

## **Académie Nationale de Médecine**

### **Recommandations pour améliorer l'évaluation et le contrôle des dispositifs médicaux**

#### **Résumé**

Ensemble très hétérogène, les dispositifs médicaux (DM) sont soumis à une réglementation fondée sur trois concepts : - le marquage CE, organisé à l'échelle européenne, qui subordonne la mise sur le marché à la démonstration préalable de la sécurité et des performances des DM, - l'évaluation du service rendu ou de son amélioration par ces DM, qui conditionne la prise en charge par l'Assurance Maladie en France, - et enfin la matériovigilance, organisée également au niveau national, qui permet la détection des failles de conception ou de fabrication et celle des anomalies de fonctionnement ou de vieillissement.

Ce système récent a pour points forts d'être fondé sur une législation européenne développée et un référentiel, et d'aborder l'ensemble des dispositifs malgré leur diversité. Il présente cependant plusieurs faiblesses :

- les organismes notifiés habilités à délivrer le marquage CE sont inégaux en moyens et en exigences ;
- la banque de données européenne sur les DM n'est pas encore opérationnelle ;
- les essais précliniques sont souvent limités à un minimum, notamment pour tout ce qui a trait au vieillissement des matériaux et des dispositifs sur banc physique ou après implantation chez l'animal ;
- les essais cliniques de marquage CE sont parfois abusivement remplacés par un dossier d'analyse de la littérature ;
- l'essai clinique randomisé, développé pour l'évaluation des médicaments, est mal adapté aux DM. Des méthodes spécifiques d'évaluation des dispositifs médicaux doivent être développées et enseignées ;
- le suivi des DM après leur mise sur le marché, qui est en principe obligatoire, a un faible retour. Un tel suivi pourrait détecter précocement les cas qui relèvent de la matériovigilance, et éviter ainsi la diffusion de DM non sûrs ;
- l'évaluation du service rendu apporté par un DM, n'est pas suffisamment dissociée des procédures de prise en charge, et devrait être effectuée avec une méthodologie adaptée aux DM ;
- la matériovigilance est difficile à mettre en oeuvre parce que le dossier de conception des DM et des risques encourus n'est pas simple à expertiser et qu'il n'existe pas de structure de coordination au plan international.

Les recommandations de l'Académie concernent :

- la recherche méthodologique qui doit être développée dans les domaines suivants : analyse de risque, essais pré-cliniques et cliniques, évaluation du service médical rendu et évaluation des coûts des DM ;
- la formation à la méthodologie et à la pratique de l'évaluation des DM ;
- le développement du suivi après mise sur le marché ;
- l'évaluation du service rendu qui devrait être dissociée de celle des coûts et de la prise en charge, organisée au niveau européen et confiée à des

professionnels représentatifs des secteurs public et privé, indépendants et rémunérés ;

- la matériovigilance qui devrait prendre en compte les problèmes d'ensemble des produits de même catégorie, permettre un examen rétrospectif de l'analyse de risque et du dossier de conception des DM, et enfin être coordonnée au niveau européen ;
- le vieillissement et l'obsolescence : les DM devraient être soumis à une évaluation périodique concernant l'ensemble des produits de même catégorie et prenant en compte l'évolution des techniques.

## Summary

Medical devices are an heterogeneous group. The legislation to which they are submitted is based upon three concepts: the European EC label which allows distribution throughout Europe provided that safety and performance are satisfied, a health technology assessment and appraisal necessary to obtain a financial support from the french Social Security services, and medical device vigilance aimed at detecting design or manufacturing errors, malfunctions or ageing defects.

This system is still evolving and several weaknesses are noteworthy:

- the organisations authorized to grant EC labelling have unequal means and requirements ;
- the European medical device data base is not yet operational ;
- preclinical tests are often minimal, especially with regard to material and device ageing tested on physical models or on animals ;
- clinical tests for EC labelling are often overlooked and replaced by a mere analysis of the scientific literature;
- random clinical tests, developed for drug evaluation, are poorly adapted to assess medical devices. Specific methods for the assessment of medical devices should be developed and taught ;
- medical device post market follow-up, though compulsory, has a poor yield. Such a follow-up could improve early surveillance and avoid the distribution of unsafe medical devices ;
- health technology assessment is too closely linked to health technology appraisal. Health technology should be assessed by using methods adapted to the medical device problems ;
- medical device vigilance may be impaired by a lack of expertise with regard to risk analysis and design files. Its organisation at the European level is not yet satisfactory.

The French National Academy of Medicine makes the following proposals :

- methodological research development in the following areas: risk analysis, preclinical and clinical tests, assessment and appraisal of health technology, assessment of medical device costs ;
- training on the methodology and practice of medical device assessment ;
- post market follow-up development ;
- the separation of medical device assessment and medical device cost evaluation and appraisal. Medical device assessment should be organized at the European level and performed by independent investigators representing the public and private medical practice and receiving an honorarium ;
- medical device vigilance should take into account the problems common to the same class of products, allow for retrospective expertise on the

- risk analysis and design file and be organized at the European level ;
- the ageing and obsolescence of medical devices should be periodically tested as regards security, performances and technology assessment, and take the progress of medical devices into account.

## Introduction

Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux implantables actifs sont définis par l'article L. 665-3 du code de la Santé Publique : *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit d'origine ni humaine ni animale ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs.*

On dénombre plus de 80.000 dispositifs médicaux en Europe. Allant du consommable le plus banal à l'équipement le plus onéreux, ils représentent un ensemble très hétérogène et d'évolution rapide, essentiel à la pratique médicale préventive, diagnostique, thérapeutique ou de suppléance, et qui englobe presque tous les moyens diagnostiques et thérapeutiques qui ne sont pas des médicaments. Le poids des dispositifs médicaux dans les dépenses de santé en France est d'environ 4500 Meuros par an, soit 4,5 % des dépenses de santé et 0,5 % pour les dispositifs implantables.

La complexité de cet ensemble commence avec la définition même, assez ambiguë, des dispositifs médicaux. Si certains équipements ou produits à usage unique sont à l'évidence des dispositifs médicaux (par exemple une gamma-caméra ou une seringue) certains appareils qui pourraient répondre à la définition du Code de la Santé Publique, par exemple une ambulance ou un ascenseur d'hôpital, ne sont pas considérés comme des dispositifs médicaux. La proposition de considérer un dispositif comme « médical » émane du constructeur et découle de l'utilisation envisagée, mais doit être validée par les autorités. Par exemple un laser d'épilation ne sera considéré comme dispositif médical que si il est destiné au traitement de l'hirsutisme. Le classement peut changer au cours du temps : les générateurs de liquide de dialyse naguère considérés comme hors du champ des dispositifs médicaux y ont été intégrés récemment. L'AFFSAPS est conduite à trancher les cas litigieux et plus de 200 dossiers ont été examinés à cet effet en 2001, ce qui illustre les difficultés de mise en œuvre de la définition des dispositifs médicaux.

A l'hétérogénéité des dispositifs médicaux répond la complexité de la réglementation qui leur est appliquée et la multiplicité des organismes officiels chargés, en France, de la mettre en application.

Au plan réglementaire, les dispositifs médicaux sont soumis aux dispositions des directives européennes 90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/79/CEE [1]. L'existence d'une réglementation européenne développée et d'un référentiel constitue l'un des points forts du système mis en place progressivement à partir de 1990, avec une évolution rapide des normes et de la mise en place de la réglementation.

En quelques dizaines d'années, la conception et la fabrication des dispositifs médicaux sont passées d'un mode artisanal à un mode industriel.

Contrairement aux médicaments, les dispositifs médicaux sont évolutifs, ce qui souligne l'importance de l'assurance qualité et de l'analyse de risque depuis leur conception jusqu'à leur distribution, et de la matériovigilance qui doit être mise en œuvre précocement et couvrir l'ensemble du domaine pour être réellement efficace.

Le système réglementaire actuel repose sur trois concepts complémentaires :

- le marquage CE, indispensable à la mise sur le marché intérieur européen ; l'évaluation en vue du marquage CE porte principalement sur la sécurité, la compatibilité (e.g. biologique ou électromagnétique) et les performances ;
- la prise en charge des dispositifs médicaux par l'Assurance Maladie relève des états qui demeurent souverains dans ce domaine. Les directives européennes n'abordent pas les concepts de service rendu ou d'amélioration du service rendu (c'est-à-dire l'évaluation de l'intérêt d'un dispositif médical ou d'une classe de dispositifs médicaux dans la prise en charge d'une maladie ou d'un handicap) ;
- le système de matériovigilance, réseau de détection des failles de l'assurance qualité de conception et fabrication, des anomalies de fonctionnement et de vieillissement ;

D'éventuelles mesures *a posteriori* peuvent être prises par les états membres dans le cadre de la surveillance du marché et de la veille sanitaire (par exemple : contrôles complémentaires, limitation de mise sur le marché).

Ce rapport a pour objectifs de montrer les principales insuffisances et certaines incohérences du système actuel, en suivant les différentes étapes de la vie des dispositifs médicaux et en analysant les méthodes d'essai des dispositifs médicaux, puis de proposer des mesures susceptibles d'apporter des solutions aux problèmes identifiés.

Selon le type de dispositif médical, les exigences réglementaires sont plus ou moins contraignantes, et les différents essais nécessaires ont certaines spécificités. Nous nous sommes cependant attachés à une description commune, conforme à l'esprit de la réglementation.

Ce rapport n'aborde pas le cas des dispositifs médicaux faits sur mesure pour un patient déterminé ou des dispositifs médicaux développés ou modifiés dans un but de recherche. Ces pratiques s'inscrivent dans un cadre réglementaire différent ; elles posent des problèmes spécifiques, en particulier en termes de responsabilité et de méthodes d'évaluation, et pourraient faire l'objet d'un autre rapport.

## 1. Classes de dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux sont répartis entre quatre classes (I, II a, II b, III et dispositifs implantables actifs) correspondant à des niveaux de risque croissants, définies dans le tableau suivant :

Classe	Caractérisation
classe de risque I	faible degré de risque
classe de risque II a	degré moyen de risque
classe de risque II b	potentiel élevé de risque
classe de risque III	potentiel très sérieux de risque
dispositifs implantables actifs	

La classe à laquelle appartient un dispositif est proposée par le fabricant. Cette classification repose sur les critères principaux suivants :

- la durée d'utilisation du dispositif : de quelques minutes (temporaire) à plusieurs années (implantable),
- le caractère effractif ou non du dispositif,
- l'utilisation éventuelle du dispositif pour des actes chirurgicaux,
- le caractère actif ou non du dispositif,
- la partie vitale ou non du corps concernée par le dispositif (systèmes circulatoire et nerveux centraux).

Le marquage CE est nécessaire et suffisant pour la mise sur le marché d'un dispositif médical, indépendamment de sa prise en charge. Les dispositifs médicaux des classes IIb, III et les dispositifs médicaux implantables doivent de plus faire l'objet d'une communication auprès de l'AFSSAPS lors de leur mise en service.

En pratique, on doit distinguer trois cas :

- les consommables et petits matériels (e.g. compresse, cathéter, bistouri) dont le financement est intégré à un acte médical global (e.g. intervention chirurgicale). L'enjeu médical de ces matériels est faible et, une fois leur sécurité d'emploi démontrée, leur diffusion pose essentiellement des problèmes d'achat et de tarification ;
- les dispositifs médicaux individuels (e.g. prothèse) qui ne sont largement diffusés que si ils bénéficient d'une prise en charge par l'Assurance Maladie ;
- les dispositifs d'équipement dont l'utilisation n'est pas prise en charge directement, mais à travers les actes médicaux auxquels ils contribuent. Le service médical rendu par ces dispositifs n'est pas toujours évalué. Ils peuvent être soumis à des autorisations particulières, dans le cadre de la carte sanitaire des "équipements lourds" (e.g. scanographe à RX ou gamma-caméra). Certains dispositifs de ce type sont la source de dépenses importantes en consommables (e.g. certains dispositifs d'imagerie) pour les établissements publics ou privés qui les ont acquis. Ces dispositifs comportent parfois un impact médical majeur par l'avantage décisif qu'ils prétendent apporter. Ils posent alors des questions cruciales concernant l'organisation des soins et le coût de leur mise à disposition du public.

## **2. De la conception au marquage CE**

### **2.1 Conception des dispositifs médicaux**

L'étape de conception des dispositifs médicaux prend une importance croissante pour plusieurs raisons :

- progressivement, l'assurance qualité a permis de passer de l'expertise du produit final à celle de sa production, puis a été étendue à celle de sa conception ;
- l'analyse de risque, essentielle pour le marquage CE est réalisée dès la conception, mais se poursuit pendant tout le cycle de vie du dispositif médical ;
- le marquage CE peut être accordé à partir d'un dossier obligatoire de conception avec son analyse de risque, sans pour autant que le produit particulier ait toujours fait l'objet d'essais spécifiques. Cependant les preuves techniques et cliniques que le dispositif médical répond aux exigences essentielles de sécurité et de performances doivent être obtenues dans tous les cas.

Il en résulte une vulnérabilité du dispositif médical à toute insuffisance du processus de conception qui doit non seulement intégrer la définition proprement dite du dispositif médical, mais aussi prévoir et même imaginer de manière exhaustive les éventuels problèmes de fabrication, de mise en œuvre ou de vieillissement [2]. Cette vulnérabilité est souvent renforcée par la faible participation médicale lors de la conception des dispositifs médicaux qui nécessite des compétences complémentaires technologiques et médicales, associant la culture de l'ingénieur et celle du médecin.

La conception des dispositifs médicaux ne permet pas d'exclure tout risque avec certitude, quelle que soit la qualité de l'analyse de risque. Cette analyse conserve des aspects subjectifs. Elle repose en grande partie sur un historique alimenté par la matériovigilance et peut être mise en défaut par les imperfections de celle-ci. Elle laisse persister des risques jugés acceptables (dont la fréquence et la gravité peuvent être mal estimées), des risques méconnus (volontairement ou non) voire inconnus, qui seront, au mieux, révélés par le système de matériovigilance, parfois avec des délais très importants quand ils sont liés au vieillissement d'un composant du dispositif médical.

### **2.2 Essais précliniques et cliniques**

Les essais des dispositifs médicaux en vue du marquage CE sont de trois types : essais techniques, essais sur l'animal et essais cliniques.

#### **2.2.1 Essais techniques**

Les essais techniques sont effectués en général par des ingénieurs, au stade de recherche-développement, voire de conception du dispositif médical. Les cliniciens ne sont pas assez impliqués à ce stade. Ceci explique que certaines erreurs de conception ne soient identifiées que par la matériovigilance [3].

Ces essais constituent un pré-requis indispensable avant les essais sur animal et *a fortiori* sur l'homme. Ils sont indispensables pour étudier le vieillissement des dispositifs médicaux ou des biomatériaux constitutifs (résistance sous contraintes dans divers milieux), en sachant qu'il peut être difficile de simuler de manière réaliste certaines contraintes sur des bancs d'essais.

### **2.2.2 Essais sur l'animal**

Les essais chez l'animal ont pour objectif de démontrer la sécurité et les performances d'un dispositif.

Pour les dispositifs médicaux nécessitant une évaluation de la bio-compatibilité, une confusion est souvent faite entre l'évaluation de la bio-compatibilité du dispositif entier et celle des matériaux constitutifs. Les essais d'implantation de dispositifs entiers chez l'animal, pré-requis indispensable avant les essais cliniques, ont pour objectif de démontrer leur bio-compatibilité à court terme et de prévoir d'éventuels effets cliniques adverses. Des essais de bio-compatibilité des matériaux à long terme restent indispensables, si ils n'ont pas déjà été faits pour des dispositifs analogues.

### **2.2.3 Essais cliniques chez l'homme pour le marquage CE**

Les essais cliniques pratiqués chez l'homme dans le but du marquage CE ont pour objectif principal de vérifier que le dispositif répond au cahier des charges en termes de sécurité et de performances, telles que celles-ci ont été définies lors de la conception du dispositif. Ils portent habituellement sur des populations de quelques dizaines de patients. Ils n'ont pas pour but d'évaluer l'efficacité clinique du dispositif. Ils ne devraient être effectués, éthiquement parlant, qu'après que des essais sur animal ont prouvé la fonctionnalité et la bio-compatibilité du dispositif médical à court terme.

### **2.2.4 Suivi clinique après mise sur le marché**

Le suivi clinique des dispositifs médicaux de classe III ou implantables actifs après mise sur le marché est une étape essentielle du contrôle de la sécurité de ces dispositifs. Il est largement pratiqué aux Etats-Unis, mais peu en Europe. A l'avenir, il pourrait être effectué systématiquement selon une réglementation européenne spécifique. Ce suivi clinique après mise sur le marché, volontaire ou réceptif selon les cas, devrait être assuré par le fabricant.

Dans le cas des implants, le suivi à long terme des patients inclus dans les essais cliniques en vue du marquage CE, pourrait permettre de détecter des incidents indétectables lors de l'étape préclinique sur les bancs physiques [4] ou chez l'animal, comme un vieillissement accéléré au contact de tissus pathologiques.

### **2.2.5 Bancs d'essais**

Après mise sur le marché, de nombreux dispositifs médicaux, comme certains appareils de ventilation artificielle, peuvent être étudiés sur bancs d'essais comparatifs par un groupe d'experts évaluant un ensemble de performances et de points de sécurité. La méthodologie de tels types d'essais est assez simple à mettre en œuvre [4].

## **2.3 Marquage CE**

### **2.3.1 Principes du marquage CE**

Le marquage européen CE permet la libre circulation des dispositifs médicaux dans la communauté. Ce système est fondé sur les directives européennes 90/385/CE pour les dispositifs médicaux Implantables Actifs, 93/42/CE pour les dispositifs médicaux Non Actifs, et 98/79/CE pour les dispositifs médicaux de Diagnostic In Vitro. Il associe le concept de niveau de protection élevée (avec



une méthodologie centrée sur l'analyse de risque) à celui d'exigences essentielles qui sont la sécurité et les performances définies par le fabricant. Il écarte délibérément l'évaluation de l'efficacité nécessaire à la prise en charge qui reste du domaine des États membres.

La mise sur le marché est autorisée quand le marquage CE a été obtenu par le fabricant. Sauf pour les dispositifs de classe 1 (qui relèvent d'une auto-certification), le marquage ne peut être apposé que quand le fabricant a obtenu une certification délivrée par un organisme notifié, comme il en existe environ 60 en Europe (dont un en France : le G-MED).

Globalement, le marquage CE a permis d'élever en quelques années le niveau de sécurité et de performances des dispositifs médicaux.

Le marquage CE s'appuie sur les « normes harmonisées européennes », détaillées en annexe 1, qui constituent un corpus de références de la méthode d'évaluation des dispositifs médicaux et dont le respect vaut présomption de conformité aux exigences de sécurité et de performances.

Pour chacune des classes de dispositifs, l'industriel a le choix entre plusieurs modes de preuve de conformité aux exigences essentielles. Le système prévu par l'annexe II de la Directive Européenne 98/79/CE est souvent utilisé. Il associe un système complet d'assurance qualité, de la conception à la production, et un dossier de conception qui, grâce à une analyse de la littérature, permet dans certains cas de ne pas réaliser d'essais précliniques ou cliniques.

### **2.3.2 Faiblesses du marquage CE**

Ces faiblesses tiennent d'une part à la constitution des dossiers de marquage, d'autre part aux Organismes Notifiés.

Le poids des différents types d'essais dans le dossier de marquage CE peut varier considérablement et il faut insister sur le fait que les essais cliniques de marquage CE sont avant tout destinés à vérifier la sécurité et les performances des dispositifs médicaux. Ils ne sont pas conçus pour déceler les erreurs de conception, sources d'effets indésirables rares ou tardifs, que seul le suivi après mise sur le marché permet de révéler.

Les essais cliniques ne sont pas toujours pratiqués car les industriels peuvent choisir la voie de l'Annexe II qui permet en principe de s'affranchir de beaucoup d'essais. Les fabricants les plus avertis, conscients des limites de cette pratique, fondent leur dossier de marquage CE sur des données précliniques et animales solides, et renforcent l'assurance qualité et la matériovigilance.

Les fabricants proposent parfois aux médecins des essais cliniques en vue du marquage CE sans qu'il soit clair que l'essai porte sur la sécurité et les performances et non sur l'efficacité. Les évaluateurs méconnaissent souvent le contenu des normes (EN 540 et bientôt EN 14155 §1 et §2) permettant d'établir un plan d'investigation clinique sur des bases méthodologiques solides.

Les essais cliniques de marquage CE ont aussi été critiqués au motif, justifié, que le suivi s'arrêtait à la mise sur le marché. La situation pourrait changer du fait de la place faite aux essais cliniques dans les nouvelles normes. À titre d'exemple, on trouve dans la norme en cours d'achèvement sur les prothèses endovasculaires [5], tout d'abord que « *les essais cliniques ont pour objectif d'évaluer la performance du système de mise en place, de prouver la sécurité et les performances à court terme du dispositif médical et non pas à long terme* »,

mais aussi que la durée du suivi peut aller au delà de la mise sur le marché, le suivi étant ainsi décomposé en deux phases, avant et après marquage, chacune d'elles ayant des exigences particulières. L'introduction de ce suivi clinique après la mise sur le marché du dispositif médical est destinée à ne pas retarder la commercialisation, tout en poursuivant la collecte des données. Cette nouveauté rapproche le marquage CE du système de mise sur le marché nord-américain.

L'effort des Organismes Notifiés pour harmoniser leurs pratiques se traduit par l'organisation de réunions périodiques à Bruxelles depuis 1993. Ces travaux ont permis d'élaborer un grand nombre de "recommandations" consensuelles dont l'application devrait être encouragée par les autorités européennes et nationales. Il faudrait en particulier harmoniser le niveau d'exigence des essais cliniques de marquage CE en insistant sur les cas suivants : dispositif innovant, nouvelle indication d'un dispositif existant, dispositif médical à haut risque pour une population particulière (enfants, femmes enceintes).

Enfin, bien qu'ils figurent dans le texte des trois directives, la Banque de données européenne sur les dispositifs médicaux et le Comité européen des dispositifs médicaux ne fonctionnent pas encore.

Le système européen de marquage CE est bien adapté à la diversité des dispositifs médicaux, mais ses principes fondés sur l'exigence de sécurité et de performances sont encore mal connus. Étant encore récent, il laisse la place à des erreurs, à des abus d'interprétation mais aussi à des améliorations.

### **3. Évaluation du service rendu et prise en charge**

L'évaluation du service rendu ou d'une amélioration du service rendu a pour but la prise en charge du dispositif médical par le système de santé. La loi de finances 2000 requiert la démonstration d'un service rendu ou d'une amélioration du service rendu ou d'une économie du coût de traitement pour l'admission d'un dispositif sur la liste des produits pris en charge par la sécurité sociale. Ce remboursement est indispensable à la diffusion dans les établissements de soins privés, les hôpitaux publics n'étant pas assujettis à la même contrainte.

L'évaluation du service médical rendu est une étape actuellement conduite au niveau national, indépendamment du marquage CE. Dans la mesure où elle conditionne le remboursement du dispositif médical ou de son utilisation, cette étape est fortement liée aux contraintes budgétaires du système de santé et est considérée comme un des moyens de pilotage de la politique de santé. Il en résulte plusieurs aspects négatifs :

- l'évaluation du service rendu est conduite de manière multiple, non nécessairement coordonnée, ce qui obère sa fiabilité, voire la puissance statistique des conclusions ;
- l'évaluation du service rendu n'étant pas rémunérée, les experts appartiennent presque toujours au secteur public, ce qui ne reflète pas toujours la diversité des utilisateurs;
- la nécessité d'une évaluation préalable est parfois mise en avant dans un but dilatoire pour retarder la diffusion d'un dispositif médical pour des raisons en réalité budgétaires ;
- ce système qui semble gratuit est probablement onéreux, les coûts induits par sa relative inefficacité et son irresponsabilité n'étant pas réellement pris en compte.

L'évaluation du service rendu et la décision de prise en charge ne sont pas de la même nature (la littérature de langue anglaise distingue : *Health technology assessment* et *Health technology appraisal*). La première est une donnée objective, un élément intrinsèque de la connaissance médicale indépendant du système de santé (mais pouvant dépendre de la population concernée) et dont l'appréciation bénéficierait d'une évaluation conduite au niveau européen. La seconde est un problème de choix, de politique d'attribution des ressources collectives dévolues à la santé et relève de la souveraineté de chaque état.

## **4. Fabrication, suivi et devenir des dispositifs médicaux**

### **4.1 Fabrication et contrôle**

Plus de 25 % des alertes de matériovigilance (voir § 4.2) concernent un défaut de fabrication ou, de façon plus générale, un défaut dépendant du fabricant et non de l'utilisateur. Cette proportion élevée montre que des erreurs peuvent passer à travers les mailles du filet de la conception et de l'analyse de risques, et prouve la nécessité d'un suivi initial rigoureux, industriel et médical, après la mise sur le marché.

### **4.2 Matériovigilance**

La matériovigilance est essentielle pour détecter les carences d'un dispositif médical après le marquage CE ou les failles du système d'assurance qualité du fabricant, et pour évaluer le vieillissement à long terme des implants.

Le bilan de la matériovigilance en France de 1996 à 1999 est très instructif [3].

La proportion de causes d'incident retrouvées est de 78,9 % (n = 8438), celle de causes non retrouvées de 21,1 % (n = 2254). Parmi les causes retrouvées, une majorité est en rapport avec le dispositif médical (65,9 %, n = 5567), se répartissant en défaut de conception (13,2 %, n = 1114), défaut de fabrication (22,5 %, n = 1899), autres défauts en relation avec le fabricant (4,4 %, n = 373), pannes (17,6 %, n = 1493), défauts inhérents à la technique (7,8 %, n = 660) et insuffisance de normes (0,3 %, n = 28). Une utilisation inadéquate est beaucoup moins fréquente (19,7 %, n = 1665).

Sur 13581 alertes, près d'un quart portent sur les implants (actifs : 3,4 %, non actifs : 21,5 %), 48,4 % sur les dispositifs médicaux à usage unique et restérilisables (autres que les implants), et 25,3 % sur les équipements.

Ainsi, dans plus d'un tiers des alertes on retrouve des carences de conception ou de fabrication des dispositifs médicaux (40,1 %, n = 3386). D'autre part, l'instrumentation (implants et dispositifs médicaux à usage unique ou restérilisables) concentre les trois quarts des alertes, bien loin devant les équipements [6].

On doit noter toutefois plusieurs limites :

- le travail des experts des sous-commissions est fondé sur le bénévolat ;
- dans le fonctionnement courant il n'est pas toujours facile de consulter le dossier de marquage CE, en particulier le dossier de conception et d'analyse de risque ;
- les experts sont plus compétents dans un domaine d'application médicale que dans l'analyse de risque, les aspects réglementaires, ou la méthodologie des essais des dispositifs médicaux ;

- dans la majorité des cas, le dispositif médical litigieux est analysé par le fabricant ;
- les fabricants peuvent retarder le processus d'évaluation en matériovigilance (voire lui échapper) en modifiant leurs dispositifs médicaux, ceci allant du simple changement de nom aux modifications du « design », voire de la conception, pour gagner du temps ;
- le nombre des données disponibles pour l'expertise est souvent faible. Ceci souligne l'importance des travaux rassemblant les données obtenues en matière de matériovigilance et de leur publication. [7,8].

La matériovigilance, pourtant mentionnée dans les directives, est peu structurée au niveau international. A terme, il est indispensable de créer une matériovigilance européenne, par exemple inspirée du *Medical Device Surveillance Network* mis en place par la FDA [6].

### **4.3 Obsolescence**

S'il existe une date de péremption pour les dispositifs médicaux à usage unique, la situation est plus complexe pour les autres dispositifs médicaux. Le marquage CE est délivré pour une durée déterminée, ce qui impose l'évolution des dispositifs médicaux neufs produits et commercialisés. Pour les dispositifs médicaux en cours d'utilisation, il existe des normes d'entretien dont le respect, sauf dans certains domaines, ne fait pas l'objet de contrôles rigoureux. D'autre part, malgré leur obsolescence évidente, des dispositifs médicaux qui n'obtiendraient plus le marquage CE sont toujours utilisés pour des raisons budgétaires, ce qui engage la responsabilité des utilisateurs. Une évaluation régulière de l'obsolescence des dispositifs médicaux devrait être organisée.

Le décret 2001-1154 du 5 décembre 2001 relatif à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux devrait apporter beaucoup plus de rigueur dans la gestion de la maintenance et de l'assurance qualité des appareils.

### **4.4 Destruction et recyclage**

Certains dispositifs médicaux, par exemple des dispositifs d'imagerie, sont souvent révisés, puis vendus dans des pays de niveau économique très inférieur à celui de la France. Ces pratiques montrent la nécessité de mettre en place une évaluation avant don, et elles posent un problème éthique qui ne peut pas être résolu une fois pour toutes. Dans chaque situation particulière, le caractère éthique de l'utilisation pour des personnes moins favorisées d'un appareil que nous considérons comme périmé, voire dangereux, doit faire l'objet d'un questionnement, en particulier quant aux solutions alternatives.

## **5. Méthodes des essais des dispositifs médicaux**

Il est admis que la méthode des essais cliniques utilisée pour les médicaments est exemplaire et qu'elle doit, pour certains d'entre eux, être appliquée aux dispositifs médicaux. L'essai idéal serait prospectif, randomisé, effectué en aveugle (patients, cliniciens, analystes) avec groupe contrôle simultané et devrait porter sur un nombre suffisant de patients pour détecter, avec un niveau de confiance acceptable, les véritables avantages du dispositif.

Mais la méthode des essais cliniques randomisés peut être difficile à appliquer voire complètement inapplicable aux dispositifs médicaux. Nous citerons un spécialiste de la méthodologie des essais médicamenteux : « *Les essais cliniques*

*randomisés sont considérés comme « l'étalon or » universel pour l'évaluation d'un traitement et les méthodes d'observation sont jugées par beaucoup comme n'ayant pas de valeur. Cette idée reçue repose sur une méconnaissance des limites des essais randomisés qui peuvent être non nécessaires, inadaptés, impossibles ou inadéquats. (...) Le rejet systématique de tout essai non randomisé nous prive d'informations de qualité. (...) Les études d'observations sont nécessaires pour répondre aux questions auxquelles les essais cliniques randomisés ne peuvent répondre, et pour concevoir et interpréter leurs conclusions » [9].*

### **5.1 - Limites des essais cliniques randomisés**

Les méthodes développées pour démontrer l'efficacité des médicaments ne peuvent être transposées sans tenir compte de la spécificité des dispositifs médicaux.

Les critères d'inclusion d'un essai clinique randomisé peuvent sélectionner des patients exposés à un risque plus élevé que les autres patients ; les résultats ne sont pas alors transposables à l'ensemble des patients.

Les différents types d'essais randomisés (équivalence vraie, non-différence ou supériorité) nécessitent des effectifs importants (plusieurs centaines de patients par groupe, plusieurs milliers pour les essais d'équivalence vraie). La taille des populations requise est de ce fait souvent supérieure au nombre de malades pouvant être recrutés pour l'évaluation d'un dispositif médical, sauf éventuellement à l'échelle européenne ou mondiale.

L'inclusion dans un groupe contrôle peut être refusée par les patients lorsque ceux-ci souhaitent bénéficier du traitement innovant, même en l'absence de preuve de son efficacité.

Les résultats d'un essai randomisé peuvent être difficilement transposables quand les médecins et/ou les patients ayant participé à l'essai ne sont pas représentatifs de la collectivité. Les médecins expérimentateurs peuvent avoir joué un rôle important dans le développement de l'innovation et avoir développé, de ce fait, un haut niveau d'expertise. Les résultats dépendront alors de l'expérience des praticiens. De plus, dans l'essai d'un nouveau dispositif médical, le praticien peut avoir un intérêt personnel à promouvoir « sa » technique [10].

Le placebo n'existe pas pour les dispositifs médicaux. Dans certains cas, aucun comparateur ne peut être trouvé. Comment alors valider un dispositif innovant proposé dans une pathologie pour laquelle n'existait jusqu'alors aucun traitement efficace ?

Dans le cas de dispositifs médicaux thérapeutiques innovants le choix du comparateur est parfois délicat, ce qui peut limiter la portée de l'essai. Pour un fabricant il est plus facile et valorisant de comparer entre eux deux dispositifs médicaux voisins innovants que de comparer un dispositif médical innovant à un dispositif médical plus ancien.

À titre d'exemple, dans le domaine du traitement de la sténose carotidienne on comparera plus volontiers les résultats obtenus avec deux prothèses vasculaires [11], l'une sans revêtement et l'autre revêtue d'un hydrogel destiné à augmenter la tolérance de l'implant, plutôt que le résultat obtenu avec chacune de ces prothèses par rapport à celui de la chirurgie carotidienne, technique de référence. Dans le premier cas il est intéressant pour le fabricant

d'inclure plusieurs centaines de patients dans chacun des deux groupes, également traités avec son dispositif médical. Dans le second, le fabricant du dispositif médical innovant peut être réticent à participer, à égalité avec d'autres fabricants concurrents, à un essai de comparaison de sa technique à une technique existante ou un état de l'art. La valeur finale des ces deux types d'essais sera très différente.

## **5.2 - Essais fondés sur l'observation et suivis adaptatifs**

Les essais fondés sur la simple observation sont de plus en plus souvent proposés en substitution ou en complément des essais cliniques randomisés [9, 12-16]. Il existe plusieurs types d'essais de ce type qui peuvent être classés schématiquement, par niveau de preuve scientifique décroissante : essais non randomisés avec témoin simultané ou antérieur, essais de cohorte prospectifs, essais cas-témoin rétrospectifs, essais de suivi (par exemple registre ou survie), série de cas consécutifs, simples rapports de cas [17].

Parmi ces essais fondés sur l'observation, le registre doit reposer sur une méthodologie rigoureuse, mais comporte de nombreux avantages. Il permet de réunir un grand nombre d'observations en provenance de plusieurs centres. Il peut être organisé assez rapidement dès l'apparition d'un dispositif médical innovant ou lors de l'émergence d'une technique nouvelle. Il se prête bien au suivi clinique après mise sur le marché. Il a un fort impact sur les utilisateurs potentiels. Il est applicable aussi bien à un dispositif médical nouveau qu'à une technique. Sa méthodologie est relativement simple à mettre en œuvre. Le suivi par un tiers indépendant peut être effectué par un comité de suivi ou par un organisme de recherche clinique. Le registre se prête tout autant que les essais cliniques randomisés au respect des bonnes pratiques de recherche clinique telles qu'elles figurent dans la norme EN 1441 et le projet de norme EN 14155, règles parmi lesquelles on peut citer : la justification de l'essai, le plan d'essai, la définition des critères de jugement, le respect éthique.

Enfin, les « *Tracker studies* » [18] sont des essais randomisés, conçus pour recueillir les données d'efficacité clinique d'une technique innovante, susceptible d'évoluer rapidement et pour laquelle le rôle de l'opérateur est important. Le plan d'investigation clinique des ces études doit prévoir les ajustements méthodologiques et statistiques qui permettront de tenir compte des effets opérateur/apprentissage et des modifications apportées au dispositif. Cette technique, encore peu appliquée, mériterait d'être développée pour l'évaluation des dispositifs médicaux.

## Références

- [1] <http://europa.eu.int/eur-lex/fr/>
- [2] Guidance for Industry and FDA Premarket and Design Control Reviewers. Medical Device Use-Safety: Incorporating Human Factors Engineering into Risk Management. FDA 2000. <http://www.fda.gov/cdrh/humfac/1497.html>
- [3] Rapport de la Matérovigilance de 1996 à 1999, Commission Nationale de Matérovigilance, AFSSAPS, 2000.
- [4] LIU N., BEYDON L., BACH, B., BONNET F., CLERGUE F., FOUGERE S., NIVOCHÉ Y. Etude de 11 ventilateurs d'anesthésie: banc d'essai. Ann Fr Anest Réanim 1992 11 : 5002-508
- [5] Norme NF EN 12006. Implants chirurgicaux non-actifs - Exigences particulières relatives aux implants cardiaques et vasculaires - Partie 3 : dispositifs endovasculaires. Janvier 1999.
- [6] FEIGAL D.W., GARDNER S.N., McCLELLAN M. Ensuring safe and effective medical devices. N Engl J Med. 2003 ; 348;3 : 191-192
- [7] BEYDON L., CONREUX F., LE GALL R., SAFRAN D., CAZALAA J.B. Analysis of the french health ministry's national register of incidents involving medical devices in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth 2001 ; 86 : 382-7
- [8] Evaluation des endoprothèses aortiques utilisées pour le traitement endovasculaire des anévrysmes de l'aorte abdominale sous-rénale. AFSSAPS-DEDIM Juillet 2001. <http://www.afssaps.sante.fr/>
- [9] BLACK N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. BMJ 1996 ; 312 : 1215-1218
- [10] POCOCK S.J., ELBOURNE D.R. Randomized trials or observational tribulations? New Engl J of Med 2000 ; 342 (25) : 1907-1909
- [11] BiodivYsio™ AS PC Coated Stent and Delivery System. P000011. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p000011.html>
- [12] WEAVER T., RENTON A., TYRER P., RITCHIE J. Combining qualitative studies with randomised controlled trials is often useful. BMJ 1996 ; 313 : 629
- [13] KUNZ R., OXMAN A.D. The unpredictability paradox : review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. BMJ 1998 ; 317 ; 1185-1190
- [14] BENSON K., HARTZ A.J. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. New Engl J Med 2000 ; 342 (25) : 1878-1886
- [15] CONCATO J., SHAH N., HORWITZ R.I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. New Engl J Med 2000 ; 342 (25) : 1887-1892
- [16] IOANNIDIS J.P.A., Haidich A.B., LAU J. Any casualties in the clash of randomised and observational evidence. BMJ 2001 ; 322 : 879-880
- [17] GOODMAN CS, AHN R. Methodological approaches of health technology assessment. Int J Med Inf. 1999 ; 56(1-3):97-105.
- [18] LILFORD R.J., BRUNHOLTZ D.A., GREENHALGH R., EDWARDS S.J.L. Trials and fast changing technologies : the case for tracker studies. BMJ 2000 ; 320 (7226) : 43-6

## **Recommandations de l'Académie**

### **Méthodologie de l'évaluation**

L'Académie estime que la recherche méthodologique devrait être encouragée, par exemple sous la forme d'appels d'offre spécifiques, dans les domaines suivants :

- analyse de risque ;
- essais précliniques et cliniques (suivi de cohortes, prise en compte de l'évolutivité des dispositifs médicaux et de l'apprentissage des opérateurs) ;
- évaluation du service médical rendu et évaluation des coûts des dispositifs médicaux.

### **Formation**

L'Académie recommande la création de diplômes universitaires nationaux multidisciplinaires (Diplôme Universitaire, Maîtrise, Mastère) et d'actions de formation continue consacrés à la méthodologie et à la pratique de l'évaluation des différents types de dispositifs médicaux.

### **Suivi après mise sur le marché**

L'Académie recommande que soit développé le suivi, pendant plusieurs années après mise sur le marché, des patients inclus dans les essais cliniques initiaux et en particulier ceux effectués pour le marquage CE. Ce suivi, à la charge du fabricant, doit permettre une détection précoce des anomalies dans le domaine de la sécurité et des performances. La pérennité de cette surveillance doit être assurée en cas de défaillance du fabricant.

### **Évaluation du service rendu**

L'Académie propose que les principes suivants soient retenus pour l'évaluation du service rendu:

- elle doit être réalisée, indépendamment de celle des coûts et des procédures de prise en charge, par des professionnels représentatifs des secteurs public et privé, rémunérés, et dont les liens éventuels avec les industriels du domaine soient transparents ; ses résultats doivent être à la disposition des utilisateurs ;
- elle doit faire l'objet d'une mise à jour périodique ;
- elle doit être organisée au niveau européen ;
- son financement doit être transparent et, au moins en partie, pris en charge par le fabricant.

### **Matériorigilance et traçabilité**

La matériorigilance doit permettre la prise en compte des problèmes d'ensemble d'une catégorie de produits et l'accès aux données pertinentes pour enrichir rétrospectivement l'analyse de risque et informer le plus rapidement possible les fabricants et les utilisateurs. Cela implique :

- la traçabilité amont et aval permettant une alerte ascendante vers les fabricants et descendante vers les structures de soins jusqu'au patient ;
- l'accès aux données de la matériorigilance, à l'exemple des dispositions existant aux USA, en respectant la confidentialité des informations qui relèvent du secret industriel ou du secret médical ;
- l'établissement d'une matériorigilance européenne, instituant une



nomenclature des dispositifs médicaux et la mise en œuvre effective de la banque de données européenne sur les dispositifs médicaux prévue dans les Directives. La coordination devrait être assurée par le Comité Européen des dispositifs médicaux.

### **Vieillessement et obsolescence**

L'Académie propose que pour les dispositifs médicaux d'équipement soient prévues des évaluations périodiques de la sécurité, des performances et du service rendu.

## **Annexe 1**

### **Normes harmonisées européennes**

Les « normes harmonisées européennes » (normes EN) constituent un corpus de références de la méthode d'évaluation des dispositifs médicaux. On distingue des normes dites « horizontales » et d'autres dites « verticales » :

- les normes horizontales, les plus importantes, traitent des sujets suivants : analyse des risques (EN 540), essais cliniques (EN 1441 et 14155), bio-compatibilité (EN 10-993), stérilisation, assurance qualité pour la fabrication des dispositifs médicaux (EN ISO 90010) et les normes dérivées relatives aux conditions particulières d'application des dispositifs médicaux (EN 46001, 46002, 46003) ;
- les normes verticales ont une approche sectorielle et concernent les dispositifs médicaux spécifiques ;
- ces normes évoluent en permanence pour tenir compte de l'expérience, elles acquièrent progressivement une portée mondiale du fait de la politique d'harmonisation entre l'Europe et le reste du monde (CEN et ISO, CEI et CENELEC) ;
- dans la majorité des cas, plusieurs normes horizontales et verticales sont applicables à un dispositif médical donné. La norme horizontale « Analyse de risque EN 1441 » qui décrit une méthode d'analyse de risque est applicable à tous les dispositifs. Quel que soit le mode de preuve retenu pour la validation de la conception, une analyse de risque doit avoir été faite par le fabricant. Son objectif est d'identifier les dangers liés à l'utilisation du dispositif et d'estimer les risques correspondants, définis comme la fréquence probable d'un danger causant un dommage, pondéré par le degré de gravité du dommage.

Les normes sont parfois de mise en œuvre difficile. Les problèmes rencontrés diffèrent selon le type de dispositif. Les normes horizontales sont toujours applicables et dominantes, mais elles sont parfois floues. Relativement récentes, elles sont en cours de révision en vue de tenir compte des premières expériences d'application, et, d'autre part, de disposer d'un même corpus de textes pour l'Europe et le reste du monde y compris les USA (e.g. normes sur les systèmes qualité, normes pour l'analyse et la gestion des risques, normes pour les investigations cliniques). Les normes verticales sont en nombre insuffisant, des normes de niveaux intermédiaires et des normes spécifiques pouvant manquer pour un dispositif médical particulier, notamment innovant ou récent. Leur hiérarchisation n'est pas toujours claire. Enfin, il existe une disparité de qualité entre les différentes normes, et une obsolescence de certains textes.

## **Remerciements**

L'Académie adresse ses remerciements à :

- Monsieur GHISLAIN, Directeur de l'évaluation des dispositifs médicaux (AFSSAPS) ;
- Monsieur VIREFLEAU, Expert de la Commission Européenne, Président du Cen TC 158 (Investigation clinique des dispositifs médicaux), Ancien délégué du G-MED ;
- Monsieur le Médecin Général des Armées METGES, Ancien Directeur du Service de Santé des Armées, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce ;
- Monsieur le Docteur CAZALAA, Praticien Hospitalier dans le Service d'Anesthésie Réanimation de l'Hôpital Necker-Enfants-Malades, Vice-Président de la Commission de Matériovigilance ;
- Madame LANMAN, juriste attachée à la Société Ernst & Young ;

qui ont bien voulu relire ce rapport et dont les conseils lui ont été très précieux pour son amélioration.

### **Transmission des recommandations de l'Académie**

Il serait souhaitable que ces recommandations soient transmises aux instances et organismes nationaux et européens concernés et en particulier :

- Ministère de l'Emploi et de la Solidarité ;
- Secrétariat d'État à la Santé ;
- Ministère de l'Éducation Nationale ;
- Ministère de l'Industrie ;
- Ministère du Budget ;
- Ministère de l'Économie et des Finances ;
- AFFSAPS ;
- ANAES ;
- Conférences des Doyens de Facultés de Médecine, d'Odontologie et de Pharmacie ;
- Écoles vétérinaires ;
- Services de Santé des Armées ;
- Fédération des Académies Européennes ;
- Sociétés savantes concernées ;
- SNITEM (Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales).

Texte rédigé par André AURENGO (coordinateur), Maurice CARA, Daniel COUTURIER, Jean-René HAZARD et Alexandre LAURENT.