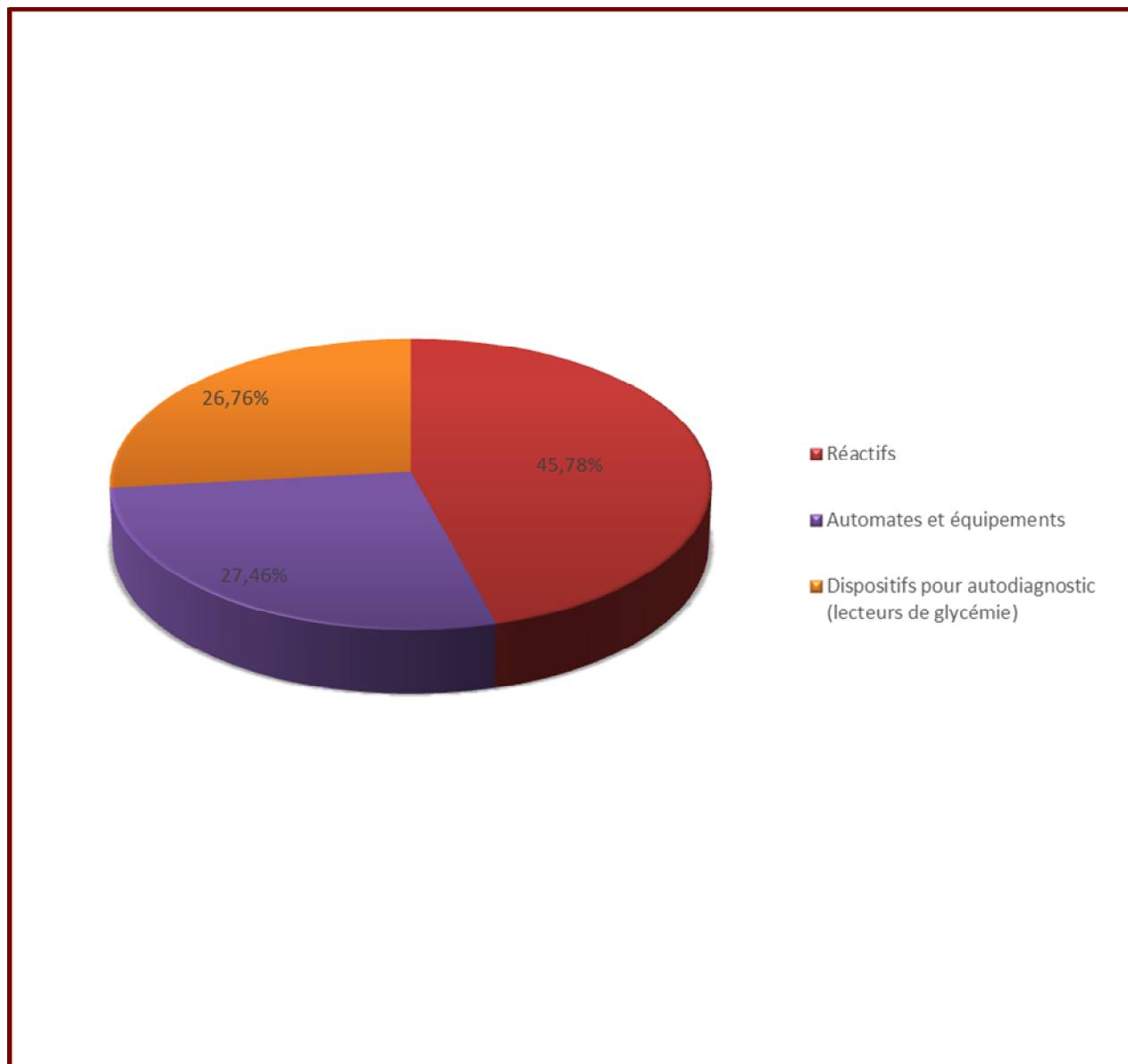


Figure 25: Répartition des signalements durant la période d'étude par type de DMIDV en (%)

45,78% (N=65) des réclamations ont été observées au niveau des réactifs. 27,46 % (N=39) des réclamations ont été notées sur les automates et équipements, et un pourcentage de 26,76% (N=38) de réclamations pour les dispositifs d'autodiagnostic (lecteurs de glycémie).

IV.5 Les Déclarants

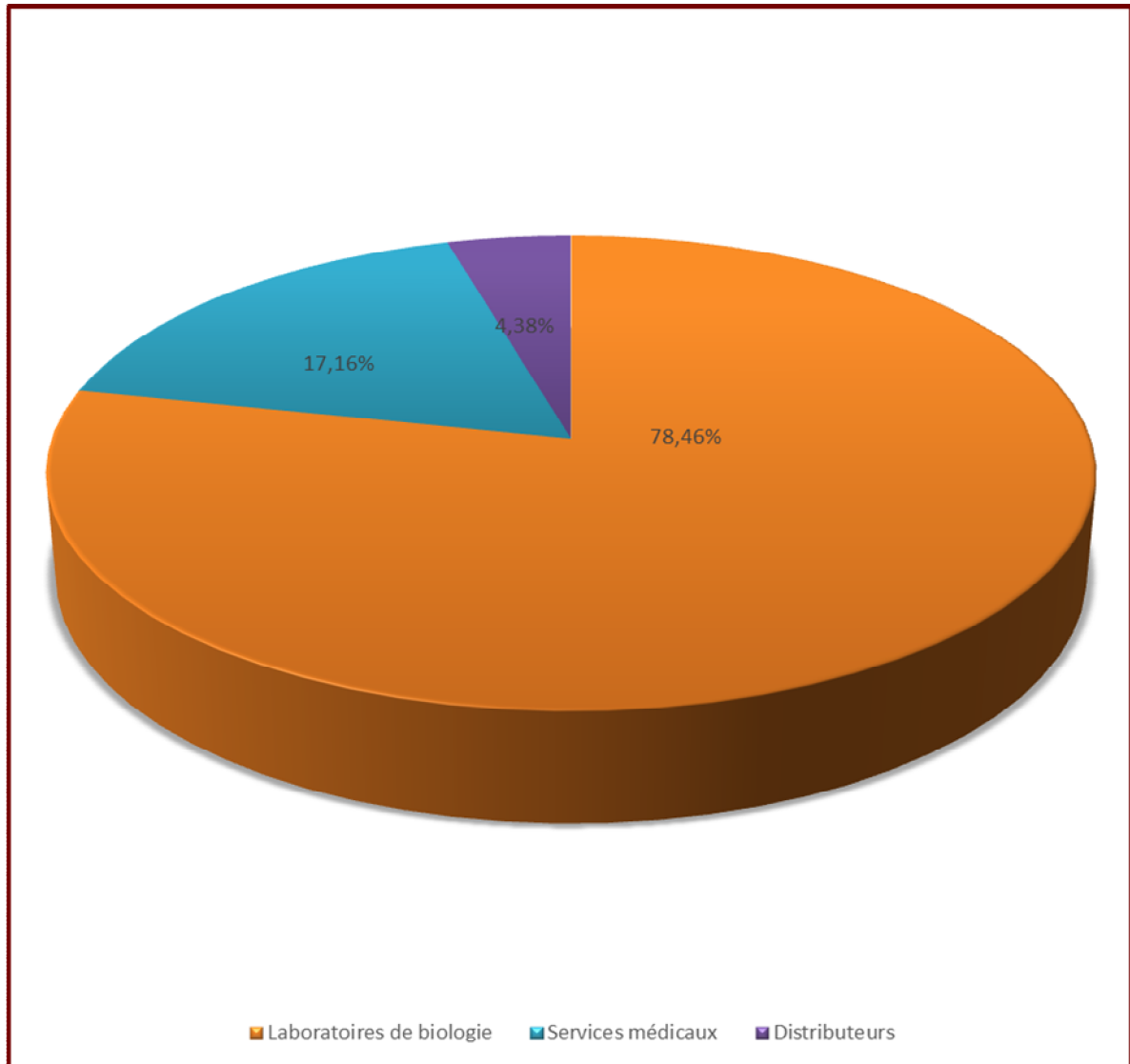
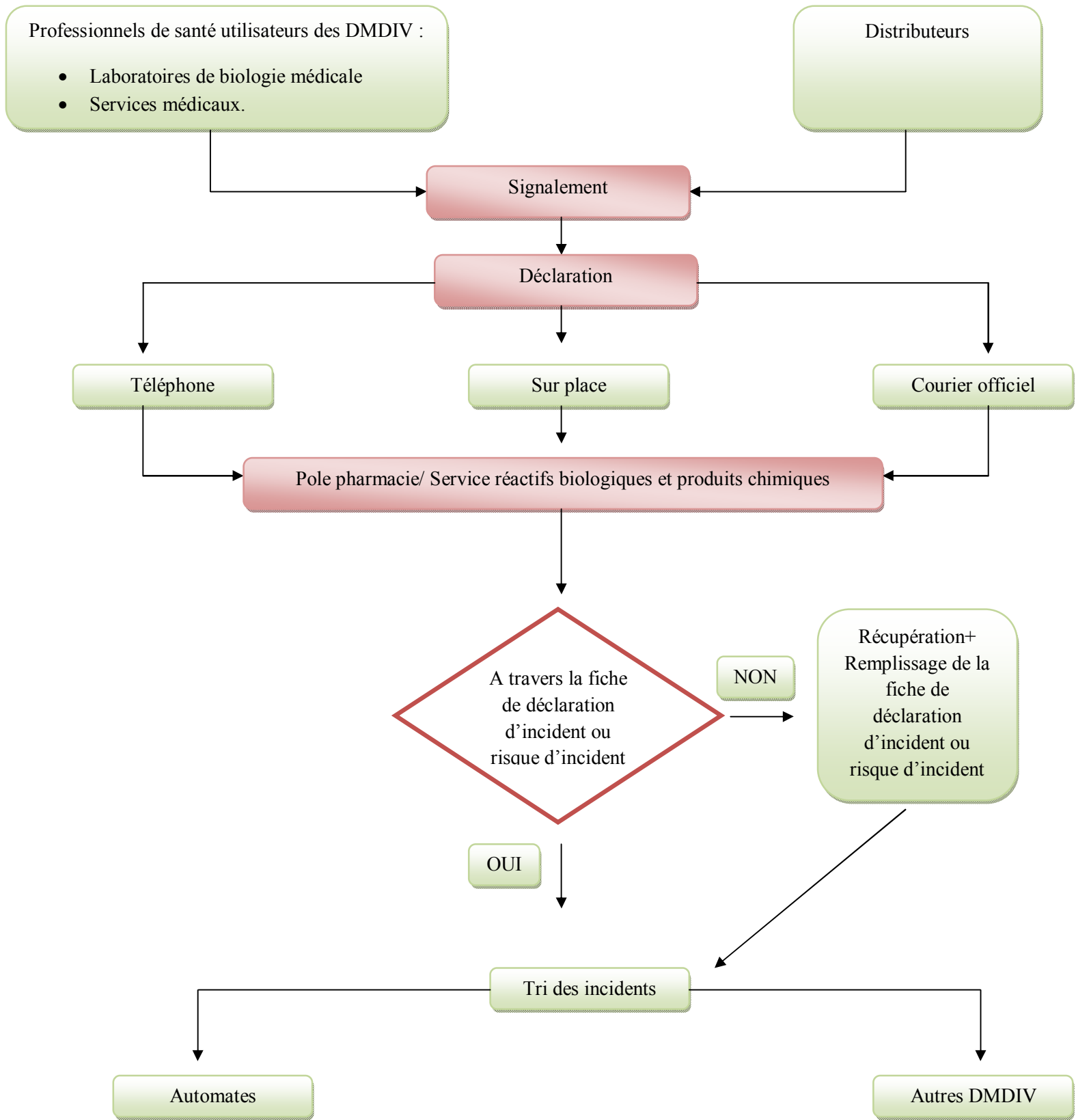


Figure 26 : Répartition des signalements durant la période d'étude par type de déclarant en (%)

78,46% des déclarations sur les DMDIV émanaient des laboratoires d'analyse de biologie médicale, Suivis par les services médicaux 17,16%, Enfin on trouve les distributeurs et importateurs des DMDIV représentés par un pourcentage de 4,38% des cas.

IV.6 Action du Pôle Pharmacie en cas de déclaration interne d'un incident de la réactovigilance

Le pôle pharmacie de l'HMIMV-Rt reçoit les déclarations à partir des professionnels de la santé utilisateurs des DMDIV et des distributeurs, importateurs des DMDIV. Ces déclarations suivent le chemin que montre la figure ci-dessous.



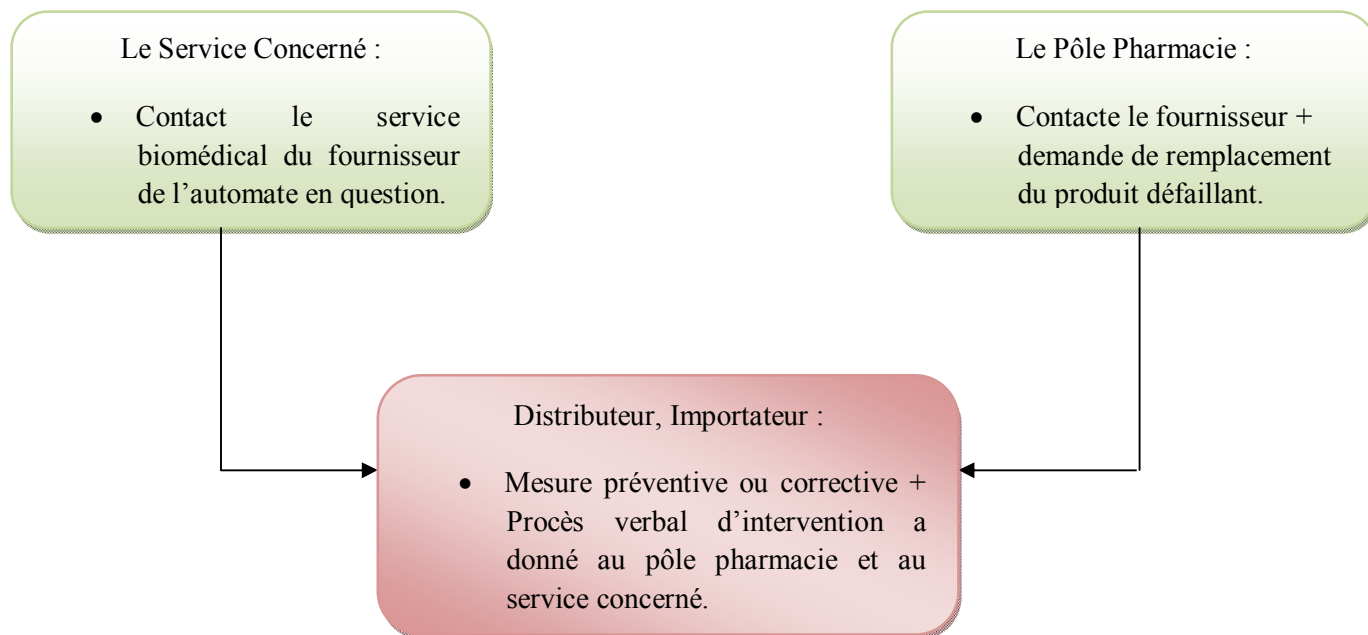


Figure 27 : Organigramme illustrant l'acheminement de déclaration d'incident ou de risque d'incident, relatif aux DMDIV à L'HMIMV

V. DISCUSSION

Au début de l'étude on a noté une réticence par rapport à la réclamation écrite, mais par la suite et après avoir créé une culture de notification permettant le développement du réflexe de déclaration devant toute réaction indésirable suspectée être due à un DMDIV, on a noté une augmentation des déclarations au cours des années.

V.1 Evolution des signalements de la Réactovigilance pour les DMDIV durant la période d'étude :

La figure 23 montre la croissance annuelle du nombre de signalement, chose qui peut s'expliquer par l'implication continue des professionnelles de la santé dans la déclaration des incidents liées à l'utilisation des DMDIV durant les années d'étude, passant de 13 réclamations en 2010 à 34 vers la fin de notre étude en 2016.

V.2 Répartition des signalements par type de DMDIV par an, durant la période d'étude

Figure 24 Le nombre de déclaration par type de DMDIV change de façon aléatoire au fil des années. On note 5 incidents liés aux réactifs en 2010, 9 incidents en 2011, une diminution étalée sur les trois années suivantes, passant de 8 incidents en 2012 à 3 en 2013, puis à 2 en 2014 qui peut être élucidé par une sous déclarations des incidents de la part des professionnels de la santé utilisateurs, ou une diminution de leurs motivation et une augmentation du taux de réclamation verbale, 11 déclarations en 2015-2016 est une augmentation logique qui peut être expliquée par une amplification de la consommation des réactifs, et une nouvelle sensibilisation de tous les utilisateurs des DMDIV.

Concernant les Automates et équipements le taux d'incident a augmenté depuis 2010 (4 incident), jusqu'à 2013 (7 incidents), ce même nombre diminue à 1 en 2014 , puis remonte à 17 incidents en 2015-2016 , on peut expliquer la montée rapide des déclarations liés aux automates par une nouvelle sensibilisation des professionnels de santé utilisateurs, et une augmentation de la cadence d'utilisation des automates et équipements du laboratoire, et ainsi une augmentation des taux de panne.

Le nombre d'incidents noté pour les lecteurs de glycémie a gardé un rythme croissant depuis le début de notre étude en 2010, atteignant un nombre maximum de 17 en 2013, et de 24 en 2014 , et puis chute à 6 en 2015-2016 dévoilant soit une sous déclaration de la part des services concernés, ou une diminution de leurs taux de panne.

V.3 Répartition des signalements durant la période d'étude par type de DMDIV

La répartition des signalements par type de DMDIV durant la période d'étude se présente comme suit (figure 25) :

45,78% de réclamations enregistrées sur les réactifs ; Ce pourcentage majoritaire de réclamation peut être expliqué logiquement par leur instabilité, leur type de conservation et aussi par le fait que les réactifs sont les DMDIV les plus utilisés.

En 2ème position viennent les automates et équipements avec un pourcentage moindre de 27,46 % des réclamations, et cela grâce à la maintenance préventive assurée par la société installatrice de l'automate suivant un planning régulier selon un contrat de maintenance, et en cas de panne

d'automate, la société envoie un technicien pour résoudre le problème en urgence dans un délai ne dépassant pas 24 heures.

En 3^{ème} position 26,76% des déclarations concernent les lecteurs de glycémie, qui est un pourcentage intéressant mettant au clair l'importance de leurs taux de panne élevé.

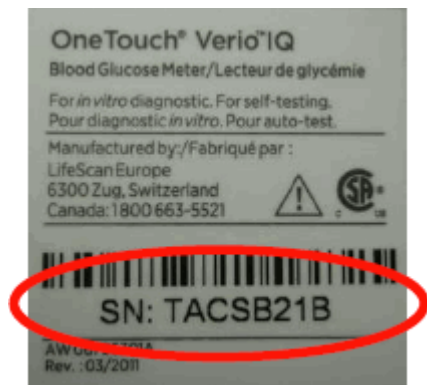
Exemple de réclamations de la réactovigilance liées aux lecteurs de glycémie :

❖ Avril 2012

Lecteur de glycémie OneTouch[®] Verio[®] IQ

LifeScan a constaté que certains lecteurs de glycémie OneTouch[®] Verio[®] IQ produisent, dans certaines circonstances très particulières, une erreur qui éteint le lecteur lorsque l'utilisateur tente d'accéder au « Journal des résultats » pour consulter les résultats stockés en mémoire. Lorsque ceci se produit et que le lecteur est rallumé, il se met en mode de « réglage ». L'utilisateur doit alors confirmer les réglages de la date et de l'heure avant de pouvoir recommencer à effectuer des tests.

Si l'utilisateur ne confirme pas tous les réglages, la vérification de la glycémie n'est pas possible. Le traitement risque alors d'être retardé ou une décision de traitement risque d'être prise sans connaître la glycémie. Sans vérification de la glycémie, les patients peuvent se trouver en situation d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie.



LifeScan a offert un lecteur OneTouch® Verio® IQ gratuit en remplacement des lecteurs OneTouch® Verio® IQ touchés par ce problème. Seuls les lecteurs OneTouch® Verio® IQ dont le numéro de série commence par les lettres « TA » sont touchés par ce problème.

❖ *Juin 2013*

Lecteur de glycémie OneTouch® Verio® IQ

Lecteur de glycémie OneTouch® Verio® Pro+

LifeScan a effectué un rappel et un remplacement des lecteurs de glycémie OneTouch® Verio® Pro et OneTouch® Verio® IQ après avoir constaté une anomalie au niveau du logiciel des lecteurs à des valeurs de glycémies extrêmement élevées supérieures ou égale à 1024mg/dl.

❖ *Février 2002*

Lecteurs de glycémie OneTouch® Profile®

LifeScan a procédé au remplacement des lecteurs de glycémie présentant un problème d'affichage sur l'écran. Ce problème apparaît plus fréquemment sur les lecteurs en service depuis plus de 2 ans et demi.

V.4 Répartition des signalements durant la période d'étude par type de déclarant

La déclaration est majoritairement faite par les laboratoires de biologie médicale, 78,46% comme l'atteste les résultats de l'étude dans la figure 26, étant les plus grands utilisateurs des DMDIV spécialement les réactifs, automates et équipements, Et sont donc les principaux intervenants dans la procédure de réclamation de la réactovigilance. Ces 2 pourcentages majoritaires révèlent ainsi le rôle fondamental des professionnels de la santé dans le système national de réactovigilance, puisque la réactovigilance repose sur le signalement, sans délai, par les professionnels de santé, des incidents ou risque d'incidents susceptibles d'être dus à l'utilisation d'un DMDIV.

Un pourcentage minime de déclarations des distributeurs de 4,38% peut être élucidé soit parce que le nombre d'incidents est rare, soit parce qu'ils n'ont pas été déclarées au pôle pharmacie.

Tous les signalements ont été traités par le pôle pharmacie, néanmoins aucun de ces signalements n'a été transmis à la Direction du Médicament et de la Pharmacie(DMP), ni au centre antipoison marocain (CAPM), Il en ressort que les biologistes médicaux, privilégient le contact avec le fournisseur du DMDIV, et ne le font auprès de l'autorité compétente une déclaration qui, pourtant, est obligatoire (loi 11-08).

V.5 Données de réactovigilance de l'ANSM (ex Afssaps)

➤ Statistiques

- L'ANSM a publié en juillet 2015 son rapport d'activités, elle présente quelques statistiques relatives au système de réactovigilance [54].

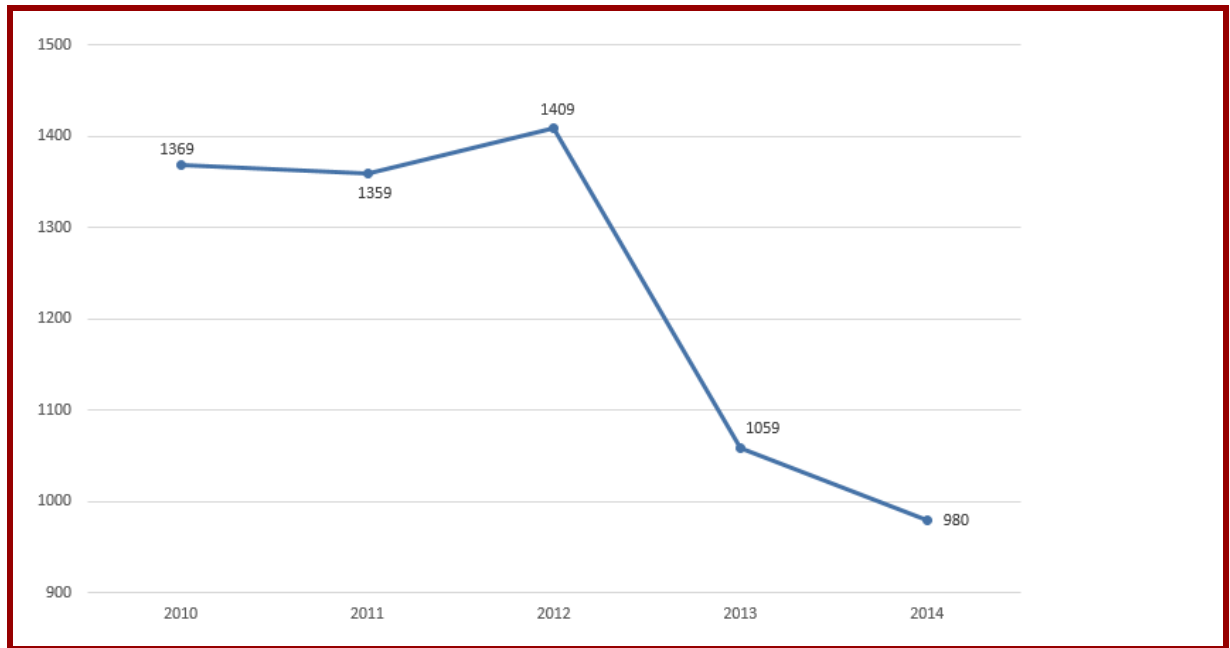


Figure 28: Répartition des signalements de réactovigilance en France de 2010 à 2014 [54]

Il est à noter que le nombre de signalements est quasiment stable depuis 2010 jusqu'à 2012, on remarque après une chute du taux de signalement dans les deux années 2013 et 2014. On peut expliquer cela soit par la rareté des incidents, soit par une sous déclaration de la part des professionnels de la santé utilisateurs, et des fabricants auprès de l'ANSM.

- Actions et mesures prises par l'ANSM pour les réclamations reçues de l'année 2010 à 2014 :

Tableau X : Répartitions mesures prises par l'ANSM de 2010 à 2014 [54]

Nombre de signalements de réactovigilance	2010	2011	2012	2013	2014
		1 369	1 359	1 409	1 059

Répartition des mesures prises par l'ANSM	2010	2011	2012	2013	2014
Informations de sécurité des fabricants relayées par l'ANSM sur son site Internet	188	164	232	262	226
Recommandations émises par l'ANSM	0	1	2	0	0
Actions correctives des fabricants validées par l'ANSM	40	1	3	2	4
Notifications adressées par l'ANSM aux États-membres européens	9	6	7	15	13

- La répartition des différents déclarants pour les années 2011 et 2012 :

En 2011

L'ANSM ex Afssaps a reçu 1 359 déclarations : 72 % provenaient des professionnels de santé, 19 % des fabricants et, dans 9 % des cas, la provenance de la déclaration était non précisée [69].

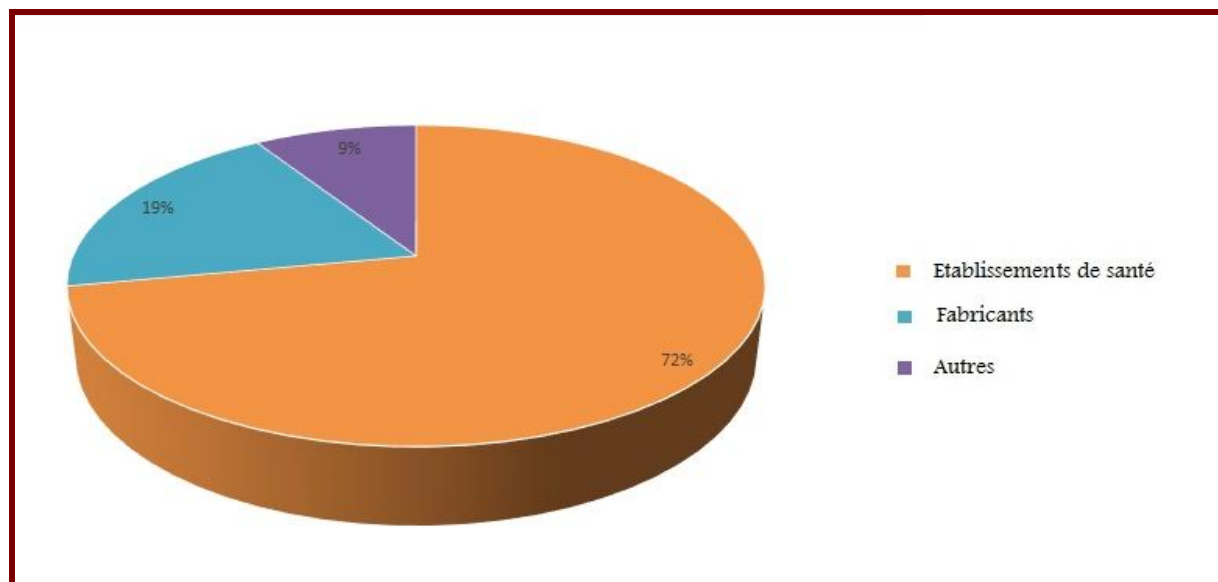


Figure 29: Répartition des réclamations par types des déclarants pour l'année 2011 en (%) [69]

En 2012

- L'ANSM a reçu 1 409 signalements : 69 % provenaient des établissements de santé, 17 % des fabricants et 14 % d'origines diverses (LBM, patients...) [69].

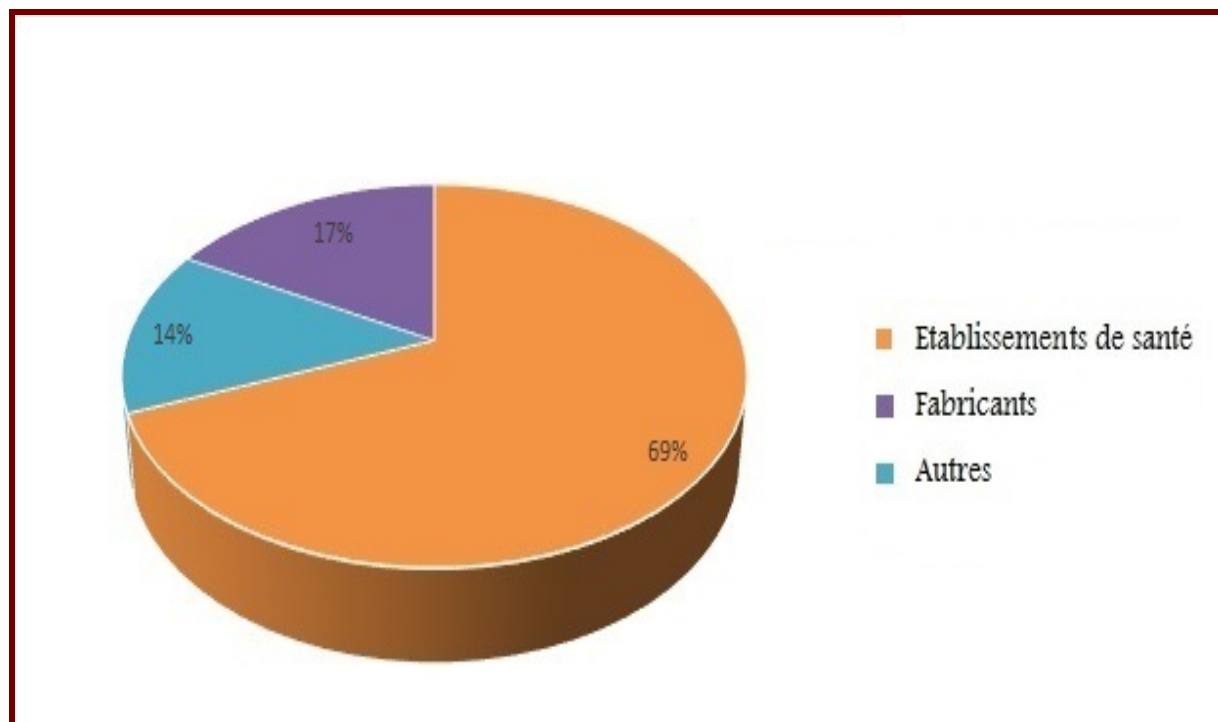


Figure 30: Répartition des réclamations par types de déclarant pour l'année 2012 en (%) [70]

D'après ces résultats on remarque que la réclamation en réactovigilance en 2011 et 2012, est majoritairement faite par les professionnels de la santé utilisateurs des DMDIV, alors que les fabricants font moins de réclamations. Et c'est quelque chose logique vu le nombre élevé des établissements de santé français, par rapport aux fabricants.

- La répartition des réclamations par types de DMDIV pour les années 2012, 2013 et 2014 :

En 2012

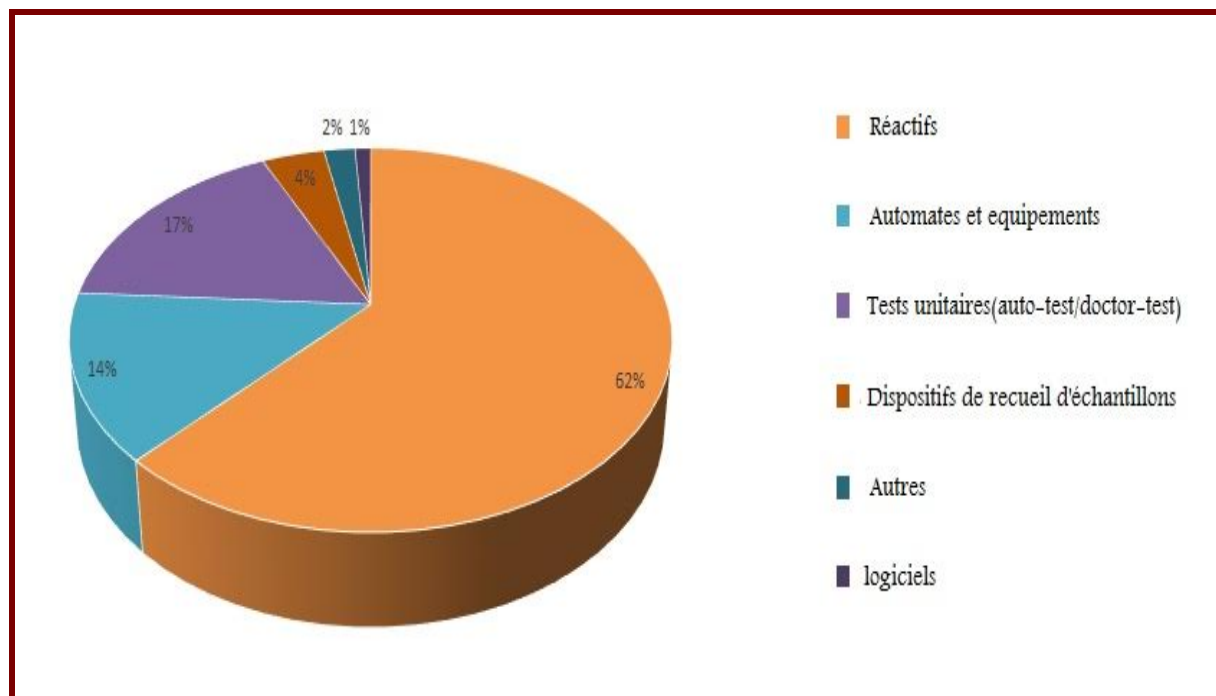


Figure 31: Répartition des signalements 2012 par type de DMDIV (en %) [70]

En 2013 :

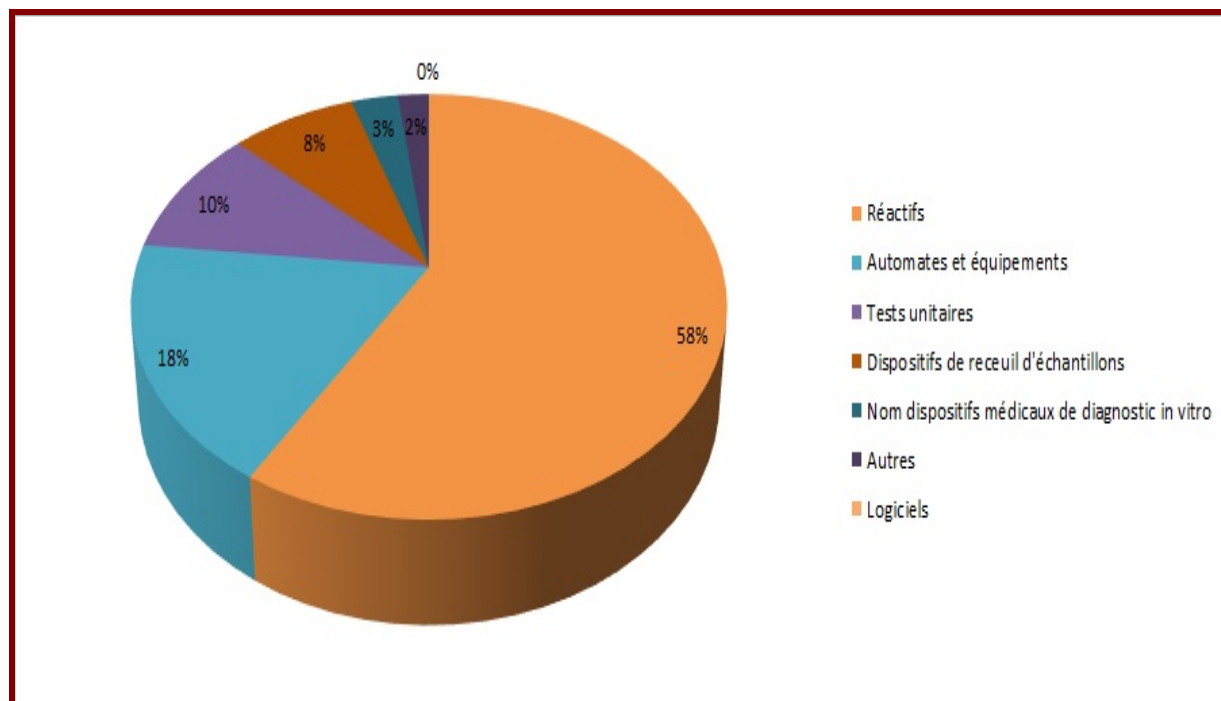


Figure 32: Répartition des signalements 2013 par type de DMDIV (en %) [71]

En 2014.

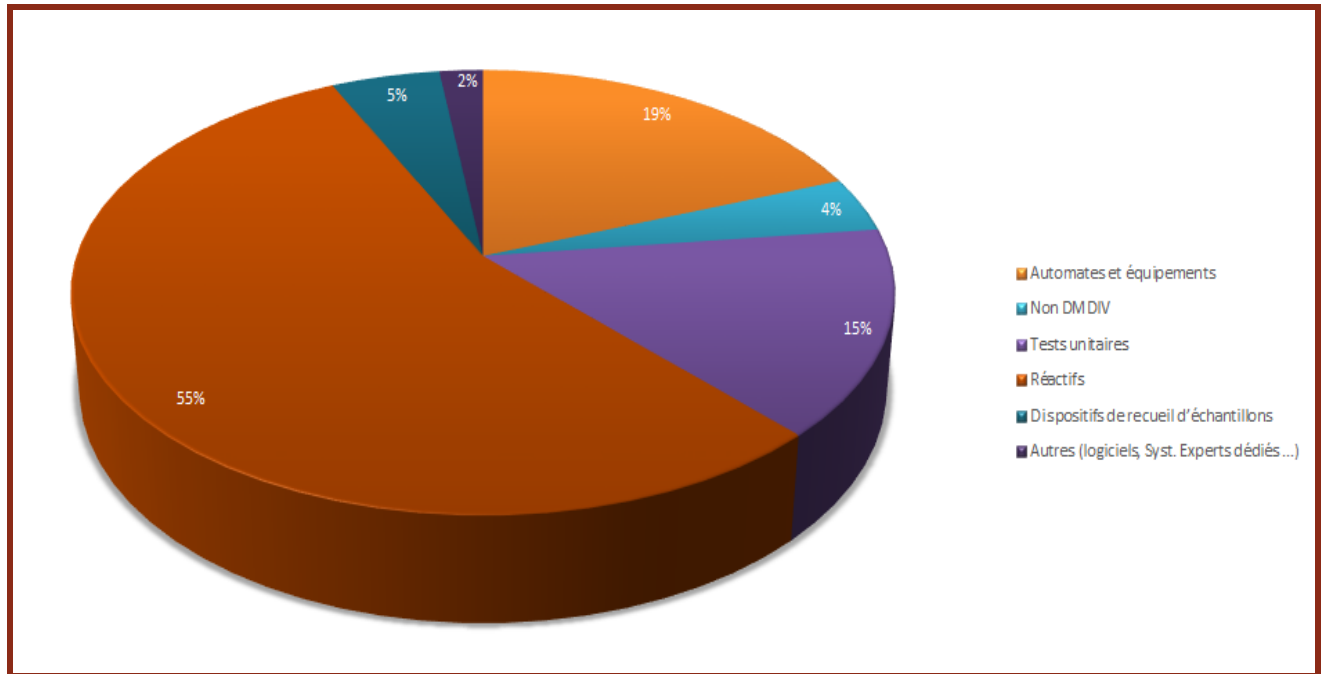


Figure 33: Répartition des signalements 2014 par type de DMDIV (en %) [54]

Ces graphiques représentant la répartition des déclarations par type de DMDIV, étalée sur les trois années 2012,2013,2014, illustrent le fait que les réactifs sont la première cause de déclaration en France, chose a laquelle on a aboutit dans notre étude, d'un pourcentage minimum de 55% en 2014, suivis par les automates et équipements, puis des dispositifs pour autodiagnostic, ces derniers ont dépassé les automates et équipements une seule fois de 3% en 2012, atteignant une valeur de 17%.

On a aboutit d'après l'étude qu'on a effectué durant cette thèse à la même conclusion, que l'ANSM :

➤ les réactifs, automates et équipements, dispositifs pour autodiagnostic sont les facteurs ayant la marge la plus importante dans la déclaration en réactovigilance

Le système de réactovigilance est basé sur l'obligation faite aux professionnels de santé utilisateurs, en particulier les laboratoires d'analyses de biologie médicale, comme aux industriels du diagnostic *in vitro* de déclarer sans délai toute défaillance ou altération d'un DMDIV susceptible d'entraîner des effets néfastes sur la santé des personnes.

En pratique, il s'agit le plus souvent d'un effet indirect sur le patient, par l'intermédiaire des conséquences cliniques d'un résultat d'analyse erroné. Un effet direct sur l'utilisateur d'un dispositif dangereux peut également être en cause. La maîtrise du risque lié à l'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, dans nos établissements de santé impose la mise en place d'une organisation fiable. Cette démarche ne sera opérationnelle que par la modification des comportements individuels et collectifs du personnel. Le développement d'une démarche positive et non punitive de l'erreur, l'absence de jugement dans l'analyse de l'information, la responsabilisation de tous les acteurs et la modification des pratiques contribuerait à améliorer la notification de la réactovigilance. Cette dernière comporte :

- le signalement et la déclaration de tout incident ou risque d'incident ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations ;

- la réalisation d'études ou de travaux concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;
- la réalisation et le suivi des actions correctives ;
- La capacité de répondre à une alerte sanitaire par la mise en place de procédures de gestion de l'alerte et des risques.

Actuellement au sein des établissements de santé, les professionnels de la santé ont pour mission le signalement des incidents survenus ou potentiels, leur analyse, leur évaluation, afin de proposer des mesures préventives et/ou correctives.

V.6 Commentaires et recommandations

Les biologistes sont concernés par les vigilances sanitaires mais en premier lieu par la réactovigilance, qui concerne tous les dispositifs destinés à réaliser des analyses de biologie chez l'homme, y compris les récipients de prélèvement. La mise en application sur le terrain de la réactovigilance n'est pas chose aisée. D'une part, elle ne se limite pas au territoire géographique du laboratoire, du fait des dispositifs de biologie délocalisée. D'autre part, de multiples composants et paramètres interviennent dans la chaîne analytique pour l'obtention d'un résultat d'analyse. Reproduire l'incident et identifier précisément l'élément en cause n'est pas toujours simple, ni immédiat. La gestion au quotidien de la réactovigilance impose donc :

- La mise en place des procédures internes de gestion de cette vigilance dans les laboratoires et au sein des établissements de santé. Ainsi que la création d'un circuit réglementé du signalement de réactovigilance par l'autorité compétente.

- La nomination des CLRV dans tous les établissements de santé, et chez les importateurs et distributeurs des DMDIV.

• Nomination du correspondant local de pharmacovigilance à l'HMIMV, il faut saisir une même occasion pour la nomination du CLRV.

- Le développement d'un service d'information médicale qui pourra répondre en permanence aux questions des utilisateurs des DMDIV, et diffuser des informations de façon continue sur la réactovigilance nationale.

- L'introduction de la réactovigilance dans la culture des professionnels de santé utilisateurs des DMDIV, distributeurs et importateurs à travers l'animation des conférences, séminaires et réunions au sujet de la réactovigilance, et mettant la lumière sur leurs rôle cruciale dans la réussite de la mise en place du système de la réactovigilance.

- La sensibilisation des distributeurs et des patients utilisateurs des dispositifs pour autodiagnostic : L'information des distributeurs est fondamentale dans la chaîne de recueil de l'information en réactovigilance. Elle peut être réalisée par des synthèses adressées régulièrement, ce qui leur permettra d'améliorer leur communication avec les sites médicaux. Le médecin est par ailleurs tenu sur le plan déontologique de sensibiliser le patient quand à son rôle dans la déclaration d'incident, dans le cadre de l'utilisation des dispositifs pour autodiagnostic. Pour cela, il doit inviter le patient à remonter l'information. On peut dans la même voie créer des sites de déclarations spontanées des patients en ligne.

- L'intégration de la réactovigilance dans le système national de vigilance : est une nécessité, pour une meilleure prise en charge du patient, d'où

le besoin de créer un département de réactovigilance au sein du centre anti poison et de pharmacovigilance pour la réception, le suivi et le traitement des réclamations, à côté des départements de la pharmacovigilance et de la toxicovigilance. Et il est souhaitable que les biologistes s'impliquent fortement pour sa concrétisation.

- La nécessité de la création et de la standardisation d'une fiche de déclaration d'incident ou risque d'incident de réactovigilance par la CAPM.

- La mise en place d'un outil de gestion des cas déclarés : Des outils informatiques ont été développés pour simplifier le reporting des incidents. Elaboration d'une interface de déclaration d'incidents et risque d'incidents ainsi qu'une base de données de toutes les déclarations faites, accessible par tout les CLRV pour la déclaration en ligne sur le site officiel du CAPM, et vu par tout les professionnels de la santé utilisateurs des DMDIV, distributeurs et importateurs, pour une meilleure centralisation des informations évitant la répétition d'un même incident, et assurant la mise à jour régulière des utilisateurs. Ces outils sont indispensables pour une traçabilité optimale et surtout internationale.

Tous ces facteurs peuvent à court terme favoriser la reconnaissance de la réactovigilance par les professionnels et susciter leur intérêt et leur adhésion. Cependant, la notion de vigilance ne se limite pas aux vigilances sanitaires réglementées, elle doit envisager une gestion plus globale du risque. L'objectif est de garantir une sécurité optimale pour le patient. Pour cette raison et dans un prochain prospective les fiches de signalement seront transmises au Centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM) et à la division du médicament et de la pharmacie (DMP), en tant qu'autorités compétentes.

V.7 Proposition d'un circuit général de réclamation en réactovigilance

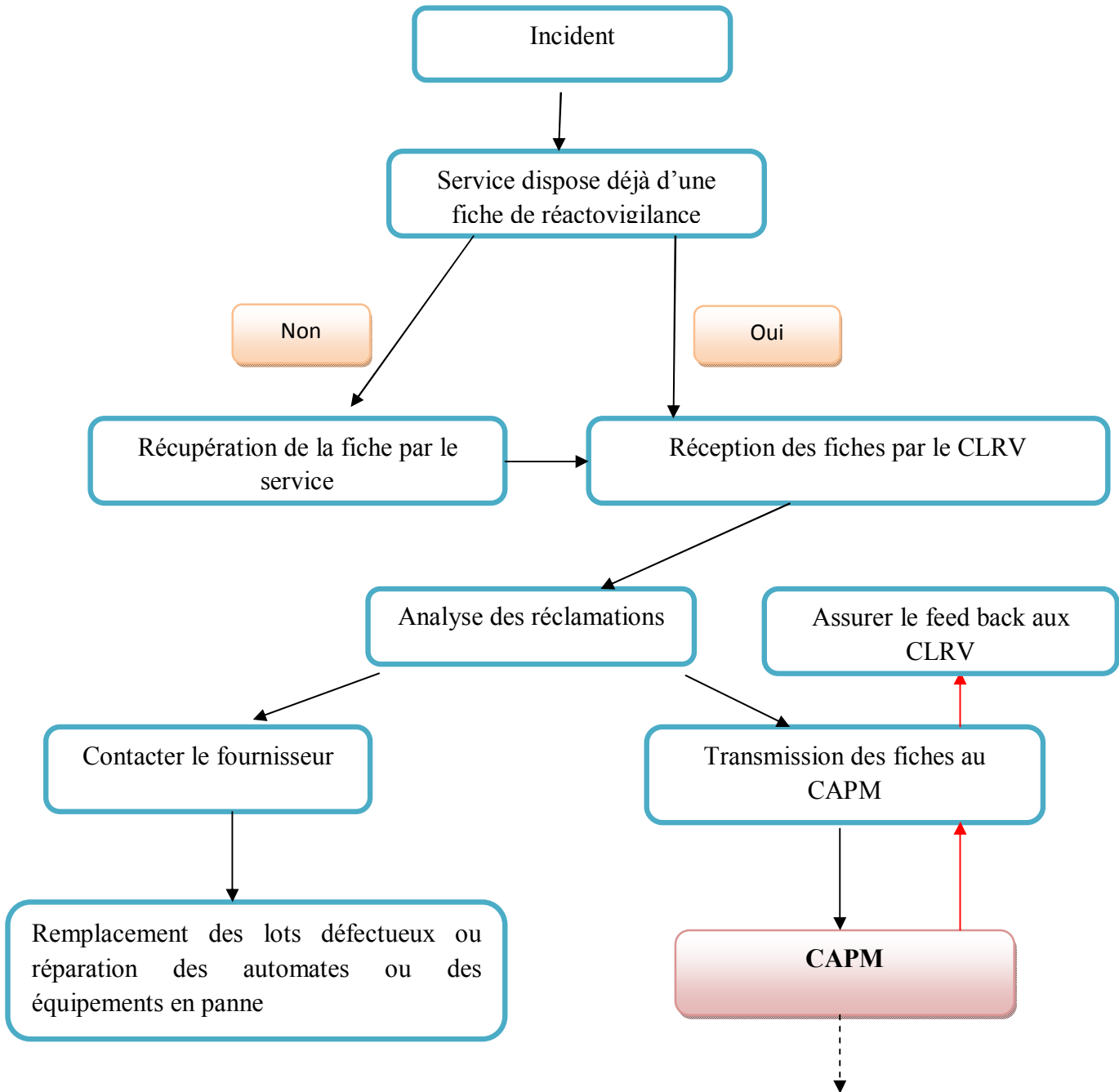


Figure 34 : Proposition du circuit de réclamation en réactovigilance à partir des établissements de santé nationaux

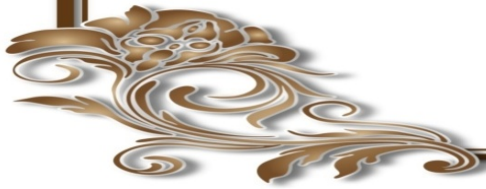
VI. CONCLUSION

Bien que le résultat d'analyse biologique est un élément essentiel de la décision médicale et dans la prise en charge du patient, tous les domaines de la biologie médicale doivent donc présenter les meilleures garanties de performance et de fiabilité, ce que le système de réactovigilance se propose d'encourager.

Ainsi que la maîtrise du risque lié à l'utilisation dispositifs médicaux à usage de diagnostic in vitro, dans nos établissements de santé impose la mise en place d'une organisation fiable de réactovigilance au niveau national. En pratique, ce dispositif a pour objectif de réduire la possibilité de répétition d'incidents du même type en divers endroits en différents moments, et donc d'améliorer la sécurité des patients et des utilisateurs. La réactovigilance demandera, pour une mise en place efficace, une collaboration entre biologistes, pharmaciens hospitaliers, industriels, DMP et CAMP.

Notre étude réalisée sur plusieurs étapes a permis de montrer que la réactovigilance fait partie intégrante du quotidien du professionnel de santé. Et que les besoins en réactovigilance évoluent fortement et sont nécessaires pour une meilleure traçabilité et une meilleure gestion globale du risque.

RÉSUMÉ



RÉSUMÉ

TITRE : La vigilance des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

AUTEUR : OUABBOU Niâma

MOTS CLES : Dispositif médical de diagnostic in vitro- Réactovigilance- Incident-établissement hospitalier

Introduction/objectif : L'Agence nationale de sécurité du médicament définit la réactovigilance comme «Un système d'évaluation de tous les incidents et risques d'incident liés à une défaillance ou à une altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro», Il s'agit d'évaluer les incidents et risques d'incidents susceptibles d'aboutir à un résultat erroné ou à un effet néfaste pour l'utilisateur, et donc pour le patient. Au Maroc, la réactovigilance n'est pas à ce jour introduite dans les établissements de soins, pourtant dans le monde plusieurs déclarations de problèmes liés à l'utilisation des DMDIV ont été rapportées. Le pôle pharmacie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat s'est engagé dans un projet de mise en place d'un système interne de réactovigilance, l'objectif est de rapporter son expérience quant à la gestion de la réactovigilance.

Matériel et méthodes : Notre étude s'est déroulée en 4 étapes :

- 1) Phase de conception et validation d'une fiche de déclaration établie par le Pôle pharmacie de l'HMIMV;
- 2) Phase d'information et de sensibilisation des laboratoires et services concernés;
- 3) Phase de distribution, collecte et d'étude des fiches de réactovigilance;
- 4) Phase de réalisation et suivi des actions correctives décidées.

Résultats : Durant les 6 ans d'étude, 142 alertes ont été recensées. La totalité de ces alertes a été transmise au pôle pharmacie qui assure le traitement, 78,46% des déclarations émanaient des laboratoires de biologie médicale, 45,78% ont concerné les réactifs.

Conclusion: Les résultats de notre étude ont permis d'évaluer la place de la réactovigilance dans le quotidien des professionnels de santé, et de montrer qu'il est indispensable de lutter pour son introduction dans le système de soin national.

SUMMARY

TITLE: Vigilance of in vitro medical diagnostic device

AUTHOR: OUABBOU Niâma

KEYWORDS: In vitro medical diagnostic device-in vitro medical device vigilance-Incident-Hospital

Introduction/objective: The National agency of drug safety defines the in vitro medical device vigilance as "an evaluation system of all incidents and incident risks related to a failure or a in vitro medical diagnostic device alteration" that means, we evaluate incidents and incidents risks that are likely to lead to a wrong result or a negative impact on the user, and so, on the patient. In Morocco, in vitro medical device vigilance procedures, are not yet introduced into health and care institutions, however, several notifications of problems related to In vitro medical diagnostic device usage were claimed. The Military Hospital of Instruction Mohamed V -Rabat pharmacy division has been engaged in implementing an internal in vitro medical device vigilance system, with the aim to report its experience in the management of the in vitro medical device vigilance.

Material and Methods: Our study was conducted in 4 steps:

- 1) The design and validation phase of a notification form prepared by the MHIMV pharmacy division;
- 2) Information and awareness phase of relevant laboratories and services;
- 3) Distribution, collection and study Phase of in vitro medical device vigilance sheets;
- 4) Implementation and monitoring phase of corrective decided measures.

Results: During the 6 years of study, 142 alerts were recorded. All of these alerts have been forwarded to the MHIMV pharmacy division that assures their processing and traceability, 78,46% of the notifications originate from medical biology laboratories, and 45.78% of them were from reagents.

Conclusion: The results of our research study helped us assess the in vitro medical device vigilance role in healthcare professionals daily life, and demonstrate that it is essential to fight for its introduction into the national healthcare system.

ملخص

العنوان : يقطعة الأجهزة الطبية في المختبر

من طرف : وعبو نعمة

الكلمات الأساسية : جهاز التشخيص الطبي في المختبر- يقطعة الأجهزة الطبية في المختبر - حادث - مستشفى

مقدمة / الهدف : تعرّف وكالة الأمن الوطني للصحة، يقطعة الأجهزة الطبية في المختبر، كنظام تقييم جميع الحوادث و الحوادث المحتملة المتعلقة بفشل أو ضعف جهاز التشخيص الطبي في المختبر، يتعلق هذا بتقييم الأحداث والحوادث المحتملة التي يمكن أن تؤدي إلى نتيجة غير صحيحة أو لها تأثير ضار بالنسبة للمستخدم، وبالتالي للمريض. في المغرب، يقطعة الأجهزة الطبية في المختبر لم تدخل حتى الآن في مرافق الرعاية الصحية، في حين نجد أنه تم الإبلاغ عن العديد من المشاكل المتعلقة باستخدام جهاز التشخيص الطبي في المختبر في العالم. تولّى قسم الصيدلة في المستشفى العسكري محمد الخامس، مشروع إنشاء نظام داخلي ليقطعة الأجهزة الطبية في المختبر، الهدف من هذه التجربة هو إشراك جميع المنخرطين في إدارة هذه اليقطعة .

المواد والطرق : أجريت هذه الدراسة في أربع خطوات:

1) مرحلة التصميم والتحقق من وثيقة التصريح أعدت من طرف قسم الصيدلة للمستشفى

العسكري محمد الخامس ؛

2) مرحلة إعلام وتوعية المختبرات والأقسام المعنية؛

3) مرحلة توزيع، جمع ودراسة وثيقة اليقطعة الأجهزة الطبية في المختبر؛

4) مرحلة تنفيذ وتتبع الإجراءات التصحيحية.

النتائج : خلال 6 سنوات من الدراسة، تم تسجيل 142 تنبيهها. وقد أحييت كل هذه التنبيهات إلى

قطب الصيدلة للمستشفى العسكري محمد الخامس، الذي يضمن المعالجة والتتبع . 78.46٪ من

التصريحات تأتي من المختبرات الطبية، و45.78٪ تعنى بها الكواشف.

الخلاصة : مكنتنا نتائج دراستنا من تقييم دور اليقطعة الأجهزة الطبية في المختبر وتقييم دورها في

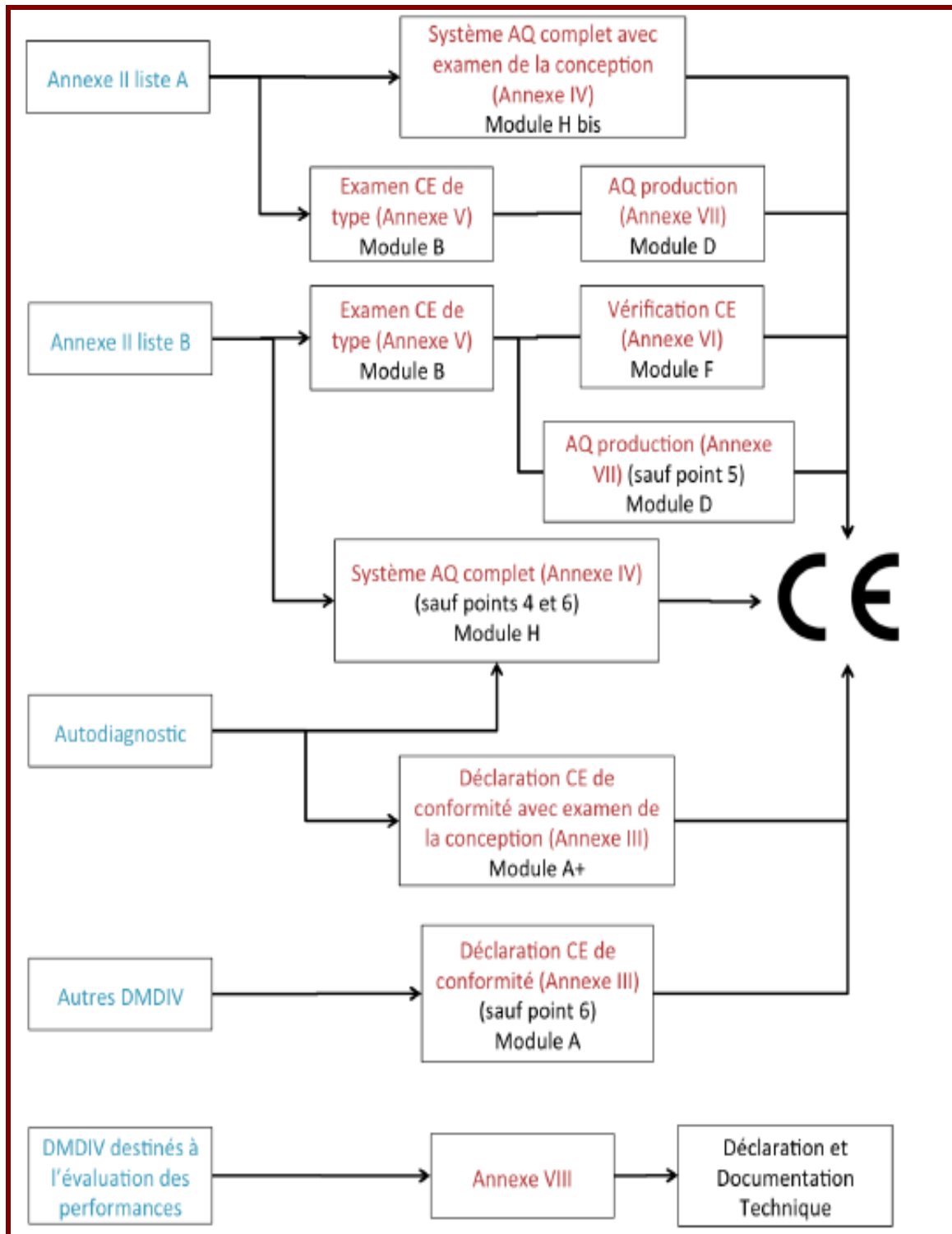
حياة العاملين في مجال الصحة، وتبين أنه من الضروري النضال من أجل إدخالها في نظام الرعاية

الصحية الوطني.

ANNEXES



Annexe I: Les procédures d'accès au marquage CE



Annexe II : Exemple d'attestation CE



ATTESTATION/ CERTIFICATE N° 20293 Révision 0
Délivrée à Paris le 17 Décembre 2010
Issued in Paris on December 17th, 2010

ATTESTATION CE / EC CERTIFICATE

Examen de type / Type Examination

ANNEXE V Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
ANNEX V DIRECTIVE 98/79/EC concerning in vitro diagnostic medical devices

Fabricant (nom et adresse) / Manufacturer (name and address)

DIAGAST
Parc Eurasanté - 251 avenue Eugène Avinée,
59374 LOOS CEDEX FRANCE

Catégorie du(des) dispositif(s) / Device(s) category

Annexe II Liste A : détermination des groupes sanguins : système ABO

Annex II List A : blood grouping determination : ABO system

Identification du(des) dispositif(s) / Identification of device(s)

HemaLife A1, A2, B, O - réf: 80714

Le LNE/G-MED atteste qu'à l'examen des résultats figurant dans le rapport référencé L010985-D8-1, un échantillon représentatif de la production est conforme aux exigences de l'annexe I de la directive 98/79/CE.

LNE/G-MED certifies that, on the basis of the results contained in the file referenced L010985-D8-1, a representative sample of the production complies with the requirements of the directive 98/79/EC, annex 1.

Début de validité / Effective date : December 17th, 2010 (included)

Valable jusqu'au / Expiry date : December 16th, 2015 (included)



10 04 01 2007

LNE - 20293 rev. 0


For the General Director
Laurence DAGALLIER
Deputy Director

Annexe III: Exemple de déclaration CE de conformité



EC Declaration of Conformity *Déclaration CE de Conformité*

DIAGAST declares that the in vitro medical device to which this certificate relates:
DIAGAST déclare par le présent certificat que le dispositif médical de diagnostic in vitro :

DC-Lys Kit

REF 20600

has been designed, produced and tested according to the essential health and safety requirements and is in conformity with the European Directive and European standards NF EN ISO 13485 and ISO 9001.
a été conçu, fabriqué et contrôlé selon les exigences essentielles sanitaires et de sécurité, et est en conformité avec la directive européenne et les normes européennes NF EN ISO 13485 et ISO 9001.

98/79/EC

Directive of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998, transposed (for France) in the edict n° 2001-198 of March 1st 2001, on in vitro diagnostic medical devices: Annex III - EC Declaration of conformity.

Directive du Parlement Européen et du Conseil du 27 Octobre 1998, transposée par l'ordonnance n° 2001-198 du 1er mars 2001, relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : Annexe III - Déclaration CE de conformité.

In consequence of, the CE mark has been affixed on the related device.
En conséquence de quoi le marquage CE a été apposé sur le dispositif précité.

July, 01st 2011/01 juillet 2011

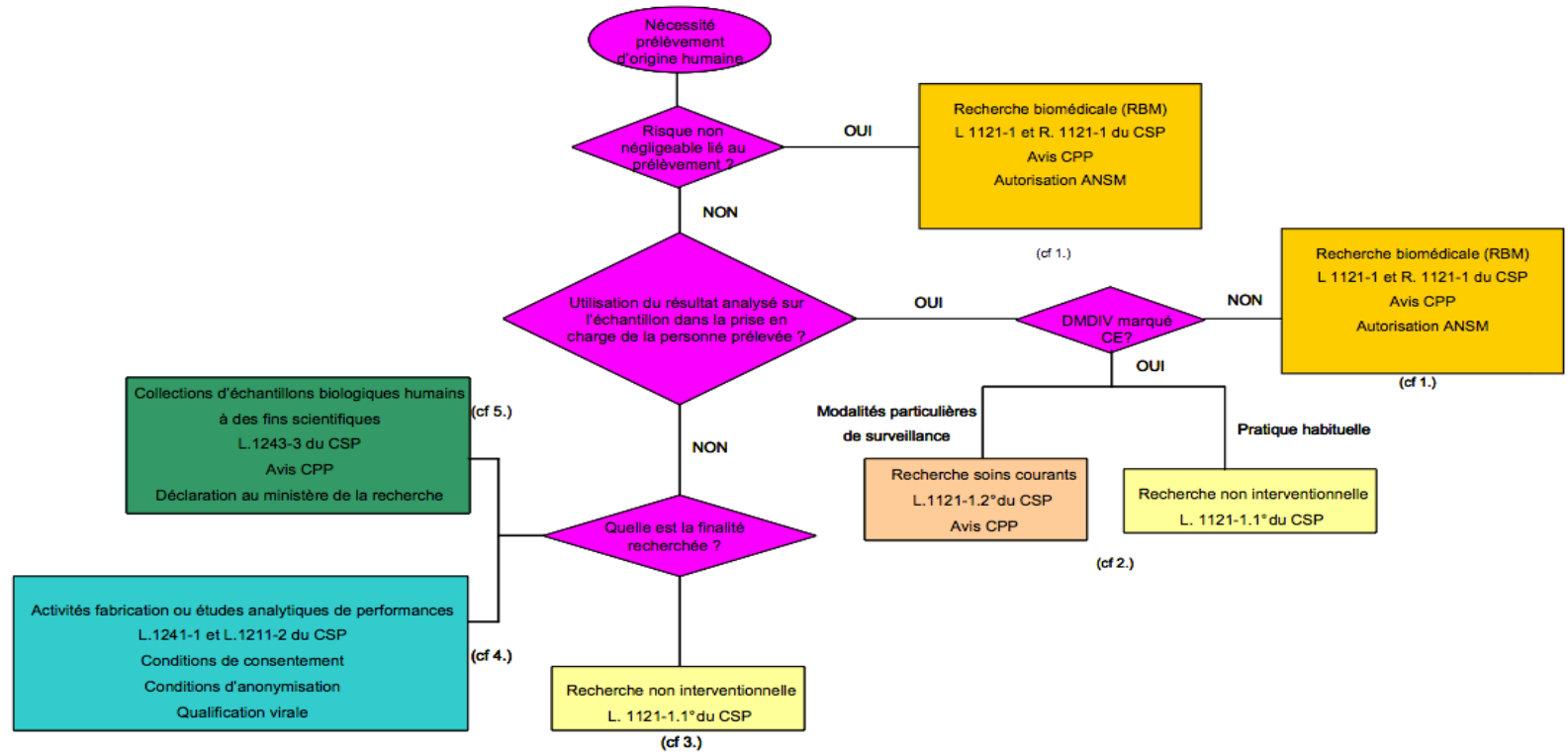
Chief Executive Officer/Président Directeur Général

(Yves Barbreau)



251 avenue Eugène Avinée – BP 9 – 59374 LOOS CEDEX – FRANCE

Annexe IV : Organigramme relatif aux études DMDIV



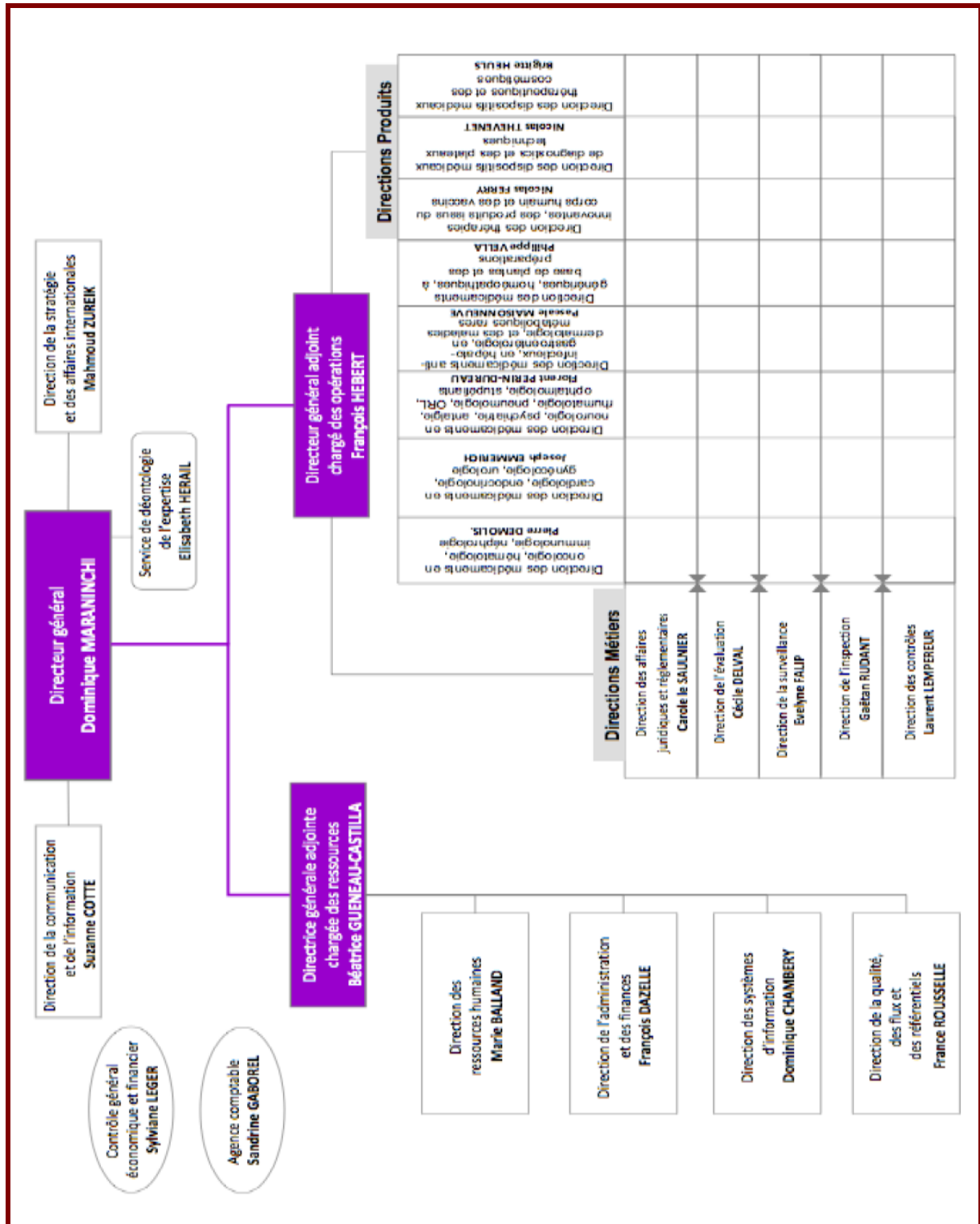
Annexe V: Formulaire de déclaration initiale de vigilance de l'ANSM

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Recherche biomédicale portant sur un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic in vitro Déclaration de vigilance : déclaration initiale <small>Articles L. 1123-10 et R. 1123-39 à 1123-44, R. 1123-48 et R. 1123-54 du code de la santé publique</small>	Formulaire 5
Suspicion d'effet indésirable grave inattendu <input type="checkbox"/>	
Evénement indésirable grave pouvant être lié au geste de mise en œuvre du dispositif médical <input type="checkbox"/>	
A envoyer	
Par Mèl (de préférence)	EC.DM-COS@ansm.sante.fr <small>(mettre en objet du mail « VIGILANCE + le n° attribué par l'ANSM lors de l'enregistrement de la demande d'autorisation et d'avis)</small>
Par courrier à :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques Essais cliniques 143-147 Boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis cedex
Par fax :	01.55.87.37.17 <small>(Spécifier à l'attention de l'ANSM/DMTCOS)</small>
Cadre réservé à l'ANSM	
Date de réception de la déclaration:	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Numéro d'enregistrement :	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> /ei <input type="text"/>

Annexe VI : Extrait du formulaire de déclaration de vigilance relatif à l'EI et la relation de causalité

<p>Information portant sur la suspicion d'effet ou d'évènement indésirable grave :</p> <p>Description complète incluant les signes, les symptômes, l'organe concerné et la sévérité, le ou les critères permettant de considérer l'effet comme grave, préciser le diagnostic correspondant le cas échéant : []</p> <p>Désignation de l'effet ou de l'évènement indésirable : []</p> <p>Date de début de la 1^{ère} manifestation []/[]/[]</p> <p>Date d'arrêt []/[]/[] ou Durée (préciser l'unité de temps) : []</p> <p>Conséquence de l'arrêt éventuel de l'utilisation du dispositif et le cas échéant de la reprise de son utilisation : []</p> <hr/> <p>Lieu de survenue (centre investigateur, hôpital, hôpital de jour, domicile, maison de repos...) []</p> <p>Evolution (il sera mentionné les informations relatives à la guérison et aux séquelles éventuelles, les examens complémentaires et traitements spécifiques requis le cas échéant et leurs résultats) []</p> <p>Décès <input type="checkbox"/> cause à préciser : []</p> <p>Toute information complémentaire sur la relation de causalité possible comprenant notamment toute information découlant de l'autopsie éventuelle ou d'autres examens post-mortem (dont le rapport du médecin légiste) lorsqu'ils sont disponibles : []</p>
<p>Eléments pertinents facilitant l'évaluation du cas : pathologies associées (pouvant avoir un lien de causalité avec l'EIG), antécédents médicaux, familiaux ; résultats obtenus après des investigations particulières : []</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Relation de causalité possible</p> <p>Estimation de l'imputabilité</p> <p>> par le promoteur :</p> <p>- au DM : certaine <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> improbable <input type="checkbox"/></p> <p>- au geste de mise en œuvre du DM : certaine: <input type="checkbox"/> probable : <input type="checkbox"/> possible : <input type="checkbox"/> improbable: <input type="checkbox"/></p> <p>> par l'investigateur (uniquement en cas de divergence entre le promoteur et l'investigateur) :</p> <p>- au DM : certaine <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> improbable <input type="checkbox"/></p> <p>- à la procédure de mise en œuvre du DM : certaine: <input type="checkbox"/> probable : <input type="checkbox"/> possible : <input type="checkbox"/> improbable: <input type="checkbox"/></p> <p>Commentaires pertinents : []</p>

Annexe VIII : Organigramme de l'ANSM (Juillet 2013)



Annexe X : Formulaire de déclaration des établissements de fabrication, d'importation, d'exportation, ou de distribution des réactifs à usage de Diagnostic in Vitro

Réf. : DE ER RL-3 Edition : 02 Date d'application : 04/11/2013 Page : 1 / 1	ENREGISTREMENT Formulaire de déclaration des établissements de fabrication, d'importation, d'exportation ou de distribution des réactifs à usage de Diagnostic in Vitro	Direction du Médicament et de la Pharmacie	
NOM DE LA SOCIETE IMPORTATRICE OU FABRICANT 			
<u>PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION</u>			
Date et Numéro de dépôt 			
➡ PIECES EXIGEEES POUR LA DECLARATION :			
	ND	MD	CA
1. La demande de déclaration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Le formulaire de déclaration de l'établissement dûment rempli (voir annexe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. La copie conforme du statut de l'établissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. La copie du plan de l'établissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Un dossier sur le personnel et matériels nécessaires à l'exercice des activités précitées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. L'organigramme signé et cacheté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Une note sur les moyens et les conditions de transport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Les certifications (qualité) que l'établissement détient au titrer de ses activités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Un courrier expliquant l'objet de modification de déclaration		<input type="checkbox"/>	
ND : Nouvelle Déclaration/MD : Modification de Déclaration/CA : Cessation des Activités.			
Cachet et signature de l'administration	Cachet et signature de la société/Laboratoire		

4- objet de la déclaration :

- Déclaration initiale de création de l'établissement ;
- Déclaration de modification affectant la déclaration initiale :
* objet de la ou des modifications :
.....
- Déclaration de la cessation des activités de l'établissement.

5- Catégories de réactifs objet des activités de l'établissement :

6- Identification de la personne chargée de la réactovigilance au sein de l'établissement:

- Nom et Prénom :
- Qualité au sein de l'établissement :
.....
- Adresse postale :
- Adresse électronique :
- Numéro de téléphone :

Date de la déclaration :

Signature et cachet du déclarant avec indication du nom, prénom et de la qualité.

**Annexe XI : Fiche signalétique accompagnant le
formulaire de dépôt de dossier d'enregistrement de
chaque réactif**

FICHE SIGNALÉTIQUE

1/ DENOMINATION COMMERCIALE DU REACTIF :

2/ CATEGORIE :

3/ NUMERO DE REFERENCE DU PRODUIT:

4/ NOM ET ADRESSE DU LABORATOIRE OU FOURNISSEUR COMMETTANT :

5/ NOM, ADRESSE, QUALITE ET RAISON SOCIALE DU DEMANDEUR :

6/ LIEU DE FABRICATION ET DE CONTROLE :

7/ DOMAINE D'UTILISATION :

8/ CONDITIONS D'UTILISATION :

9/ MODE D'EMPLOI :

10/ PRESENTATION :

11/ DUREE DE VALIDITE :

Signature et cachet de la société

Annexe XII : Exemple de lettre de notification d'incident, d'un fournisseur de DMDIV

Date de signature de la lettre : 13 avril 2016

RAPPEL URGENT CONCERNANT UN INSTRUMENT MÉDICAL
 Créatinine enzymatique, OSR6X204
 Cholestérol, OSR6X
 Triglycéride, OSR6X
 Acide urique, OSR6X
 Lactate, OSR6X
 Lipase, OSR6X

REF	LOT	S.O.
OSR6X OSR6X OSR6X OSR6X OSR6X OSR6X	Tous les lots	S.O.

Aux clients des systèmes AU de :

Beckman Coulter met en place des mesures locales pour les produits cités ci-dessus. Cette lettre contient des renseignements importants qui requièrent une attention particulière.

PROBLÈME :	<p>Il est possible que l'administration de métamizole (Dipyrone) cause une interférence médicamenteuse et produise de faux faibles résultats.</p> <p>Nous n'avons reçu aucune plainte de la part de clients concernant ce problème en particulier.</p>
CONSÉQUENCES :	<p>Le métamizole (Dipyrone) a été identifié comme substance interférente pouvant entraîner de faux faibles résultats dans les dosages suivants : cholestérol OSR6X triglycéride OSR6X acide urique OSR6X lactate OSR6X créatinine enzymatique OSR6X et lipase OSR6X. Il s'agit d'une substance interférente non documentée auparavant.</p> <p>Ces interférences se fondent sur une interaction chimique avec la réaction de Trinder, d'une façon similaire à l'interférence de la NAC précédemment identifiée par</p>
MESURES :	<p>Sachez que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les résultats des tests de Trinder peuvent être faibles, et ce de manière erronée, si l'échantillon sanguin est prélevé lorsque le métamizole est toujours présent. • La ponction veineuse doit être effectuée avant l'administration de métamizole. Une ponction veineuse réalisée pendant ou immédiatement après l'administration de métamizole peut entraîner de faux faibles résultats.

RÉSOLUTION :

La déclaration suivante a été ajoutée à la section Substances interférentes des modes d'emploi de la créatinine enzymatique (BLOS6), du cholestérol (BAOS6), des triglycérides (BAOS6X), de l'acide urique (BAOS), du lactate (BAOS6X) et de la lipase (BAOS6).

« Une ponction veineuse réalisée pendant ou immédiatement après l'administration de métamizole (Dipyrone) peut entraîner de faibles faux résultats pour <ANALYTE SPÉCIFIQUE>. La ponction veineuse doit être réalisée avant l'administration de métamizole. »

Les modes d'emploi mis à jour sont disponibles sur le site Web de dans la section *Technical Documents* (Documents techniques). Veuillez effectuer une recherche en utilisant l'option *Reagent/Calibrators/Controls* (Réactifs/Étalonneurs/Contrôles).

Veuillez partager ces renseignements avec le personnel concerné de votre laboratoire et conserver cette notification dans la documentation du système-qualité de votre laboratoire. Si vous avez fait parvenir un des produits affectés de la liste ci-dessus à un autre laboratoire, veuillez leur fournir un exemplaire de cette lettre.

Veuillez remplir et renvoyer le formulaire de réponse ci-joint dans les 10 jours afin de nous confirmer que vous avez reçu cette importante communication.

Pour toute question concernant cette notification, communiquez avec notre Centre d'assistance clientèle

- Par l'entremise de notre site Web.
<http://www.>
- Par téléphone, appelez le 1-800-223-0130 à partir du Canada et des États-Unis
- Pour les autres pays, communiquez avec votre représentant local.

Nous regrettons sincèrement les inconvénients que cette situation a causés à votre laboratoire.

Sincères salutations,

Responsable du groupe qualité et déléguée aux affaires réglementaires

Pièce jointe : formulaire de réponse

le logo stylisé ainsi que les noms de produits et services présente sont des marques de commerce ou des marques déposées de d'autres pays.

qui sont mentionnés dans la , Inc., aux États-Unis et dans

Annexe XIII : formulaire de réponse du distributeur, importateur du DMDIV

CUSTOMER RESPONSE FORM					
Enzymatic Creatinine, Cholesterol, Triglyceride, HDL-Cholesterol, Lactate, Uric Acid, Lipase					
REF	Lot	⚠	REF	Lot	⚠
OSR6	All	N/A	OSR	All	N/A
OSR6 OSR6 OSR6 OSR6	All	N/A	OSR OSR OSR OSR	All	N/A
OSR OSR OSR	All	N/A	OSR OSR	All	N/A
OSR6 OSR OSR OSR	All	N/A			

Check the appropriate box below:

I have read and understood the information within the accompanying Notification. All relevant personnel have been informed of its contents, any necessary actions taken and records retained as part of our Laboratory Quality System documentation.

Or:

We do not have this product.

Signed: _____ Date: _____

Name: _____ Title: _____

Tel: _____ Email: _____

Quantity of product discarded: _____

Please return to:

Mailing Label

Other site specific response return information

_____ is updating the customer address list for product notifications. If the contact information on your notification is inaccurate, please update:

Name: _____ Title: _____

Tel: _____ Email: _____

«CUST_NAME»
«ADDRESS»
«CITYSTATEZIP»

Annexe XIV : Exemple de Formulaire de réponse client utilisateur du DMDIV

FORMULAIRE DE RÉPONSE CLIENT

Créatinine enzymatique, cholestérol, triglycéride, acide urique, lactate, lipase

REF	<input type="checkbox"/> LVP	<input type="checkbox"/>
OSR	Tous	S.O.
OSR OSR OSR OSR	Tous	S.O.
OSR OSR OSR	Tous	S.O.
OSR OSR OSR OSR	Tous	S.O.
OSR OSR	Tous	S.O.
OSR OSR	Tous	S.O.

Cochez la case appropriée :

J'ai lu et compris les renseignements contenus dans la notification ci-jointe. Tout le personnel concerné a été prévenu de son contenu, des mesures adéquates ont été prises et les documents sont conservés dans la documentation du Système-qualité du laboratoire.

Ou :

Nous n'avons pas ce produit.

Signature : _____ Date : _____

Nom : _____ Fonction : _____

Tél. : _____ Courriel : _____

Quantité de produit jetée : _____

Veuillez retourner à :

Autres renseignements concernant l'envoi des réponses au site

met à jour la liste des adresses de clients pour les notifications sur les produits. Si les coordonnées apparaissant sur votre notification sont inexactes, veuillez les mettre à jour :

Nom : _____ Fonction : _____

Tél. : _____ Courriel : _____

« NOM_CLIENT »
« ADRESSE »
« VILLE_PROVINCE_CODE_POSTAL »



REFERENCES

- [1] SIDIV. L'industrie du Diagnostic In Vitro .2015. <http://www.sidiv.fr/> , consulté le 05/12/2015.
- [2] IRDES 2015. Dépense de la Santé. Compte de la Santé 2014. <http://www.irdes.fr/enseignement/chiffres-et-graphiques/depenses-de-sante/consommation-medicale-totale.html>, consulté le 05/12/2015.
- [3] Direction Générale des Entreprises. Réglementation Harmonisée au Niveau Européen. Dispositifs Médicaux In Vitro 2015. http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/libre-circulation-marchandises/dispositifs-medicaux-in-vitro.pdf, consulté le 05/12/2015.
- [4] Régime Juridique des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro. http://mtriay.free.fr/Textes_officiels/csp_L_5221_1_8.html, consulté le 06/12/2015.
- [5] Glossaire Internationale. Nouvelle Approche. <http://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/nouvelle-approche.html>, consulté le 06/12/2015.
- [6] Résolution du Conseil du 21 décembre 1989, concernant une approche globale en matière d'évaluation de la conformité (JOCE C10 du 16.01.1990). [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31990Y0116\(01\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:31990Y0116(01)), consulté le 05/12/2015.

- [7] Evolution de la réglementation technique Européenne. http://www.utc.fr/~mastermq/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2007-2008/projets/evol_reglt_europe/evol_reglt_europe.html, consulté le 06/12/2015.
- [8] Le Marquage CE vous Ouvre les Portes du Marché Européen. http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/libre-circulation-marchandises/marquage-ce-brochure.pdf, consulté le 11/12/2015.
- [9] SIDIV, l'industrie du diagnostic in vitro. Rapport 2013. <https://www.rochediagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/publications/Chiffres-cles-Sidiv-edition-2013.pdf>, consulté le 06/12/2015.
- [10] Européen IVD market statistique .rapport 2014. http://www.medtecheurope.org/sites/default/files/resource_items/files/European%20IVD%20Market%20Report%202014_1.pdf, consulté le 07/12/2015.
- [11] Institut des Métiers et Formation des Industrie de Santé. Diagnostic In Vitro.2015. <http://www.imfis.fr/les-industries-de-sante/diagnostic-in-vitro/>, consulté le 08/12/2015.
- [12] ANSM. Rapport d'activité 2014. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bc11197087fe7895f7618197436fa64.pdf, consulté le 11/10/2015.

- [13] DRASS Midi-Pyrénées. DM, concepts et réalités de terrain. Mai 2005.
http://www.hosmat.eu/materiovigilance/dm_guide_juridique.pdf,
consulté le 11/10/2015.
- [14] Rannou E. Les tests rapides d'orientation diagnostique à la pharmacie
d'officine: étude prospective. Th D Pharm, Lyon 1; 2013.
- [15] Directive 98/79/CE du Parlement Européen et du Conseil du 27 octobre
1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (JO L 331
du 7.12.1998). [http://eur-lex.europa.eu/legal-
content/FR/TXT/?uri=celex%3A31998L0079](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A31998L0079), consulté le 13/06/2015.
- [16] GMDN. <http://www.gmdnagency.com/> consulté le 13/06/2015.
- [17] WHO. GMDN Presentation.
[http://www.who.int/entity/medical_devices/innovation/GMDN_Present
ationWHO.ppt](http://www.who.int/entity/medical_devices/innovation/GMDN_PresentationWHO.ppt), consulté le 12/10/2015.
- [18] WHO. GDMN User Guide, Version 2010.
[http://www.who.int/medical_devices/innovation/GMDN_Agency_User
_Guide_v120810.pdf](http://www.who.int/medical_devices/innovation/GMDN_Agency_User_Guide_v120810.pdf), consulté le 12/10/2015.
- [19] EDMA. Global IVD Classification.
<http://www.medtecheurope.org/industry-themes/topic/114>, consulté le
15/10/2015.
- [20] EDMA. Global IVD Classification Version 7. Novembre 2007.

- [21] EDMA. GMDN to EDMA code correlation table. <http://www.ce-marking.com/GMDN-EDMA-Codes.pdf> , consulté le 15/10/2015.
- [22] EDMA. Global IVD Products Classification Version 7. Novembre 2007.
- [23] Vers une Nouvelle réglementation des DMDIV 2012/067 http://www.rcts.fr/wp-content/uploads/2015/04/DeviceMed_vers_une_classification_plus_contrainte_des_DMDIV_Articles2014-3.pdf, consulté le 28/09/2015.
- [24] Chambre de Commerce et de l'Industrie de asse-Normandie. 39 réponses pour réussir le marquage CE (Dispositifs Médicaux). http://www.bassenormandie.cci.fr/iso_album/guidedmdefinitif_aout2012_pdf.pdf, consulté le 28/09/2015.
- [25] Annexes de la directive 93/42CEE (modifiées par la Directive 2007/47/CE)
- [26] Commission Européenne. À propos de la Commission européenne. http://ec.europa.eu/about/index_fr.htm, consulté le 26/09/2015.
- [27] ANSM. <http://ansm.sante.fr>, consulté le 26/09/2015.
- [28] Article L5311-1 du Code de la Santé Publique.

- [29] European Commission. Nando (New Approach Notified and Designated Organisations) Information System. http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm?fuseaction=directive.nb&refe_cd=EPOS_43781, consulté le 28/09/2015.
- [30] DIAGAST. <http://www.diagast.com/>, consulté le 26/09/2015.
- [30] European Commission. Publication of titles and references of harmonised standards under the directive. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:022:0030:0034:EN:PDF>, consulté le 28/09/2015.
- [31] ANSM. Kit de Formation. Marquage CE. ansm.sante.fr/var/ansm.../914076ac9e53dd83757bec4d84480f22.ppt, consulté le 04/11/2015.
- [32] European Commission. Publication of titles and references of harmonised standards under the directive. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:022:0030:0034:EN:PDF>, consulté le 04/11/2015.
- [33] JO L 131 du 16.5.2002, p. 17
- [34] JO L 318 du 4.12.2009, p. 25

- [35] ANSM. Surveillance du marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMDIV). [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/(offset)/0) , consulté le 07/11/2015.
- [36] Université Lille 2. Le marquage CE des dispositifs médicaux. http://pharmacie.univlille2.fr/coursenligne/marquagece/co/4_6_FocusEssaisCliniq.html, consulté le 26/10/2015.
- [37] Arrêté du 11 mai 2009 relatif aux définitions de certaines catégories de recherches biomédicales.
- [38] ANSM. Essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. [http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifsmedicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicauxet-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifsmedicaux-de-diagnostic-in-vitro/Essais-cliniques-portant-sur-les-dispositifs-medicauxet-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/(offset)/0) , consulté le 20/12/2015.
- [39] Loi de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004 (articles 88 à 97) du Code de la Santé Publique.
- [40] Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique d'Ile-de-France. Lettre de la DRC 2007 n°2. http://www.sfctcv.net/ftp/documents/doc_JL_2010_0003.pdf , consulté le 20/12/ 2015.

- [41] ANSM. Interprétation des réglementations relatives aux études liées aux DMDIV nécessitant la collecte d'échantillons d'origine humaine. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ec0686500488da1eee66bf62d0ae0610.pdf, consulté le 22/12/2015.
- [42] ANSM. Mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Juillet 2013.
- [43] ANSM. Formulaire 1 - Demande d'autorisation auprès de l'ANSM et de demande d'avis du CPP pour une recherche biomédicale portant sur un dispositif médical.
- [44] ANSM. Procédure de pré-soumission à l'ANSM de certains essais cliniques. Juillet 2013. [http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicauxdediagnostic-in-vitro/Pre-soumission/\(offset\)/6](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicauxdediagnostic-in-vitro/Pre-soumission/(offset)/6) , consulté le 19/12/2015.
- [45] ANSM. Exemples de modifications substantielles et non substantielles pour l'ANSM. Juillet 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c00c150841ff2c7e2335224f4fea585e.pdf , consulté le 19/12/ 2015.
- [46] Code de la santé publique - Article R1123-39

- [47] ANSM. Schéma de déclaration des données de sécurité à l'ANSM et au CPP.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a24d2823eb742152b197474005626c93.pdf , consulté le 25/11/ 2015.
- [48] ANSM. Formulaire 5 - Déclaration de vigilance : déclaration initiale.
[http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-dediagnostic-in-vitro/Formulaires-et-modeles-a-telecharger/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-dediagnostic-in-vitro/Formulaires-et-modeles-a-telecharger/(offset)/3), consulté le 19/12/2015.
- [49] ANSM. Phase pilote relative à la déclaration des événements indésirables graves survenus au cours des recherches biomédicales portant sur un dispositif médical.
[http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-dediagnostic-in-vitro/Phase-pilote-pour-les-EIGs/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-dediagnostic-in-vitro/Phase-pilote-pour-les-EIGs/(offset)/4), consulté le 12/11/ 2015.
- [50] GERARD Janvier et Fialon, PIERRE. “La gestion des risques à l’hôpital”, *Techniques hospitalières*, n° 652, décembre 2000, p. 45-48.
- [51] Code de la santé publique, [articles R. 5222-1 à R. 5222-19](#)
- [52] ANSM. Actualités en réactovigilance Bilan et nouveaux outils
[http://p2r0910.free.fr/dl/Roneos%20D1%20\(1er%20quad\)/13%20-%20Semaine%2006-12/presentation-finale-rv.pdf](http://p2r0910.free.fr/dl/Roneos%20D1%20(1er%20quad)/13%20-%20Semaine%2006-12/presentation-finale-rv.pdf), consulté le 19/01/2016.

- [53] Académie nationale de pharmacie. Réactovigilance. Rapport de l'académie nationale de pharmacie.2013.
- [54] ANSM. ANSM rapport d'activité 2014, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bc111197087fe7895f7618197436fa64.pdf, consulté le 24/01/2016.
- [55] Legifrance. Le Service Public de la Diffusion des Droits. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031305343&dateTexte=&categorieLien=id>, consulté le 24/01/2016.
- [56] Chapitre I, Article 1 de la loi 11-08.
- [57] Chapitre II, Article 6, de la loi 11-08.
- [58] Chapitre IV, Article 15; 16; 17; 18; 19; du décret n°2-12-149 d'application de la loi 11-08.
- [59] Chapitre III, Article 08; 09; 10; de la loi 11-08.
- [60] Chapitre I, Article 01; du décret n°2-12-149 d'application de la loi 11-08.
- [61] Chapitre I, Article 02; 03; 04; 05; 06; 07; 08; du décret n°2-12-149 d'application de la loi 11-08.
- [62] Chapitre VI, Article 23; du décret n°2-12-149 d'application de la loi 11-08.
- [63] Chapitre VI, Article 20-35; de la loi 11-08.

- [64] Circulaire n° 38/DRH.
- [65] Arrêté de la loi 11-08 en cours.
- [66] Chapitre V, Article 16; 17; 18; 19; de la loi 11-08.
- [67] Chapitre IV, Article 11; 12; 13; 14; 15; de la loi 11-08.
- [68] Leblanc RM. Comment fonctionne la réactovigilance aujourd'hui ?
OptionBio 2008 ; 405 : 24-5.
- [69] ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE. RAPPORT de
l'Académie nationale de Pharmacie. « Réactovigilance » 2013
http://acadpharm.org/dos_public/REactovigilance_rapport_VF.pdf ,
Consulté le 10/06/2016
- [70] Rapport d'activité de l'ANSM 2012
[file:///C:/Users/BA/Downloads/ANSM_Rapport-Activite-2012_v3%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/BA/Downloads/ANSM_Rapport-Activite-2012_v3%20(2).pdf), consulté le 08/06/2016
- [71] Rapport d'activité de l'ANSM 2013
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/299b594a35d9aec9d4779d0a685e3fcd.pdf, consulté le 10/06/2016

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحسب بالله العليم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 87

سنة : 2016

يقظة الأجهزة الطبية في المختبر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : نعمة وعبو

المزودة في : 15 غشت 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: يقظة الأجهزة الطبية في المختبر - جهاز التشخيص الطبي في المختبر -
حادث - مستشفى.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

مشرفة

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سناء مكرم

أستاذة في علم الصيدلة

السيد: أحمد بنانة

أعضاء

أستاذ في التدبير والتسيير الصيدلاني والإعلاميات

السيدة: بشرى مداح

أستاذة في علم الصيدلة

السيدة: نوال الشرقاوي

أستاذة في الصيدلة الغالبية