

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

**STRATEGIES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS DE SANTE :
UNE INTERFACE MEDICAMENT-DISPOSITIF MEDICAL**

***CAS DES PROTEINES OSTEOGENIQUES ET DES SUBSTITUTS OSSEUX
SYNTHETIQUES***

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2012

par

Marie COULON

née le 26 octobre 1988 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Marylène VIANA.....Président

Mlle le Docteur Sonia BRISCHOUX, Pharmacien hospitalier.....Directeur de thèse

M. le Docteur Alban DHANANI, Pharmacien à l'ANSM.....Juge

M. le Professeur Christian MABIT.....Juge

Un problème sans solution est un problème mal posé.

[A.Einstein]

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIÉ :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

IMBERT LAURENT	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	--

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Marylène VIANA

Professeur de Pharmacie Galénique à la faculté de pharmacie de Limoges

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir cru en moi pour la réalisation de cette thèse dans les délais impartis, malgré mon emploi du temps chargé en cette dernière année d'études.

Je vous remercie aussi pour vos enseignements et votre disponibilité particulièrement lors de mon stage réalisé dans votre laboratoire, lors de la cinquième année industrie ainsi que pendant ces derniers mois.

A Mademoiselle Sonia BRISCHOUX

Pharmacien hospitalier à la Pharmacie Central du CHU de Limoges

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, une suite logique à mon travail réalisé en tant qu'externe au secteur des dispositifs médicaux stériles de la pharmacie et de m'avoir fait découvrir le domaine des dispositifs médicaux.

A Monsieur Alban DHANANI

Pharmacien et Chef de l'Unité de gestion des procédures d'AMM et de réglementation européenne à l'ANSM

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'avoir accueillie dans votre unité. Vous m'avez fait découvrir et apprécier les Affaires Réglementaires aussi bien à l'AFSSAPS (à l'époque...) que sur les bancs de faculté de pharmacie de Lille cette année.

Mes remerciements incluent bien entendu toute l'Unité Gespare.

A Monsieur le Professeur Christian MABIT

Chef du service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHU de Limoges

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je vous remercie aussi pour m'avoir laissée étudier les dossiers de vos patients traités par les protéines ostéogéniques, point de départ de cette thèse, ainsi que d'avoir porté attention à mon travail de cinquième année à ce sujet.

A mes parents

Je vous ai toujours dit que je ne ferai jamais pharmacie... et voilà le résultat ! Vous avez réussi à me transmettre le virus, même si je prends pour l'instant un chemin différent de l'officine.

Merci pour votre amour, vos conseils et votre soutien depuis toujours.

A ma cousine Sabrina

Merci pour tes encouragements sans faille, que ce soit au cours de nos conversations interminables au téléphone, par les textos longs comme cette thèse ou au cours des superbes moments passés ensemble.

A mon tour de te soutenir comme cela pour ta dernière année d'études.

A ma famille

Particulièrement à mes grands-parents, ma tante Katty, Geoffrey, Géraldine et la p'tite Julie.

A mes amis

Aussi bien les amis de Gay-Lu que ceux de la fac.

Merci de m'avoir encouragée durant la rédaction de cette thèse et pour tous les bons moments partagés ensemble pendant toutes ces années ainsi que ceux à venir.

A Oriane et Stéphane

Vous m'avez fait découvrir les AR du côté industriel chez Carl Zeiss Meditec SAS dans la bonne humeur. Un grand merci pour cela !

A Mademoiselle Madeleine JAVERLIAT

Vous m'avez fait confiance durant toutes ces années et permis de découvrir les nombreuses facettes de la pharmacie hospitalière.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Professeur Dominique CHULIA

Merci de m'avoir donné envie de découvrir d'avantage la pharmacie galénique et, à travers cette matière, l'industrie pharmaceutique. C'est en grande partie grâce à vos cours et à votre disponibilité que j'ai trouvé ma voie dans les Affaires Réglementaires.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

SOMMAIRE

LISTE DES ABBREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION

PREAMBULE : COMPARAISON DES DEFINITIONS DU MEDICAMENT ET DU DISPOSITIF MEDICAL

Définition du médicament

Définition du dispositif médical

Comparaison des deux définitions

1 CADRE REGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX MEDICAMENTS ET CONSEQUENCES SUR LEUR DEVELOPPEMENT ET LEUR ENREGISTREMENT EN VUE DE L'OBTENTION DE L'AMM

1.1 Base légale : le Code Communautaire des médicaments (CCM)

1.2 Les phases de développement d'un médicament

1.2.1 La phase de recherche

1.2.2 La phase préclinique

1.2.3 La phase clinique

1.3 La rédaction du dossier d'AMM

1.3.1 La genèse du CTD : l'ICH

1.3.2 Les modules du CTD

1.3.3 Une nouveauté : l'eCTD

1.4 Les différents types de procédure d'enregistrement des médicaments : l'Europe des médicaments

1.4.1 La procédure nationale

1.4.2 Les procédures communautaires d'enregistrement

1.5 L'AMM

1.5.1 Définition et critères d'octroi de l'AMM

- 1.5.2 Les types d'AMM
- 1.5.3 Classification des médicaments lors de l'octroi de l'AMM
- 1.5.4 Les annexes de l'AMM
- 1.5.5 Droits conférés par l'AMM
- 1.5.6 Abrogation, suspension et retrait de l'AMM
- 1.5.7 Caducité de l'AMM
- 1.6 Après la délivrance de l'AMM : les variations

2 CADRE REGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX ET CONSEQUENCE SUR LEUR CONCEPTION, DEVELOPPEMENT ET ENREGISTREMENT

- 2.1 Base légale : la directive 93/42/CEE modifiée
 - 2.1.1 Le cadre de la « Nouvelle Approche »
 - 2.1.2 Modifications et transposition de la Directive 93/42/CEE
 - 2.1.3 Champ d'application de la Directive 93/42/CEE modifiée
- 2.2 Le marquage CE
 - 2.2.1 Introduction au marquage CE
 - 2.2.2 Classification des dispositifs médicaux
 - 2.2.3 Les étapes de développement d'un dispositif médical
 - 2.2.4 Rédaction du dossier de marquage CE
- 2.3 L'enregistrement des DM en Europe : l'obtention du marquage CE
 - 2.3.1 Cas des DM de classe I, ne nécessitant pas l'intervention d'un organisme notifié
 - 2.3.2 Cas des autres classes de dispositifs médicaux
 - 2.3.3 Apposition du marquage CE
 - 2.3.4 Rédaction de la déclaration CE de conformité (DCCE)

3 ILLUSTRATION DES STRATEGIES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS DE SANTE – EXEMPLE DE PRODUITS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES FRACTURES OSSEUSES

3.1 Le traitement des fractures osseuses

3.1.1 Physiologie de l'os

3.1.2 Fracture tibiale et traitement

3.1.3 Une complication de la fracture : les pseudarthroses

3.2 Les biomatériaux : généralités

3.2.1 Définition et propriétés des biomatériaux

3.2.2 Application aux produits de comblement osseux étudiés

3.3 Les protéines morphogéniques ou *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs) : des biomatériaux classés en tant que médicament

3.3.1 Introduction aux BMPs

3.3.2 Les BMPs et le métabolisme osseux

3.3.3 Les BMPs en thérapeutique

3.4 Les céramiques phosphocalciques, des substituts osseux synthétiques classés en tant que dispositifs médicaux : exemple du BIO-1[®]

3.4.1 Les céramiques phosphocalciques de type TCP : généralités

3.4.2 Les céramiques phosphocalciques de type TCP en thérapeutique : l'exemple de BIO-1[®]

CONCLUSION

ANNEXE

TABLE DES MATIERES

BIBLIOGRAPHIE

SERMENT DE GALIEN

LISTE DES ABBREVIATIONS

ALARP	<i>As Low As Reasonably Practicable</i>
AMDEC	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMF	<i>Active substance master file</i>
BMP	<i>Bone morphogenic protein</i>
BPL	Bonnes pratiques de laboratoire
CCM	Code communautaire du médicament
CD	<i>Committee draft</i>
CE	Commission Européenne
CE	Conformité Européenne
CEN	Comité européen de normalisation
CEP	Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human use</i>
CJUE	Cour de justice de l'Union Européenne
CMC	<i>Chemistry, Manufacturing and Controls</i>
CMDh	Groupe de coordination pour les procédures décentralisées et reconnaissance mutuelle – médicament humain
CMS	<i>Concerned member state</i>
COMP	Comité des médicaments orphelins
CPP	Comité de protection des personnes
CRS	<i>Customer requirement specifications</i>
CSP	Code de la santé publique
CTD	<i>Common technical document</i>
CP	Procédure centralisée
DCCE	Déclaration CE de conformité
DCP	Procédure décentralisée
DIS	<i>Draft international standard</i>
DM	Dispositif médical
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in-vitro</i>
DMIA	Dispositif médical applicable actif
DMF	<i>Drug master file</i>
EE	Exigences essentielles
EFTA	<i>European free trade association</i>
EMA	<i>European medicines agency</i>
EMEA	<i>European medicines evaluation agency</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FDIS	<i>Final draft international standard</i>
GHTF	<i>Global harmonization task force</i>

HA	Hydroxyapatite
ICH	<i>International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use</i>
IL	Interleukine
JOUE	Journal officiel de l'Union européenne
LOQ	Liste de questions
MeDDRA	<i>Medical dictionary for regulatory activities</i>
MHLW	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare</i>
MMQ	Manuel de management de la qualité
MRFG	<i>Mutual recognition Facilitation Group</i>
MRP	Procédure de reconnaissance mutuelle
NBOG	<i>Notified bodies operation group</i>
NOEL	<i>No observable effect level</i>
NOAEL	<i>No observable adverse events level</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
ON	Organisme notifié
OP	Protéine ostéogénique
PAR	<i>Public assessment report</i>
PDCO	Comité des médicaments pédiatriques
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PRAC	<i>Pharmacovigilance risk assessment committee</i>
PRS	<i>Product requirement specifications</i>
PTH	Parathormone
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RAPPE	Rapport public d'évaluation
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RMS	<i>Reference member state</i>
RNFG	<i>Recognition Name Facilitation Group</i>
SC	<i>Steering committee</i>
SOFROT	Société française de recherche en orthopédie traumatologie
STED	<i>Standard technical documentation for demonstrating the conformity to the essential principles of safety and performance of medical devices</i>
TC	<i>Technical committee</i>
TCP	Phosphate tricalcique
TGF _β	<i>Transforming growth factor beta</i>
UE	Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : schématisation du développement d'un médicament	22
Figure 2 : Pyramide du CTD d'après ICH [15]	33
Figure 3: pictogramme du marquage CE reproduit sur chaque produit régi par le cadre des directives « Nouvelle Approche » [30]	63
Figure 4 : les différentes étapes de développement d'un DM et leurs liens.....	70
Figure 5 : Correspondance entre la norme NF EN ISO 10993-1:2009 et la Directive 93/42/CEE modifiée [28] ..	73
Figure 6: Exemple de cotation des risques lors de l'analyse des risques effectuée pour tout dispositif médical (d'après [43])	75
Figure 7 : coupe sagittale d'un os long (d'après [52])	89
Figure 8 : vue antérieure des os de la jambe (in-situ) d'après [55].....	92
Figure 9: formation du cal périphérique et du cal médullaire suite à une fracture [50].....	95
Figure 10 : représentation schématique des trois parties composant un monomère de BMP [66]	103
Figure 11 : le mécanisme d'action des BMPs comprend plusieurs étapes, via la voie des Smads. Son inhibition intervient à plusieurs niveaux, selon différents mécanismes [68]	106

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Médicaments rentrant dans le champ de compétence de la procédure centralisée suivant les évolutions réglementaires.....	40
Tableau II : récapitulatif des points principaux des quatre types de procédure d'enregistrement des médicaments.	50
Tableau III : champ d'application des directives « Nouvelle Approche » concernant les DM	60
Tableau IV : exemples de dispositifs médicaux appartenant aux différentes classes énoncées dans la Directive 93/42/CEE modifiée.....	66
Tableau V : exemple de produits frontières classés en dispositif médical ou en médicament selon leur mode d'action principal	67
Tableau VI : comparaison des systèmes d'enregistrement des médicaments et des dispositifs médicaux en Europe	85
Tableau VII : Facteurs chimiques et hormonaux intervenant dans les différentes phases du métabolisme osseux [53]......	91
Tableau VIII : caractéristiques des principales BMPs [68].....	104
Tableau IX : indications thérapeutiques du BIO-1 [®] selon sa forme de commercialisation...	117
Tableau X : récapitulatif des médicaments et du dispositif médical étudié	119

INTRODUCTION

Les produits de santé sont utilisés quotidiennement aussi bien en ville qu'à l'hôpital, dans le traitement de toutes les pathologies. Deux catégories sont à distinguer selon leur mode d'action, pharmacologique ou non : les médicaments et les dispositifs médicaux (DM). Ces produits de santé sont très variés. Dans le cas des médicaments, la diversité se retrouve tant au niveau des molécules utilisées, d'origine végétale, biologique ou synthétique, qu'au niveau des formes galéniques employées : comprimé, solution buvable, collyre, solution injectable... Le domaine des DM est tout aussi vaste puisqu'il s'étend de l'abaisse-langue au scanner : les DM diffèrent donc non seulement par leur utilisation mais aussi par les matériaux et les technologies employés pour leur conception.

Alors que tout semble opposer les médicaments et les dispositifs médicaux, leur objectif est cependant identique : améliorer la santé du patient grâce au diagnostic ou au traitement d'une maladie. Il existe même des « produits combinés », composés à la fois d'une substance active et d'un DM, dont le statut dépendra du mode d'action principal. Avant d'être mis à la disposition du patient ou des professionnels de santé, tout produit de santé doit obtenir le droit d'être commercialisé. Ceci est matérialisé par l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments et du marquage CE pour les DM. Ces autorisations ne sont délivrées à l'issue de procédures réglementées qu'aux produits répondant à certains critères, tels que la qualité, la sécurité et l'efficacité. Les médicaments et les dispositifs médicaux étant issus de technologies et de processus de développement différents, ils sont régis au niveau européen par des législations différentes : le Code Communautaire des médicaments et la directive européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux. La stratégie d'enregistrement d'un médicament ou d'un dispositif médical doit être pensée de manière globale, dès le début de sa phase de développement. En effet, selon le statut, les stratégies de développement, les essais à effectuer et le dossier d'enregistrement à rédiger répondent à des critères différents. Plus l'enregistrement aura été anticipé, plus la procédure aura des chances d'aboutir favorablement et rapidement.

La première partie de ce document s'intéressera aux différentes étapes du développement d'un médicament, de la découverte de la molécule jusqu'aux essais cliniques chez l'Homme, puis aux procédures d'enregistrement utilisées en Europe en vue de l'obtention de l'AMM dans un seul ou plusieurs pays simultanément. La seconde partie traitera, sur le même principe, des étapes du développement d'un dispositif médical, de la demande client aux

essais fonctionnels et de son enregistrement en Europe dans le but d'obtenir le marquage CE, permettant ainsi sa mise à disposition sur tout le territoire européen. Enfin, malgré des développements différents, médicaments et dispositifs médicaux peuvent avoir la même indication thérapeutique. La dernière partie étayera ce propos à travers un exemple concret, celui du traitement des pseudarthroses du tibia. Différents produits de santé ont cette indication, parmi lesquels des médicaments comme les protéines ostéogéniques (BMPs), INDUCTOS[®] ou OSIGRAFT[®] et des dispositifs médicaux comme les substituts osseux synthétiques, tels que la céramique phosphocalcique BIO-1[®].

PREAMBULE : COMPARAISON DES DEFINITIONS DU MEDICAMENT ET DU DISPOSITIF MEDICAL

Le médicament et le dispositif médical sont les deux types majeurs de produits de santé. A ce titre, ils sont définis dans le Code de la Santé Publique (CSP), partie législative, Cinquième partie, respectivement dans les Livre Ier et Livre II, Chapitre Ier .

Définition du médicament

Le médicament est défini à l'Article L.5111-1 du CSP [1].

*« On entend par médicament toute **substance ou composition** présentée comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des **maladies humaines ou animales**, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue **d'établir un diagnostic médical** ou de **restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques** en exerçant une **action pharmacologique, immunologique ou métabolique**.*

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

*Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, **un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament** prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, **en cas de doute, considéré comme un médicament**.* »

Il s'agit d'une transposition de la définition du médicament présente à l'Article 1er de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire du médicament à usage humain, modifiée par la directive 2004/27/CE. En effet, les textes des directives européennes doivent être transposés dans chaque Etat Membre de l'Union Européenne (UE) dans un délai imparti afin d'y être applicable. La dernière modification de cette définition date de 2007, avec l'entrée en vigueur de l'Article 3 de la loi n°2007-248.

L'article énoncé précédemment permet d'apporter deux nuances à la définition du médicament:

- Le **médicament par présentation**, défini par le début de l'article : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales » ;
- Le **médicament par fonction**, défini par la suite de la phrase comme « toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme [...] en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Ces deux nuances dans la définition du médicament ont fait l'objet de nombreuses jurisprudences.

Définition du dispositif médical

Le dispositif médical est défini à l'Article L.5211-1 du CSP [2].

*« On entend par dispositif médical tout **instrument, appareil, équipement, matière, produit**, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les **accessoires et logiciels** nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, 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. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.*

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. »

Il s'agit de la transposition en droit français de la définition du dispositif médical de l'Article 1^{er} de la directive 93/42/CEE amendée, relative aux dispositifs médicaux. La définition, présente dans le CSP depuis 1994, a été modifiée par l'Article 2 de l'ordonnance n° 2010-250 du 11 mars 2010.

Cette définition est plus « succincte » que celle présente dans la directive puisqu'il n'y a pas de définition propre à trois catégories de dispositifs médicaux :

- Les dispositifs médicaux sur mesure (DM réalisés pour un patient en particulier) ;
- Les dispositifs médicaux destinés à des investigations cliniques ;
- Le dispositif médical de diagnostic *in-vitro* (DMDIV) est défini à l'Article L.5221-1 du CSP.

Comparaison des deux définitions

La principale différence entre les deux définitions est le mode d'action de ces deux types de produits de santé. En effet, le médicament agit sur « les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique », alors que le dispositif médical agit par tout moyen sauf ceux-ci. De plus, si la définition de médicament fait référence aussi bien aux êtres humains qu'aux animaux, la définition du dispositif médical ne fait référence, quant à elle, qu'aux êtres humains.

Les deux définitions reflètent bien leurs « allégations médicales », les différenciant des compléments alimentaires, ayant une allégation de santé, et des produits cosmétiques, ayant une allégation de beauté ou d'hygiène. Ces derniers ne sont donc pas des produits de santé.

Même si les définitions du médicament et du DM se recoupent en certains points, il n'en demeure pas moins des différences notables, notamment sur leur mode d'action. Ceci est une des raisons pouvant expliquer des réglementations différentes et donc des processus de développement et d'enregistrement différents. Ces deux processus se rencontrent néanmoins dans le cas des **produits combinés**, c'est-à-dire des dispositifs médicaux associés à un médicament et des médicaments associés à un dispositif médical.

1 CADRE REGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX MEDICAMENTS ET CONSEQUENCES SUR LEUR DEVELOPPEMENT ET LEUR ENREGISTREMENT EN VUE DE L'OBTENTION DE L'AMM

Avant toute commercialisation, une spécialité pharmaceutique doit obtenir son **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**. Ce travail se limitera à l'enregistrement d'un médicament princeps en Europe et ne tiendra pas compte des spécificités réglementaires des médicaments génériques, orphelins, à base de plante ou d'usage bien établi.

En France, l'obtention d'une AMM préalablement à la commercialisation d'un médicament est obligatoire depuis la loi du 11 septembre 1941 instituant le « **visa des spécialités pharmaceutiques** ». L'AMM a été décrite pour la première fois au niveau européen dans la **Directive 65/65/CEE**, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques, et transposée en droit français dans le Code de la Santé Publique par ordonnance du 23 septembre 1967. Ce texte a subi régulièrement des modifications mais est resté en vigueur jusqu'en 2001, année de révision complète et de création du Code Communautaire du Médicament.

1.1 Base légale : le Code Communautaire des médicaments (CCM)

Le Code Communautaire du Médicament est composé de deux actes législatifs principaux :

- La **Directive 2001/83/CE** du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [3] ;
- La **Directive 2004/27/CE** du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004, modifiant la directive 2001/83/CE [4].

La Directive 2001/83/CE a aussi été modifiée par d'autres directives, règlements et rectificatifs. Tous ces actes législatifs sont pris en compte dans la version consolidée du CCM.

Le champ d'application du CCM concerne tous les médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les Etats Membres de l'Union Européenne et préparés

industriellement, tout ou partie. L'Article 3 de la Directive 2001/83/CE exclut par ailleurs explicitement certaines catégories de produits pharmaceutiques :

« **La présente directive ne s'applique pas:**

1) aux médicaments préparés en pharmacie selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé (dénommés communément **formule magistrale**);

2) aux médicaments préparés en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destinés à être délivrés directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (dénommés communément **formule officinale**);

3) aux médicaments destinés aux essais de recherche et de développement, sans préjudice des dispositions de la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;

4) aux **produits intermédiaires** destinés à une transformation ultérieure par un fabricant autorisé;

5) aux **radionucléides** utilisés sous forme scellée;

6) au **sang total, au plasma, aux cellules sanguines d'origine humaine**, à l'exception du plasma dans la production duquel intervient un processus industriel. ».

Le Code Communautaire du Médicament décrit notamment les types d'AMM, ses conditions d'octroi, sa durée de validité, les pièces annexes obligatoires (Résumé des Caractéristiques du Produit ou RCP, notice, étiquetage...), le statut du médicament... L'AMM sera développée dans une prochaine partie.

Le **Règlement (CE) n°726/2004** [5] du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments ne fit pas partie à proprement parler du CCM, mais est tout aussi important. Il est à la base de la création de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), basée à Londres et remplaçant l'EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*). Il décrit aussi une des procédures d'enregistrement des médicaments en vue de l'obtention de l'AMM.

1.2 Les phases de développement d'un médicament

Le développement d'un médicament est un processus très coûteux (plusieurs centaines de millions d'euros selon les projets), qui dure environ une dizaine d'années selon le type de molécule (chimique ou biologique), d'innovation (nouvelle forme galénique, passage d'une molécule d'une forme racémique à un seul énantiomère, générique...) et le champ thérapeutique visé (pathologie déjà traitée ou *first-in-class*). Il se compose de différentes étapes, des premières études théoriques et *in-vitro* aux essais chez le patient. On le représente généralement sous la forme d'un entonnoir. En effet, parmi 10 000 molécules identifiées, seule une molécule aboutira *in fine* à un médicament commercialisé [6], les autres molécules étant éliminées à chaque étape du développement, pour cause de toxicité trop importante ou de non efficacité.

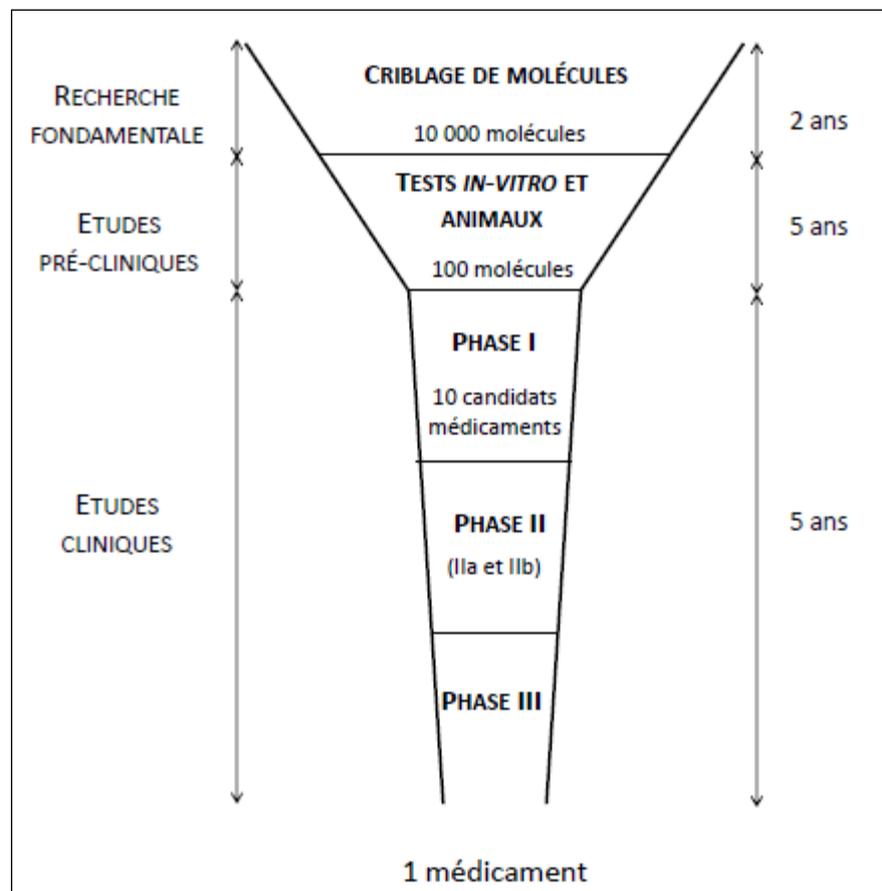


Figure 1 : schématisation du développement d'un médicament

La molécule commercialisée aura ainsi rempli les critères nécessaires à l'obtention de l'AMM : efficacité, sécurité et tolérance. De plus, sa balance bénéfique/risque aura été jugée comme positive par les autorités compétentes.

1.2.1 La phase de recherche

L'initiation de la phase de recherche peut avoir trois axes :

- Le **traitement d'une pathologie** : partir d'une pathologie connue et chercher des thérapies pour la soigner (par exemple, l'allergie étant due en partie à l'action de l'histamine sur les récepteurs H₂, on a cherché des anti-H₂) ;
- Le **résultat des recherches fondamentales** : partir d'une molécule étudiée *in-vitro*, ayant de potentielles applications thérapeutiques et en faire un médicament. Ce fut le cas pour les BMPs, dont le rôle dans l'ostéogénèse a été mis en évidence dès 1965 ;
- La **stratégie d'entreprise** : il ne faut pas oublier qu'un laboratoire pharmaceutique est avant tout une entreprise qui doit générer des profits afin de se développer. Certains laboratoires axant leurs *pipelines* sur le traitement de certaines maladies, d'autres sur certaines formes galéniques, ou d'autres sur les génériques...

De plus en plus, les phases de recherche s'effectuent non seulement en interne dans les laboratoires, mais aussi en s'appuyant sur des partenariats publics et/ou privés (équipes CNRS, INSERM, *start-ups* financées en partie par les laboratoires *via* la détention d'actions et le versement de primes lorsque certaines étapes de recherche sont atteintes, les *milestones*).

Une fois cette stratégie définie, les molécules subissent un *screening* systématique, permettant une première identification de leurs propriétés chimiques et pharmacologiques. Seules les molécules avec un potentiel intérêt thérapeutique, soit environ 100 molécules, sont conservées et continuent d'être étudiées. C'est à ce moment qu'ont lieu les premiers dépôts de brevet pour protéger la molécule.

1.2.2 La phase préclinique

La phase préclinique est définie par toutes les études se déroulant avant les essais chez l'Homme, c'est-à-dire soit *in-vitro*, soit chez l'animal. Elle a pour but de déterminer les conditions d'efficacité et de sécurité de la molécule testée et dure environ 3 à 5 ans.

Les modèles *in-vitro* permettent de démontrer les mécanismes d'action de la molécule. Ainsi, on peut déjà prévoir certains effets secondaires et envisager des solutions pour les limiter. De plus, on cherche à développer de plus en plus de modèles *in-vitro* afin de limiter le recours aux animaux et avoir des résultats plus reproductibles. Les espèces animales sur lesquelles les tests sont effectués sont choisies selon la réglementation en vigueur (*guidelines* ICH, Directives, Pharmacopée Européenne, tests OCDE...). Les laboratoires réalisant ces tests

doivent respecter les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et les conditions définies par le Décret n°2001-464 relatif aux expériences pratiquées sur les animaux vertébrés (ayant notamment pour champ d'application la production des animaux de laboratoire et les autorisations de la pratique de l'expérimentation animale) [7].

Si les essais réalisés lors des études *in-vitro* sont concluants, les études sur l'animal, ne pouvant être remplacées, sont alors lancées.

Les **conditions d'efficacité** de la molécule sont déterminées à l'aide de deux types d'études :

- Les *études pharmacodynamiques* permettent de savoir les effets de la molécule sur l'organisme. On déterminera notamment l'effet principal de la molécule (local ou systémique), son mécanisme d'action (et les récepteurs auxquels elle se fixe), ses effets secondaires ainsi que les doses auxquelles on retrouve les effets thérapeutiques ou secondaires ;
- Les *études pharmacocinétiques* permettent de déterminer les effets de l'organisme sur la molécule. Le devenir d'une molécule dans l'organisme comporte 5 étapes, résumées par l'acronyme « LADME » :
 - Libération de la molécule dans l'organisme : cette phase est directement influencée par les propriétés intrinsèques de la molécule et la forme galénique ;
 - Absorption de la molécule dans l'organisme ;
 - Distribution de la molécule dans les différents compartiments ;
 - Métabolisation de la molécule, c'est-à-dire sa transformation en métabolites, actifs ou non ;
 - Elimination des métabolites de l'organisme.

Ces différents paramètres sont plus ou moins spécifiques de l'espèce dans laquelle les tests ont été réalisés, mais permettent d'avoir une première approche nécessaire à la mise au point du médicament. Ceux-ci sont déterminés par des dosages réalisés dans les liquides biologiques et nécessitent en amont une mise au point et une validation de ces techniques de dosage.

Les **conditions de sécurité** sont quant à elles déterminées grâce à différents **essais toxicologiques** :

- Les études de *toxicologie aiguë*, réalisées grâce à l'administration d'une dose unique de la molécule permettant de déceler ses effets néfastes et leur temps d'apparition. Trois paramètres importants sont déterminés : la **DL₅₀**, dose létale conduisant au décès de la moitié des animaux, la **NOEL** (*No Observable Effect Level*), dose sans aucun effet thérapeutique, et la **NOAEL** (*No Observable Adverse Effect Level*), dose la plus forte sans effet toxique. Ces paramètres permettent de choisir la dose du produit qui sera utilisée lors des essais suivants ;
- Les études de *toxicologie subaiguë et chronique*, réalisées suite à l'administration de plusieurs doses du produit chez au moins une espèce rongeur et non rongeur, permettant la détermination des posologies tolérées au long cours sans effet indésirable et, *a contrario*, les organes « en souffrance » quand la posologie est trop élevée et les mécanismes de cette toxicité. La durée de ces études dépend de la durée de traitement chez l'Homme ;
- Les études de la *reproduction* comportent trois phases. Il s'agit en effet d'étudier les effets de la molécule avant l'accouplement (études de fertilité), pendant la gestation (études d'embryogenèse) et à la fin de la gestation ou pendant la lactation (études de périnatalité). Ces études permettent de déterminer si le produit est tératogène ou non ;
- Les études de *génotoxicité et de mutagénèse* sont indispensables pour savoir si le médicament est capable d'induire des mutations génétiques soit pour le patient lui-même, ce qui serait une source de cancer, soit pour ses descendants, ce qui pourrait causer des malformations génétiques ;
- Les études de *cancérogénèse* complètent les études précédentes puisqu'elles permettent de déterminer si la molécule est un agent cancérogène, capable d'induire des tumeurs, d'en augmenter leur fréquence ou leur délai d'apparition. Ces essais permettront de mettre en évidence les substances cancérogènes non mutagènes ;
- Les études de *tolérance locale*, cutanée ou oculaire, sont réalisées selon la molécule et son indication thérapeutique.

Les résultats des études pré-cliniques sont capitaux pour la poursuite du développement de la molécule. En effet, ils permettent de préciser la posologie utilisée chez l'Homme, la voie d'administration et d'optimiser le développement galénique de la molécule. *A contrario*, si la molécule s'avère trop toxique chez l'animal, son développement sera arrêté à ce stade.

1.2.3 La phase clinique

La phase clinique est la dernière phase du développement du médicament. Elle est lancée dès que les essais sur les animaux sont terminés et ont conclu au réel potentiel thérapeutique de la molécule. Le but est d'étudier l'efficacité et la sécurité du médicament chez l'être humain.

Cette phase est subdivisée en différents types d'essais cliniques, tous bien définis par la réglementation tant au niveau européen que national. En effet, chaque pays est libre d'autoriser ou non la réalisation d'un essai clinique sur son territoire.

1.2.3.1 Cadre réglementaire des essais cliniques en France

Le cadre réglementaire relatif aux essais cliniques comprend notamment les textes suivants :

- La **Déclaration d'Helsinki**, fixant des principes fondamentaux éthiques communs à toute recherche biomédicale, sur l'être humain ou sur du matériel biologique d'origine humaine [8] ;
- La **Directive 2001/20/CE** relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ;
- La **Loi n°2004-806** relative à la politique de santé publique a notamment modifié la loi n°88-1138 ou **Loi Huriet-Sérusclat** relative à la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales (déjà modifiée en 1990 et 1994). Il s'agit de la transposition en droit français de la Directive 2001/20/CE. Les modalités réglementaires de cette loi sont publiées par arrêtés et décrets en 2006. On peut citer le **Décret n°2006-477** modifiant le chapitre I^{er} du titre II du livre I^{er} de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales ;
- La **Loi n° 2012-300** relative aux recherches impliquant la personne humaine, ou **Loi Jardé**, crée un cadre juridique commun pour tous les types de recherche sur l'être humain, interventionnels ou non et modifie sensiblement la procédure permettant d'obtenir l'autorisation d'un essai clinique. En effet, les types de recherche sont divisés en trois catégories : interventionnels, interventionnels ne portant pas sur des médicaments et non interventionnels. A chaque « catégorie » de recherche correspondront des obligations spécifiques et l'obligation de faire appel à un promoteur. En attente de la publication au Journal Officiel des Décrets d'application

de la Loi Jardé, ce qui n'est pas le cas à la date d'écriture de la thèse, les anciennes dispositions sont toujours applicables.

Afin d'obtenir une autorisation d'essai clinique, le promoteur de l'essai clinique soumet un dossier à deux instances nationales afin d'expliquer le but et le protocole de la recherche :

- Une autorité compétente en matière de médicament, l'**ANSM** (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) pour la France, qui étudiera les médicaments administrés pendant l'essai clinique, appelés dès lors « médicaments expérimentaux », le protocole de l'essai clinique et les brochures investigateurs ;
- Un comité d'éthique, le **CPP** (Comité de Protection des Personnes) pour la France, qui étudiera lui aussi le protocole de l'essai clinique et le document de consentement éclairé remis à toute personne s'engageant dans l'essai.

Ces deux autorités émettent un avis, en 60 jours maximum, sur l'essai clinique en se basant sur la réglementation en vigueur et le respect des bonnes pratiques cliniques par le promoteur. Si l'ANSM et le CPP émettent un avis favorable, l'essai clinique référencé sous un numéro d'identification peut commencer.

1.2.3.2 Les essais cliniques de Phase I

Lors des essais cliniques de Phase I, le médicament est administré à un petit groupe de sujets sains et volontaires, généralement quelques dizaines de personnes. Seuls les anti-cancéreux sont testés directement sur des sujets malades. L'objectif de cette phase est quadruple :

- Etudier la tolérance de l'Homme à ce médicament en testant différentes doses ;
- Déterminer la posologie entraînant les effets pharmacodynamiques et pharmacocinétiques souhaités ;
- Déterminer la dose à laquelle les effets secondaires peuvent apparaître ;
- Déceler ces effets indésirables car le comportement de la molécule peut être légèrement différent de celui observé chez les espèces animales testées [9].

Les essais cliniques de Phase I consistent le plus souvent en l'administration de doses uniques mais il peut y avoir des administrations répétées dans le cas de certains médicaments. La première dose du médicament testée chez l'humain est calculée d'après les doses de

NOAEL ou de NOEL, obtenues lors des études de toxicité, auxquelles on applique un facteur de sécurité. La formule de calcul de cette dose est la suivante [10]:

$$\text{Première dose à administrer chez l'Homme} = \frac{\text{Estimation de la dose humaine}}{\text{Facteur de sécurité}}$$

Formule 1 : calcul de la première dose d'un médicament à administrer chez l'Homme

Le facteur de sécurité employé est toujours supérieur à 10. Généralement, la dose ainsi employée pour la première administration correspond à 1/100 de la NOAEL (ou de la NOEL), rapportée en mg/kg. Les doses sont ensuite progressivement augmentées de manière constante ou non selon les résultats observés durant la phase préclinique (valeurs prédictives des modèles cliniques, mécanisme d'action, organes cibles...).

1.2.3.3 Les essais cliniques de phase II : la « phase pilote »

Les essais cliniques de phase II ont pour but de tester différentes doses du médicament chez des sujets malades, dans le but de déterminer la dose thérapeutique optimale. La posologie et le(s) mode(s) d'administration sont définis en fonction de l'effet thérapeutique recherché.

Dans le but d'atteindre cet objectif, la phase II, est subdivisée en deux parties [9]:

- La **Phase IIa**, effectuée sur une centaine de malades sert à déterminer l'efficacité de la molécule dans le traitement de la pathologie ;
- La **Phase IIb**, effectuée chez une population plus importante de malades (entre 300 et 500 sujets le plus souvent) sert à déterminer la dose thérapeutique optimale et à déceler les éventuelles interactions médicamenteuses.

1.2.3.4 Les essais cliniques de phase III : les « études pivot »

Les essais de Phase III sont des essais de grande envergure, multicentriques voire multinationaux, car menés sur plusieurs milliers de patients. Par conséquent, ils sont très coûteux pour les industriels. Aussi, il est important d'avoir réalisé de « bons » essais de Phase II et d'avoir déterminé la dose optimale du médicament afin d'optimiser les chances de réussite de cet essai clinique.

Les essais de Phase III sont des essais comparatifs, réalisés soit *versus* placebo (« médicament » sans activité pharmacologique), soit *versus* traitement de référence lorsqu'il n'est pas éthique de ne pas traiter le malade, comme dans le cas de cancers par exemple. Ces

essais pivots sont randomisés et réalisés en double aveugle dans la majorité des cas : les traitements sont alloués au malade de manière aléatoire et ni lui ni le médecin ne sait s'il se trouve dans le bras d'étude du médicament à tester ou dans le bras d'étude auquel on administre le placebo ou le traitement de référence. Ainsi, le risque d'avoir des biais et des résultats faussés est limité.

L'intérêt des essais de Phase III est de démontrer l'efficacité du nouveau médicament, voire même sa supériorité par rapport au traitement de référence (selon le protocole établi). Cela permet de plus de déceler certains effets indésirables peu fréquents non détectés lors de la Phase II, où les populations traitées sont peu nombreuses.

C'est principalement dès la fin de la phase II ou début de la phase III que les services Affaires Réglementaires commencent à réaliser les dernières démarches en vue de l'enregistrement du médicament (demande de calendrier pour l'évaluation, finalisation du dossier...). Le dossier d'enregistrement du médicament est soumis aux autorités (EMA, ANSM...) pour évaluation dès la fin des études de Phase III.

Il faut noter l'existence des essais de Phase IV, réalisés après la commercialisation du médicament sur un nombre encore plus élevé de patients, afin d'approfondir les connaissances sur le médicament, notamment lors de l'utilisation en « conditions réelles », beaucoup moins encadrées que lors des essais cliniques. Ils permettent aussi de déceler des effets indésirables encore plus rares car la population traitée est beaucoup plus nombreuse.

1.3 La rédaction du dossier d'AMM

Le dossier d'enregistrement d'un médicament – ou dossier d'AMM – commence à être rédigé pendant la phase clinique afin de :

- Gagner du temps et ne pas attendre la fin des essais cliniques de Phase III pour déposer le dossier d'AMM ;
- Remplir les dossiers en vue de l'autorisation des essais cliniques.

Le dossier d'AMM utilise, depuis quelques années, le « **format CTD** » (*Common Technical Document*), proposé par l'*International Conference on Harmonisation of Technical*

Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Son principal intérêt est d'avoir une trame commune aux trois principales zones d'influence dans le domaine pharmaceutique : l'Europe, les Etats-Unis et le Japon.

1.3.1 La genèse du CTD : l'ICH

1.3.1.1 But de l'ICH

L'ICH a été créée en 1990 à la suite d'un constat : la très grande disparité dans les dossiers d'enregistrement entre les différents pays, tant sur le format que sur les documents demandés. Depuis sa création, l'ICH regroupe les acteurs de l'industrie pharmaceutique et des autorités compétentes des trois zones précédemment citées. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le Canada et l'EFTA (*European Free Trade Association*) ont des rôles d'observateurs et ne peuvent participer aux votes, même s'ils participent aux discussions. Ils servent de lien avec les pays non membres des trois régions de l'ICH.

La mission de l'ICH est d'émettre des recommandations, afin d'arriver à une harmonisation entre les trois zones :

- Des *guidelines*, outils nécessaires à la rédaction des dossiers ;
- Des exigences concernant le médicament ;
- Des exigences réglementaires ;
- ...

Et ce afin d'atteindre un triple objectif [11] :

- Améliorer l'efficacité et réduire les coûts et délais de développement et d'enregistrement d'un médicament. Le format de soumission étant le même, les industriels n'ont pas à écrire plusieurs dossiers d'enregistrement selon les zones, ce qui minimise le temps pour arriver à la soumission et à la commercialisation ;
- Promouvoir la santé publique, éviter de dupliquer les essais cliniques, minimiser les tests sur les animaux... sans toutefois compromettre la sécurité et l'efficacité du médicament ;
- Parvenir *in fine* à une harmonisation de l'évaluation des médicaments en vue de l'obtention de l'AMM.

1.3.1.2 Fonctionnement de l'ICH

L'ICH est composée d'un *Steering Committee* (SC), responsable de la gouvernance de l'ICH, de coordonateurs, d'un secrétariat et de groupes de travail. Il est aussi composé d'un groupe pour la coopération globale, et des dirigeants du MedDRA (*Medical dictionary for regulatory activities*).

Le *Steering Committee* est responsable de l'adoption des sujets traités par l'ICH, concernant aussi bien un nouveau projet que la révision d'une *guideline* déjà adoptée. Chaque membre ICH (membre des trois régions ou observateur) peut proposer un sujet au SC, qui décidera ou non de l'approuver (par l'approbation d'un *concept paper*) et de créer un groupe de travail pour le traiter.

Les groupes de travail de l'ICH sont composés de membres désignés par chacune des six parties, c'est-à-dire d'industriels et de régulateurs des trois régions, ainsi que de membres désignés par les observateurs. Selon les sujets abordés, des experts peuvent être invités aux réunions se tenant plusieurs fois par an. Les groupes de travail se répartissent en quatre domaines [12] :

- Le domaine **Q** (*Quality*), traitant des sujets concernant la qualité des médicaments ;
- Le domaine **S** (*Safety*), traitant des sujets concernant la sécurité des médicaments ;
- Le domaine **E** (*Efficacy*), traitant des sujets concernant l'efficacité des médicaments ;
- Le domaine **M** (*Multidisciplinary*), traitant de sujets divers, ne correspondant pas tout à fait à l'une des trois précédentes catégories.

Le processus d'adoption d'un texte comprend cinq étapes [13] :

- Etablissement d'un consensus entre les six parties, *via* la rédaction d'un premier jet du texte d'harmonisation reprenant les objectifs du *concept paper* ;
- Confirmation du consensus par l'approbation du premier texte par le SC. Le SC va vérifier que, d'un point de vue technique, le consensus scientifique « adopté » par les différentes parties du groupe de travail est suffisant ;
- Consultations réglementaires dans chacune des trois régions, puis commentaires et discussions. Le groupe de travail tente de répondre dans un second temps à tous les commentaires reçus. Le *guideline* rédigé est alors modifié et/ou complété ;
- Adoption du *guideline* harmonisé « tripartite » par les membres du SC ;
- Implémentation du *guideline* dans la réglementation de chacune des trois régions.

Environ cinquante guidelines ont déjà été rédigés par l'ICH et sont régulièrement mis à jour. On peut notamment citer les *guidelines* suivants:

- *Quality* : Bonnes pratiques de fabrication, Stabilité, Impuretés ;
- *Safety* : Etudes pharmacologiques, Etudes immunologiques, Sécurité des produits d'oncologie ;
- *Efficacy* : Bonnes Pratiques Cliniques, Etudes dose-réponse, Facteurs ethniques ;
- *Multidisciplinary* : CTD, MedDRA, thérapie génique.

Le MedDRA est un dictionnaire regroupant les termes employés par les régulateurs et les industriels tout au long des processus de développement et d'enregistrement des médicaments, notamment sur le plan de la *safety*. En effet, le MedDRA propose aussi une classification des effets indésirables, permettant ainsi un meilleur report des informations [14].

Les *guidelines* sont implémentées dans les réglementations des trois régions par différentes instances : le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human use*) pour l'Europe, la FDA (*Food and Drug Administration*) pour les Etats-Unis et le MHLW (*Ministry of Health, Labour and Welfare*) pour le Japon.

1.3.2 Les modules du CTD

La *guideline* M4 créant le format CTD [15] a été adoptée en 2000 par l'ICH. Son implémentation dans les trois régions s'est déroulée entre 2003 et 2005.

Le CTD est composé de cinq modules, souvent représentés en pyramide. Cette représentation permet de noter la correspondance entre les différents items du module 2 et les modules 3, 4 et 5. Chaque module est décrit dans une ou plusieurs *guidelines* éditée(s) par l'ICH.

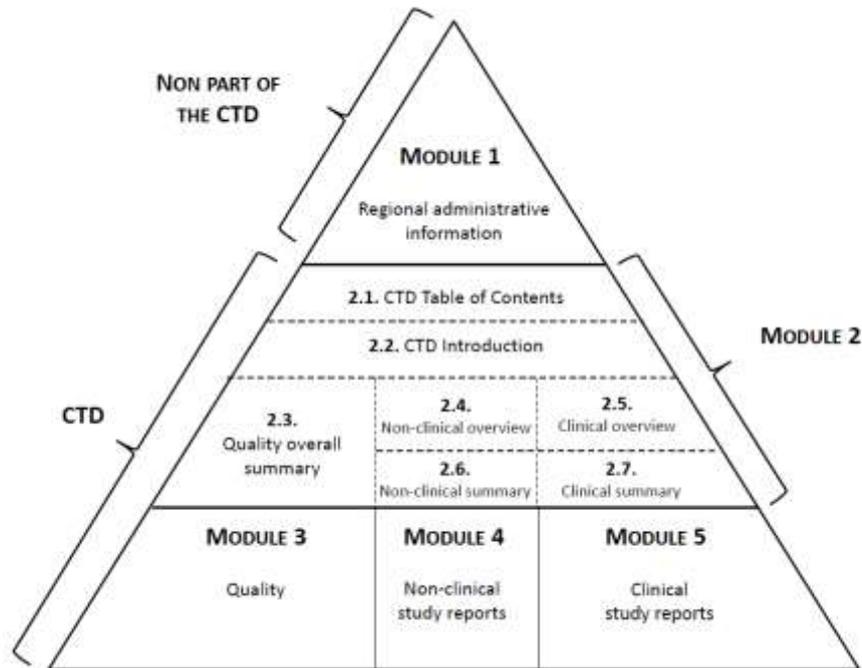


Figure 2 : Pyramide du CTD d'après ICH [15] .

Le **Module 1** ne fait pas partie à proprement parlé du CTD puisqu'il n'est pas harmonisé. Il s'agit d'un module administratif « régional », regroupant des données différentes selon les zones, notamment les formulaires de demande d'AMM (type de procédure et taux de remboursement souhaités, nom de la substance active, du médicament...) ou des documents annexes. Ainsi, dans le cadre d'une demande en Europe, l'industriel devra fournir dans le Module 1 une proposition du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), l'inscription du nom en braille...

Le **Module 2** est un résumé du CTD. Il est composé de sept sections qui sont soit des présentations générales (*overview* de 30 pages maximum), soit des résumés (*summaries* de 100 à 150 pages en général) :

- 2.1. *Table des matières du CTD* ;
- 2.2. *Introduction au CTD*, détaillant le médicament, sa classe pharmacologique, son mode d'action et l'indication envisagée ;
- 2.3. *Présentation et résumé des informations « Qualité »* concernant le principe actif et le médicament, contenues dans le Module 3. Il présente les données

résumées dans l'ordre du Module 3, et notamment le CMC (*Chemistry, Manufacturing and Controls*) décrivant le principe actif et une analyse critique des données. Il ne doit pas contenir d'informations qui ne figurent pas dans le Module 3 ;

- 2.4. *Présentation des résultats des études non-cliniques*, développés dans le Module 4. Il s'agit de présenter de manière critique les résultats des études pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques réalisées sur le médicament ;
- 2.5. *Présentation des résultats des études cliniques*, développés dans le Module 5. Ce document doit apporter une évaluation critique des résultats obtenus. On doit y trouver une discussion et une interprétation des résultats obtenus, notamment sur la place du médicament testé dans l'arsenal thérapeutique existant ;
- 2.6. *Résumé des études non-cliniques* du Module 4, de manière écrite et tabulée. Ces résumés doivent être le reflet fidèle des études menées. Le niveau de détail doit être suffisant pour permettre la bonne compréhension de l'évaluateur ;
- 2.7. *Résumé des études cliniques* du Module 5, décrivant les résultats des études de façon plus précise. On y trouve notamment la liste des effets indésirables survenus lors des études.

Le **Module 3** est le module « Qualité ». Il est scindé en deux parties :

- La partie 3.2.S. concernant la substance active ;
- La partie 3.2.P. concernant le médicament à l'état de produit fini.

Le Module 3 peut aussi contenir les informations sur les excipients utilisés et sur le DM combiné au principe actif dans des parties annexes (3.2.A et 3.2.R). L'industriel devra notamment prouver à travers ce module que la qualité de son produit est suffisante, reproductible à chaque lot et durable dans le temps (donc que le produit est stable).

Le **Module 4** contient les rapports des études précliniques de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie.

Le **Module 5** contient les rapports cliniques et les informations collectées non seulement lors des études cliniques pré-AMM, mais aussi les données post-AMM de pharmacovigilance ou d'études de Phase IV.

Des dossiers CTD simplifiés sont utilisés pour certaines demandes d'AMM, comme pour les médicaments génériques, les médicaments d'usage bien établi ou les médicaments résultant de la combinaison de substances actives connues (d'après respectivement les Articles 10, 10*bis* et 10*ter* de la directive 2001/83/CE amendée).

Enfin, il faut noter que le format CTD sert aussi de base pour les demandes de :

- *Drug Master File* (DMF) ou *Active Substance Master File* (ASMF), document de référence sur la préparation d'un principe actif ;
- CEP (Certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne) : certificat délivré à un fabricant de principe actif pour attester que celui-ci est fabriqué (ou obtenu) et contrôlé selon les techniques décrites à la Pharmacopée Européenne.

En effet, les DMF et/ou CEP sont inclus dans la partie 3.2.S du dossier de demande d'AMM.

1.3.3 Une nouveauté : l'eCTD

Comme son nom l'indique, l'eCTD est la version électronique du CTD. Il nécessite l'acquisition de logiciels pour sa création et sa lecture. Ce format présente de nombreux avantages, tels qu'une navigation facile dans le document, à l'aide de références croisées entre les différentes parties et une économie de papier conséquente [16] . En effet, si le CTD version papier peut nécessiter plusieurs palettes pour son acheminement, l'eCTD tient sur un simple support CD.

Il est implémenté dans les trois régions depuis 2004. Les soumissions au format eCTD sont obligatoires aux Etats-Unis depuis 2008 et depuis 2010 pour la procédure centralisée en Europe.

Une amélioration du système d'eCTD est en projet à l'ICH, afin notamment d'essayer de masquer les disparités entre les trois régions.

1.4 Les différents types de procédure d'enregistrement des médicaments : l'Europe des médicaments

En vue de l'obtention de l'AMM, les laboratoires pharmaceutiques doivent rédiger des dossiers d'AMM et enregistrer les médicaments selon des procédures bien définies.

Les procédures peuvent être de deux types, nationales ou communautaires. De nos jours, les procédures communautaires, réalisées à l'échelle de plusieurs voire tous les pays de l'Union Européenne, sont privilégiées puisqu'elles permettent l'enregistrement d'un médicament simultanément dans plusieurs pays.

1.4.1 La procédure nationale

Un médicament enregistré par procédure nationale ne peut, comme son nom l'indique, n'obtenir une AMM valide que dans un seul pays à la fois. Cette procédure n'est plus privilégiée pour les nouvelles molécules, mais reste toutefois utilisée dans certains cas [17] :

- Nouvelle demande d'AMM :
 - Extension de gamme de médicaments déjà commercialisés en France ;
 - Médicament générique.
- Variation d'AMM nationale.

Dans le cas d'une procédure nationale en France, le demandeur de l'AMM dépose le dossier de demande d'AMM à l'ANSM afin qu'il soit évalué par les différentes unités d'évaluation selon la molécule concernée. Ceux-ci peuvent faire appel aux groupes de travail de l'ANSM et à des experts externes en cas de besoin. Une fois le dossier évalué et un rapport d'évaluation rédigé, le dossier est soumis en **Commission d'AMM**, réunion mensuelle regroupant les dirigeants de l'ANSM et des experts. Après avis de la Commission d'AMM, la décision d'octroi ou de refus d'AMM est prise par le **Directeur Général de l'ANSM** et transmise au demandeur d'AMM. De plus, conformément à l'article L.5311-1 du CSP, l'ANSM « *rend public un rapport de synthèse de l'évaluation effectuée pour tout nouveau médicament* » : le **RAPPE** (Rapport public d'évaluation).

1.4.2 Les procédures communautaires d'enregistrement

Il existe trois types de procédures d'enregistrement des médicaments au niveau européen : la procédure **centralisée** (CP), la procédure **décentralisée** (DCP) et la procédure de **reconnaissance mutuelle** (MRP). Même si ces procédures sont communautaires, l'octroi de

l'AMM reste national dans le cas des procédures décentralisées et de reconnaissance mutuelle.

1.4.2.1 Base légale

La procédure centralisée a été la première procédure communautaire créée en 1993 par le Règlement (CEE) n°2309/93 et d'application depuis 1995. Elle a été revue et modifiée par le **Règlement (CE) n°726/2004**, en vigueur depuis 2005, qui a abrogé le règlement de 1993. Ces changements concernent les modalités de fonctionnement de la procédure mais pas les principes généraux établis lors du précédent règlement (Considérant n°3 du Règlement). Le fait que l'acte législatif créant la CP soit un règlement est très important puisque son application est identique dans tous les pays européens en raison de l'absence de transposition dans le droit national et donc d'interprétation.

La procédure de reconnaissance mutuelle existe, tout comme la procédure centralisée, depuis 1995. Sa base légale actuelle, en vigueur depuis 2005, est présente dans l'Article 28.2 de la **Directive 2001/83/CE modifiée** par la directive 2004/47/CE.

La procédure décentralisée, créée par la **Directive 2004/27/CE**, est en vigueur depuis 2005. Le texte est aussi retrouvé à l'Article 28.3 de la Directive 2001/83/CE modifiée.

Les textes concernant ces deux procédures ont été transposés en droit français dans le CSP aux Articles R.5121-51 et suivants, depuis la parution du décret n°2007-1932 au Journal Officiel de la République Française.

1.4.2.2 Les instances européennes en matière de médicament

Plusieurs instances européennes jouent un rôle dans le processus d'octroi de l'AMM.

L'**Agence Européenne du Médicament**, créée par l'Article 55 du Règlement (CE) n°726/2004, est un organe décentralisé de l'Union Européenne basé à Londres, mais ne dépendant pas de la Commission Européenne [18]. Elle remplace depuis 2005 l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMEA) qui a existé entre 1995 et 2004. La mission « générale » de l'EMA est de protéger et promouvoir la santé publique grâce à l'évaluation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments humains et vétérinaires. Ceci est possible grâce à ses différents comités et groupes de travail, définis dans le même Règlement. Parmi les comités composant l'EMA, on peut citer le Comité des médicaments orphelins (COMP), responsable de la désignation des médicaments orphelins, le Comité des

médicaments pédiatriques (PDCO), responsable de l’approbation des plans d’investigation pédiatrique (PIP) et prodiguant des conseils sur ces médicaments ou le dernier des comités créés, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), responsable de la pharmacovigilance européenne.

Le comité responsable de l’évaluation des médicaments est le **Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP)**. Il se réunit une fois par mois et est composé de 29 membres et 29 suppléants (un par pays membre de l’Union Européenne, ainsi que pour l’Islande et la Norvège), de cinq membres cooptés au maximum, choisis pour leurs compétences scientifiques, d’un président et d’un vice président, élus par les membres du CHMP. Le rôle du CHMP est l’évaluation scientifique, *via* la procédure centralisée, des médicaments à usage humain et de leurs modifications à travers des rapports d’évaluation et des discussions scientifiques. Après cette évaluation, les membres du CHMP votent à la majorité absolue, sauf les membres norvégiens et islandais, un avis positif ou négatif sur le médicament [19]. Les avis du CHMP sont transmis à la **Commission Européenne** (CE) qui décidera de l’octroi ou non de l’AMM.

Dans le cadre des procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle, l’évaluation scientifique des médicaments est effectuée par les **Agences nationales**, telles l’ANSM en France. En cas de désaccord entre les pays impliqués dans ces procédures, le **Groupe de coordination pour les procédures décentralisée et de reconnaissance mutuelle – médicament humain (CMDh)**, créé en 2005 par la Directive 2004/27/CE (et présent à l’Article 27 de la Directive 2001/83/CE modifiée) en remplacement du groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle (MRFG ou *Mutual recognition Facilitation Group*) intervient. L’objectif du CMDh est triple [20] :

- Parvenir à un accord entre ces pays afin d’éviter des arbitrages communautaires ;
- Parvenir à l’harmonisation des RCP des mêmes spécialités pharmaceutiques en Europe ;
- Faciliter les transpositions des directives européennes en droit national, afin d’avoir des textes similaires dans chaque pays.

En cas de désaccord entre les membres du CMDh, où les votes se font à l’unanimité, un arbitrage communautaire est effectué par le CHMP qui transmet son avis à la Commission Européenne. Le CMDh est constitué d’un représentant par Etat membre (donc 29 membres en

comptant la Norvège et l'Islande), d'un président élu par les membres et d'un vice président. Alors que le président du CMDh est élu pour trois ans, le vice président change tous les six mois car il est de la nationalité de l'Etat membre assurant la Présidence semestrielle de l'Union Européenne. Le CMDh se réunit une fois par mois à Londres, la même semaine que le CHMP.

1.4.2.3 La procédure centralisée

1.4.2.3.1 Généralités

La procédure centralisée permet à l'industriel d'enregistrer son médicament simultanément dans les 27 pays de l'Union Européenne, ainsi qu'en Norvège et en Islande. Il s'agit d'une procédure « tout ou rien » : soit l'octroi de l'AMM est voté par la majorité des membres et le produit pourra être commercialisé dans les 29 pays, soit l'octroi de l'AMM est refusé par la majorité des membres et le médicament ne pourra être commercialisé dans l'Union Européenne. Même si l'AMM est valide dans tous les pays, le titulaire de l'AMM n'est toutefois pas obligé de commercialiser le médicament dans tous les pays.

Les médicaments enregistrés par procédure centralisée ont quelques caractéristiques :

- Une évaluation unique d'un dossier unique au niveau européen ;
- Un nom de marque identique dans les 29 pays ;
- Un RCP identique, traduit dans toutes les langues de l'Union Européenne ;
- Une notice unique ;
- Un étiquetage unique. Des informations nationales peuvent néanmoins être inscrites sur chaque boîte (prix, taux de remboursement, conditions de prescription...) au sein d'un cadre bleu appelé *blue-box*.

1.4.2.3.2 Champ d'application

Le champ d'application « historique » de la procédure centralisée s'est enrichi au cours des évolutions réglementaires. Il est précisé à l'Article 3 du Règlement (CE) n°726/2004 et peut être scindé en deux selon l'application obligatoire ou facultative de la procédure.

Les cas d'application obligatoire de la CP sont indiqués à l'Article 3.1 qui renvoie à l'annexe du Règlement (CE) n°726/2004. Il concerne les médicaments qui sont dans le *scope* du Règlement (CEE) n°2309/93 d'application depuis 1995 et ceux d'application obligatoire depuis 2005 ou 2008, précisés dans le nouveau Règlement (CE) n°726/2004.

Tableau I : Médicaments rentrant dans le champ de compétence de la procédure centralisée suivant les évolutions réglementaires

Date d'application obligatoire de la procédure centralisée		
1995	2005	2008
<p>Médicament issu de l'un des procédés biotechnologiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - technologie de l'ADN recombinant ; - expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des cellules procaryotes et eucaryotes, dont les cellules transformées de mammifères ; - méthodes à base d'hybridome et d'anticorps monoclonaux. 	<p>Médicament contenant une nouvelle substance active non autorisée dans l'UE à la date d'application du Règlement (CE) n°726/2004 et dont l'indication thérapeutique est l'une des affections suivantes :</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> - SIDA - Cancer - Maladie neurodégénérative - Diabète 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires - Maladies virales
	Médicaments orphelins	

Le champ optionnel de la procédure centralisée est en vigueur depuis 2005. Il est indiqué dans l'Article 3.2 du Règlement (CE) n°726/2004 et concerne deux cas :

- La substance active n'était pas autorisée dans l'UE au moment de l'entrée en vigueur de ce Règlement (mais la substance n'a pas d'indication thérapeutique dans l'une des affections citées à Annexe) ;
- L'industriel démontre que son médicament :
 - o présente une innovation significative thérapeutique, technique ou scientifique ;
 - o présente un intérêt pour les patients au niveau communautaire.

1.4.2.3.3 Les étapes de la procédure centralisée

La procédure centralisée dure 210 jours au maximum. Elle est constituée de deux phases d'évaluation, entrecoupées par une période de *clock-stop* de trois à six mois. Toutefois, selon l'Article 14.9 du Règlement, le laboratoire peut demander l'évaluation de son médicament selon une procédure accélérée se déroulant en 150 jours si celui-ci présente un intérêt majeur pour la santé publique, notamment en termes d'innovation thérapeutique.

Avant toute soumission de dossier en vue de l'obtention de l'AMM par procédure centralisée, le laboratoire doit effectuer des **activités de pré-soumission**. Ainsi, en amont de cette demande, le laboratoire peut demander aux experts de l'EMA des avis scientifiques, informels ou non, afin d'être guidé dans leur développement. Il peut aussi demander des avis réglementaires, par exemple pour savoir si sa molécule, appartenant au champ optionnel de la procédure centralisée, peut être éligible ou non à cette procédure. Le laboratoire doit aussi soumettre des propositions de noms pour son médicament au RNFG (*Recognition Name Facilitation Group*) : le nom choisi doit être acceptable dans les 29 pays.

Le laboratoire doit aussi écrire une **lettre d'intention** de procédure centralisée : le dossier sera étudié afin de déterminer si la molécule est éligible ou non à la CP lors d'un *Pre-submission meeting*. Si l'avis est favorable, la procédure centralisée commencera sous six mois environ. Les Rapporteur et Co-Rapporteur du dossier sont aussi choisis durant cette réunion. Chaque dossier soumis à une CP sera pris en charge par un Rapporteur et un Co-Rapporteur, dont le rôle sera d'effectuer l'évaluation scientifique du dossier. Ils rédigeront des rapports qui seront présentés aux autres membres du CHMP lors des différentes étapes de la procédure. Les Rapporteurs et Co-Rapporteurs se proposent pour chaque dossier, principalement selon le champ de compétence de leur Agence nationale. Si plusieurs Rapporteurs ou Co-Rapporteurs se présentent pour un même dossier, ils sont désignés par le Président du CHMP. C'est à ce moment que le futur médicament reçoit son numéro d'identification de produit qui le suivra durant toute sa vie. Le numéro a le format suivant :

EMA/H/C/XXXXXX

où H correspond à un médicament humain, C à une procédure centralisée et XXXXXX au nombre de procédures déjà initiées par l'EMA depuis sa création.

La **phase de validation** débute 14 jours avant le début de la procédure centralisée. Il s'agit d'une étape administrative où le *Project Team Leader*, coordonateur de la procédure au niveau de l'EMA, vérifie que le dossier est bien complet. Une fois cette étape accomplie, la **première phase d'évaluation** de 120 jours peut commencer suivant ce calendrier [21] :

- **J₈₀** : le Rapporteur et le Co-Rapporteur rédigent chacun un dossier d'évaluation (*Assessment Report*). Ces rapports, envoyés aux membres du CHMP des autres Etats et au laboratoire, doivent être suffisamment détaillés et permettre l'identification de points de clarification ou d'objections majeures à la délivrance de l'AMM ;

- **J₁₀₀** : les membres du CHMP émettent des commentaires sur les rapports d'évaluation ;
- **J₁₂₀** : les membres du CHMP se réunissent afin de parler du dossier, des rapports d'évaluation et des commentaires émis par les membres. Ils réalisent une première évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament et mettent au point une liste de questions (LOQ) qui sera envoyée au laboratoire.

Dès lors, la procédure rentre en **phase de *clock-stop*** pour une durée de trois mois, pouvant être étendue à six mois sur justification, permettant ainsi au laboratoire de répondre aux questions des membres du CHMP.

La **deuxième phase d'évaluation** commence à l'issue de la phase de *clock-stop*. Elle dure au maximum 90 jours et suit le calendrier suivant [21] :

- **J₁₅₀** : le Rapporteur et le Co-Rapporteur envoient aux autres membres du CHMP et au laboratoire leur rapport d'évaluation commun (*Joint Assessment Report*). Celui-ci contient les réponses de la firme, ou les points qu'elle s'engage à respecter ; toutes les questions ne pouvant parfois être réglées en six mois (demande de preuves cliniques supplémentaires...);
- **J₁₇₀** : les membres du CHMP émettent des commentaires sur le rapport d'évaluation ;
- **J₁₈₀** : les membres du CHMP effectuent le premier vote concernant l'octroi de l'AMM. Deux cas sont possibles selon le résultat du vote, à la majorité absolue :
 - Avis positif du CHMP : AMM délivrée par la Commission Européenne ;
 - Avis négatif du CHMP : la procédure continue et la liste des objections restantes est envoyée au laboratoire : il s'agit de la *List of Outstanding Issues*. Celui-ci peut demander une audition (*hearing*) devant les membres du CHMP, ce qui met immédiatement en route un deuxième *clock-stop* de deux mois.
- **J₁₈₁** : audition de la firme devant les membres du CHMP. Celle-ci dispose de 20 à 30 minutes pour convaincre de l'efficacité et de la sécurité de son médicament, à travers les réponses apportées aux questions des membres du CHMP concernant les objections majeures non résolues ;
- **J₂₁₀** : le deuxième et dernier vote du CHMP est effectué. Quel que soit le résultat, le Rapporteur et le Co-Rapporteur finalisent conjointement, avec le concours de l'EMA, le rapport européen public d'évaluation du médicament ou *European Public Assessment Report* (EPAR). D'après l'Article 13.3 du Règlement, l'EPAR doit être

publié immédiatement avec les motifs ayant justifié l'octroi ou le refus de l'AMM. L'EPAR est un résumé public du rapport d'évaluation du médicament. Il contient plusieurs types d'informations :

- Un résumé du rapport d'évaluation compréhensible par le grand public, comprenant notamment des informations sur les indications et les conditions d'utilisation du médicament ;
- Une partie d'information sur le médicament, correspondant aux annexes de l'AMM (RCP, fabricant et titulaire de l'AMM, conditions d'octroi de l'AMM, étiquetage, notice) ;
- Une partie contenant toutes les présentations commercialisées de la spécialité pharmaceutique ayant reçu l'AMM.

L'EPAR, l'avis final du CHMP et les propositions de traduction des annexes de l'AMM dans les langues officielles des pays membres de l'EMA sont envoyés à la Commission Européenne qui décidera alors de l'**octroi ou non de l'AMM** du médicament. L'AMM sera délivrée sous 67 jours par la Commission Européenne et la décision publiée dans le Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE). La CE suit généralement l'opinion du CHMP. Cependant, le comité permanent des médicaments à usage humain de la CE, appelé *Standing Committee*, peut intervenir dans un délai de 22 jours et demander une révision de l'avis du CHMP. La décision d'octroi ou de refus d'AMM prise par la Commission Européenne est contraignante. En cas d'avis positif et conformément aux l'Article 14.1 à 14.3 du Règlement, la CE délivre l'AMM pour une période de cinq ans renouvelable pour une durée illimitée, sauf cas particulier. En raison de l'Article 14.7 du Règlement, l'AMM est octroyée pour une période d'un an renouvelable et est soumise à des obligations spécifiques, revues chaque année. C'est le cas lorsque les médicaments obtiennent une AMM conditionnelle ou sous circonstance exceptionnelle, comme décrit dans une prochaine partie.

1.4.2.3.4 Les recours du demandeur de l'AMM

Le laboratoire peut retirer sa demande d'AMM à n'importe quel moment de la procédure. Il est toutefois plus « avantageux » d'effectuer ceci avant le J₁₂₀ de la procédure, évitant ainsi les premières publications du CHMP sur ce médicament.

En cas d'opinion négative du CHMP et conformément aux Articles 9.2 et 9.3 du Règlement, le demandeur peut faire appel de cette décision sous 15 jours. Il dispose de 60 jours pour répondre aux causes de l'avis négatif et apporter de nouveaux éléments à son

dossier. Le CHMP dispose à son tour de 60 jours pour faire réévaluer le dossier et ses compléments par de nouveaux Rapporteur et Co-Rapporteur et voter un nouvel avis.

La décision de la Commission Européenne étant contraignante, le seul recours du laboratoire est de faire appel devant la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE). Cependant, la CJUE ne jugera pas le caractère scientifique du dossier, mais les éventuels problèmes de procédure.

1.4.2.4 La procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée

1.4.2.4.1 Généralités

Les procédures de reconnaissance mutuelle (MRP) et décentralisée (DCP) peuvent être traitées simultanément car elles ont de nombreux points communs :

- Enregistrement simultané d'un même médicament dans plusieurs pays de l'Union Européenne (ainsi que la Norvège et l'Islande) choisis par le laboratoire, avec un **dossier d'AMM unique**. Des spécificités nationales sont toutefois à prévoir et décrites dans le *Notice to Applicants* [22] ;
- Notion d'Etat Membre de référence (**RMS**, *Reference Member State*) en charge de l'évaluation du médicament et d'Etat Membre concerné (**CMS**, *Concerned Member State*), pays où le médicament sera enregistré. Le CMS donne son avis sur l'évaluation menée par le RMS ;
- Délivrance d'**AMM nationales** dans les pays concernés par la procédure ;
- **Annexes de l'AMM identiques** (RCP, notice, étiquetage) dans les pays concernés par la procédure. Des spécificités nationales peuvent toutefois être introduites *via* la *blue-box*, comme pour les médicaments enregistrés par CP ;
- **Nom de spécialité identique ou différent** selon les pays ;
- Allocation d'un numéro de procédure pour le médicament pour toute sa vie, selon le format suivant :

CC/H/nnnn/ddd/pp

où CC correspond à l'identification du RMS, H aux médicaments à usage humain, nnnn au numéro désignant la procédure, ddd aux dosages existants et pp au type de procédure (MR pour une procédure de reconnaissance mutuelle, DC pour une procédure décentralisée).

1.4.2.4.2 *Champ d'application*

Le champ d'application de la MRP est indiqué à l'Article 28.2 de la directive 2001/83/CE modifiée. La MRP doit être utilisée pour l'extension d'une AMM déjà octroyée par un Etat membre de l'UE (RMS) à un ou plusieurs Etats membres concernés (CMS). La MRP est donc obligatoire pour tout médicament disposant déjà d'une AMM au sein de l'UE et dont le laboratoire veut étendre sa commercialisation.

Le champ d'application de la DCP est, quant à lui, indiqué à l'Article 28.3 de la directive 2001/83/CE modifiée. La DCP peut être utilisée pour l'enregistrement simultané dans plusieurs pays de l'UE d'un médicament ne disposant pas d'AMM au moment de la demande **et** ne tombant pas dans le champ obligatoire de la procédure centralisée. Tout comme pour la MRP, le laboratoire est libre de choisir le RMS et le(s) CMS. Si la firme souhaite dans un second temps élargir l'AMM à d'autres Etats membres, la procédure réalisée est dite de *repeat-use* : il s'agit d'une MRP car le médicament aura à ce moment déjà reçu une AMM au sein de l'UE. La procédure de *repeat-use* est aussi possible pour les médicaments ayant été enregistrés par MRP.

1.4.2.4.3 *Les étapes de la MRP et de la DCP*

1.4.2.4.3.1 Procédure de reconnaissance mutuelle

La MRP comporte trois phases :

- Une phase nationale de 210 jours se déroulant dans le RMS à laquelle il faut rajouter une période pour la rédaction du rapport d'évaluation (90 jours) ;
- Une phase européenne de 90 jours ;
- Une phase nationale de 30 jours, dans les CMS cette fois-ci.

La **phase nationale** de la MRP aboutit à l'octroi d'une AMM nationale. Elle est identique à la procédure nationale décrite précédemment. L'Etat membre dans lequel cette procédure a lieu deviendra alors le RMS pour la future MRP.

A la fin de cette procédure nationale, le laboratoire envoie au RMS une demande de MRP. Une **réunion de pré-soumission** est alors organisée entre les représentants du laboratoire et ceux de l'agence compétente. Cette réunion, très « réglementaire », a plusieurs objectifs :

- Choix du *slot* : les agences doivent traiter un grand nombre de dossiers de MRP et de DCP chaque année, mais leurs moyens et ressources ne sont pas illimités. Ainsi, les industriels doivent choisir en concertation avec le RMS une date de début de procédure selon les créneaux d'évaluation disponibles ;
- Allocation du numéro de procédure ;
- Constitution du dossier de MRP : vérification des indications dans les pays, de la qualité des traductions, des tests de lisibilité de notice, du plan de gestion des risques... Si le produit a été enregistré dans le RMS plusieurs années avant la MRP, le dossier devra être remis à jour...parfois même au format CTD !

Une fois cette réunion effectuée, le RMS dispose de 3 mois pour rédiger le rapport d'évaluation du médicament.

La **phase européenne** débute selon le calendrier choisi par le RMS et l'industriel. Elle comporte les étapes suivantes sans *clock-stop* [23] :

- **J₋₁₄** : dépôt simultané du dossier (identique) dans le RMS et dans les CMS et envoi du rapport d'évaluation du RMS dans les CMS. Cette phase de validation purement administrative, d'une durée de 14 jours, débute quand le dernier CMS atteste, *via* une lettre de *dispatch*, envoyée au RMS la bonne réception des documents ;
- **J₀** : démarrage de la procédure européenne ;
- **J₅₀** : envoi des commentaires des CMS au RMS et au laboratoire. Ces commentaires peuvent être des objections majeures ou des points à clarifier concernant le RCP, le dossier... ;
- **J₆₀** : réponse du laboratoire concernant les questions des CMS. Entre le J₅₀ et le J₆₀, une réunion peut avoir lieu entre le laboratoire et le RMS afin de préparer les réponses. En effet, l'intérêt du RMS est que la procédure aille à son terme, ce qui lui évite de devoir retirer l'AMM nationale délivrée si toutefois les CMS refusaient ce médicament ;
- **J₇₅** : commentaires des CMS sur les réponses du laboratoire ;
- **J₈₅** : avis final des CMS. Si des objections majeures ne sont pas réglées au moment du J₇₅, le RMS, en accord avec le laboratoire, peut organiser une *break-out session* seulement si la semaine de réunion du CMDh tombe entre le J₇₅ et le J₈₅ de la procédure, d'où l'importance du choix du calendrier. En effet, la discussion entre le

RMS, le laboratoire et les CMS « contestataires » se déroule à Londres et un *feedback* de cette réunion sera effectué pendant la réunion du CMDh ;

- **J₉₀** : fin de la phase européenne. Selon les avis des CMS, deux cas sont possibles :
 - o Un consensus pour la reconnaissance de l'AMM est établi entre les CMS : début de la phase nationale aboutissant à l'octroi de l'AMM ;
 - o CMS non d'accord pour la reconnaissance de l'AMM, car persistance d'objections majeures : retrait du dossier ou saisine du CMDh pour un arbitrage selon l'Article 29 de la Directive 2001/83/CE modifiée. Cette procédure d'arbitrage dure 60 jours. Si un consensus n'est toujours pas trouvé à l'issue de cette période, l'arbitrage est porté au CHMP qui émettra un avis et une décision contraignante sera prise par la Commission Européenne. Le RMS sera désigné comme Rapporteur et un des CMS contestataires comme Co-Rapporteur : l'évaluation reprend à zéro, avec des équipes différentes.

Si les CMS sont arrivés à un consensus, dès la fin de la phase européenne de 90 jours ou après arbitrage, la **phase nationale** aboutissant à l'octroi de l'AMM nationale sous 30 jours commence immédiatement. Le laboratoire doit envoyer à chaque CMS les traductions des annexes de l'AMM sous cinq jours après la fin de la phase européenne. Le CMS dispose alors de 25 jours pour vérifier ces documents et octroyer l'AMM. L'AMM est considérée comme valide dès la réception par l'industriel de la notification d'AMM envoyée par le CMS.

Le RMS dispose de 60 jours dès la fin de la phase européenne pour publier le rapport public d'évaluation (PAR, *Public Assessment Report*). Il s'agit d'une sorte d'EPAR, composé de six modules :

- Module 1 : informations sur la procédure ;
- Module 2 : RCP ;
- Module 3 : notice ;
- Module 4 : étiquetage ;
- Module 5 : discussion scientifique concernant la qualité, les données cliniques et non cliniques disponibles sur le médicament ;
- Module 6 : mise à jour du dossier, notamment quand des variations sont effectuées.

1.4.2.4.3.2 Procédure décentralisée

Tout comme la MRP, la procédure décentralisée comporte une phase de validation, deux phases d'évaluation – cette fois-ci européennes – et une phase de notification nationale. L'originalité de la DCP est d'avoir une durée variable, entre 105 et 270 jours, contre 390 jours pour la MRP, les phases d'arbitrage et de notification nationales mises à part. Des votes sont en effet effectués à différents moments de la procédure.

Tout comme pour la MRP, le laboratoire doit choisir son RMS et demander un *slot*, parfois un an à l'avance. La DCP ayant un réel succès, les temps d'attente sont longs, poussant les industriels à demander ces *slots* dans plusieurs pays et choisissant comme RMS celui ayant le calendrier le plus avantageux. Une fois le RMS choisi (et les autres *slots* annulés), une **réunion de pré-soumission** a lieu afin d'attribuer le numéro de procédure, savoir la base légale de la demande (nouveau médicament, médicament générique...).

Une **phase de validation** de 14 jours a lieu, dans les mêmes conditions que la MRP, à la différence près qu'une fois le dossier reçu par les CMS, ceux-ci peuvent bloquer le début de la procédure si le dossier soumis est invalide du point de vue administratif.

La **première phase d'évaluation** commence donc à la fin de cette période de 14 jours et comporte les étapes suivantes [24] :

- **J₀** : début de la procédure quand le dossier est considéré comme valide pour le RMS et les CMS ;
- **J₇₀** : envoi du rapport préliminaire d'évaluation rédigé par le RMS aux CMS ;
- **J₁₀₀** : envoi des commentaires des CMS ;
- **J₁₀₅** : premier « vote » des CMS, afin de savoir si un consensus est atteint. Deux cas sont possibles :
 - Consensus positif : fin de la procédure européenne et début de la phase de notification nationale aboutissant à l'octroi de l'AMM dans les CMS sous 30 jours ;
 - Pas de consensus ou consensus négatif : envoi au laboratoire d'une LOQ et début du *clock-stop* pour une durée de 3 mois pouvant être étendue à 6 mois sur justification.
- **J₁₀₆** : Réponses du laboratoire à l'issue de la période de *clock-stop* ;

- **J₁₂₀** : rédaction du projet de rapport d'évaluation par le RMS et envoi aux CMS. Celui-ci contient entre autres les nouvelles versions des annexes de l'AMM, si elles ont été modifiées suite à la LOQ.

La rédaction du rapport d'évaluation est l'étape de transition entre la première et la **deuxième phase d'évaluation** du médicament. Celle-ci est similaire à la phase européenne de la MRP puisqu'elle dure 90 jours et *in-fine* les CMS devront reconnaître l'AMM à la fin de cette phase. Elle comporte les étapes suivantes [24]:

- **J₁₄₅** : commentaire des CMS sur le rapport d'évaluation ;
- **J₁₅₀** : bilan et deuxième « vote » pour savoir si un consensus est atteint. Là encore, deux cas sont possibles :
 - Consensus positif : fin de la deuxième phase d'évaluation et début de la phase de notification nationale : octroi de l'AMM sous 30 jours dans les CMS ;
 - Pas de consensus ou consensus négatif : poursuite de la procédure par l'envoi à la firme d'une LOQ. Celle-ci dispose de 10 jours sans *clock-stop* pour répondre.
- **J₁₆₀** : réponse de la firme à la 2^{ème} LOQ établie par le RMS et les CMS ;
- **J₁₈₀** : envoi d'un nouveau (et dernier) rapport d'évaluation aux CMS et au laboratoire qui peut y répondre jusqu'au J₁₉₅ de la procédure ;
- **J₂₀₅** : position finale du RMS et des CMS qui acceptent ou non de reconnaître l'AMM. Une *break-out-session* peut être organisée entre le J₁₈₀ et le J₂₀₅ de la procédure, selon les mêmes conditions que la MRP ;
- **J₂₁₀** : fin de la procédure. Deux cas sont là-aussi possibles :
 - Consensus positif : clôture de la procédure. Rédaction du PAR qui sera publié par le RMS sous 60 jours et début de la phase de notification nationale aboutissant à l'octroi de l'AMM sous 30 jours ;
 - Pas de consensus ou consensus négatif : saisine du CMDh pour une procédure d'arbitrage de 60 jours, selon l'Article 29 de la Directive 2001/83/CE modifiée. Si une solution est trouvée pour parvenir au consensus, à J₂₇₀, la phase de notification nationale peut avoir lieu. Si des divergences persistent, la procédure sera soumise à l'arbitrage du CHMP, dont la décision sera contraignante.

Lors d'une DCP, l'AMM peut donc être octroyée après 105 jours, 150 jours, 210 jours ou 270 jours de procédure. Dans tous les cas, la procédure est plus rapide qu'une MRP (dans le cas où la MRP est utilisée pour un médicament n'ayant pas encore d'AMM).

1.4.2.4.4 Les recours du demandeur lors d'une MRP ou d'une DCP

Le laboratoire demandeur de l'AMM peut agir à différentes étapes, aussi bien pour la MRP que pour la DCP.

Il est en effet possible, dans les deux procédures, de retirer des CMS « bloquants », mais les conséquences sont différentes. Dans le cas de la MRP – où une AMM nationale a déjà été octroyée – tout retrait de CMS implique un arbitrage du CMDh. Dans le cas de la DCP, tout retrait de CMS lors de la première phase, avant le *clock-stop* n'a aucune conséquence, alors que le retrait d'un CMS durant la 2^{ème} phase implique un arbitrage du CMDh.

Dans le cas de la DCP, si le RMS rédige un rapport d'évaluation non-satisfaisant ou négatif à l'égard du médicament, la procédure est close et le laboratoire recommence une DCP avec un nouveau RMS de son choix.

Tableau II : récapitulatif des points principaux des quatre types de procédure d'enregistrement des médicaments.

Type de procédure	Nationale	Centralisée	Reconnaissance Mutuelle	Décentralisée
Agence concernée	Agence nationale	EMA	Agence du RMS	
Type de demande d'AMM	Nouvelle	Nouvelle (champ obligatoire ou facultatif)	AMM déjà octroyée par le RMS : extension à d'autres pays	Nouvelle
Etats concernés	Etat concerné par la demande	Tous les Etats Membres de l'UE (+ Norvège et Islande)	CMS désignés par le laboratoire	
Autorité délivrant l'AMM	Autorité nationale	Commission Européenne	Autorité nationale	
Durée de procédure	210 jours	180 ou 210 jours	90 jours	105, 150 ou 210 jours
<i>Clock-stop</i>	/	Oui	Non	Oui
Arbitrage	/	Commission Européenne	CMDh puis CHMP si non réglé	

1.5 L'AMM

Alors que les procédures d'enregistrement des médicaments en Europe, permettant l'octroi de l'AMM, viennent d'être développées, cette partie permet de définir maintenant ce qu'est une AMM, véritable aboutissement du développement d'un médicament.

1.5.1 Définition et critères d'octroi de l'AMM

La définition de l'octroi de l'AMM, présente dans l'Article 26 du Code Communautaire des médicaments (et transposée en droit français à l'article L.5121-9 du CSP) est négative :

1. L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater, il apparaît que:

a) le rapport bénéfice/risque n'est pas considéré comme favorable; ou que

b) l'effet thérapeutique du médicament est insuffisamment démontré par le demandeur; ou que

c) le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

2. L'autorisation est également refusée si les renseignements ou les documents présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes à l'article 8 et aux articles 10, 10 bis, 10 ter et 10 quater.

3. Le demandeur ou le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est responsable de l'exactitude des documents et des données fournis.

De cet article ressortent les conditions nécessaires à l'octroi de l'AMM : **qualité, sécurité et efficacité** du médicament. Ces trois points sont pris en considération tout au long de l'évaluation du médicament et particulièrement l'efficacité en vue de démontrer si le rapport bénéfice/risque du médicament est considéré comme favorable.

De plus, l'Article 6 du CCM précise qu'aucun médicament ne pourra être mis sur le marché sans qu'une AMM n'ait été délivrée par une autorité compétente, soit selon les procédures prévues dans la présente directive consolidée, soit par le « *Règlement (CE) n°726/2004 lu en liaison avec le Règlement (CE) n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique* ».

1.5.2 Les types d'AMM

Selon le médicament et les données présentes dans le dossier d'AMM au moment de la demande et la procédure utilisée en vue de l'enregistrement du médicament, le type d'AMM octroyée par les autorités compétentes ne sera pas forcément identique.

1.5.2.1 L'AMM « normale »

L'AMM « normale », décrite à l'Article 24 du Code Communautaire et à l'Article 14 du Règlement n°726/2004, est délivrée par l'autorité compétente pour une période de cinq ans à la fin de laquelle une nouvelle évaluation du rapport bénéfice/risque est réalisée sur un dossier consolidé notamment par la rédaction des PSUR (*Periodic Safety Update Report*) rapportant les données de pharmacovigilance recueillies pendant une période donnée. Si ce rapport est considéré comme favorable, l'AMM sera renouvelée pour une durée illimitée. Si, en raison des données de pharmacovigilance recueillies, il persiste un doute sur le rapport bénéfice/risque, l'autorité compétente peut procéder à un renouvellement de cinq ans, à la fin duquel une réévaluation du dossier permettra d'obtenir ou non un renouvellement illimité.

1.5.2.2 Autres types d'AMM pouvant être octroyés lors d'une procédure centralisée

L'AMM « normale » est délivrée dans la majorité des cas pour les médicaments enregistrés par procédure centralisée. Les législateurs ont cependant prévu dans le Règlement (CE) n°726/2004 deux cas pour les médicaments où les données concernant leur efficacité et leur sécurité ne sont pas encore complètes, mais pour lesquels les patients tireraient un réel bénéfice de leur mise sur le marché avant la collecte de toutes ces données.

L'AMM **sous circonstances exceptionnelles** peut être délivrée pour des médicaments destinés au traitement de pathologies rares enregistrés par procédure centralisée. Ce type d'AMM est évoqué à l'Article 14.8 du Règlement : l'AMM sera accordée lorsque le demandeur de l'AMM ne peut fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans les conditions normales d'emploi, sous réserve que celui-ci respecte des obligations spécifiques, décidées par le CHMP. Les AMM sous circonstances exceptionnelles sont couramment octroyées lorsque la population cible est peu nombreuse et où les essais cliniques sont réalisés sur un nombre réduit de patients. L'AMM sous circonstances exceptionnelles est délivrée pour un an, avec réévaluation chaque année du rapport bénéfice/risque et des conditions de respect de ces obligations par le titulaire de l'AMM.

L'**AMM conditionnelle** est elle aussi possible pour les médicaments enregistrés par procédure centralisée. Elle est évoquée à l'Article 14.7 du Règlement, et décrite dans le Règlement (CE) n°507/2006 qui lui est propre. Elle est octroyée pour une période de un an renouvelable et soumise à des obligations spécifiques. Lorsque ces obligations sont remplies (par exemple, étude clinique terminée...), l'AMM conditionnelle est transformée en AMM « normale ». En ce sens, elle diffère de l'AMM sous circonstances exceptionnelles où le dossier peut ne jamais être complet [25]. L'octroi d'une AMM conditionnelle est limité à certaines catégories de médicaments citées à l'Article 2 de ce Règlement (médicaments pour les maladies invalidantes graves ou potentiellement mortelles, médicaments destinés à être utilisés en situation d'urgence, médicaments orphelins) et pour lesquels les données cliniques de sécurité et d'efficacité ne sont pas complètes, mais où les exigences suivantes sont satisfaites (Article 4) :

- Rapport bénéfice/risque favorable ;
- Le demandeur pourra fournir la suite des données dans un avenir proche ;
- Le médicament répond à des « besoins médicaux non satisfaits », c'est-à-dire qu'il n'existe pas de méthode de diagnostic, traitement ou prévention efficace à l'égard de cette maladie ;
- Les bénéfices pour la santé publique de la mise à disposition du médicament sont supérieurs au risque inhérent au fait que des données sont manquantes au moment de la demande.

1.5.2.3 Une exception à l'octroi de l'AMM : l'usage compassionnel

Une exception au système d'AMM est prévue pour les médicaments tombant dans le champ d'application de la procédure centralisée par l'Article 83 du Règlement (CE) n°726/2004 : il s'agit de l'**usage compassionnel**. Par dérogation à la nécessité d'octroi d'une AMM avant toute commercialisation, un médicament peut être mis à la disposition, pour raisons compassionnelles, d' « *un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé* ». le médicament en question doit cependant avoir fait l'objet d'une demande d'AMM ou bien être en essai clinique.

Il existe en France un système similaire, celui des autorisations temporaires d'utilisation ou **ATU**, régi par l'Article L.5121-12 du CSP (reprenant l'Article 5 du CCM et l'Article 83

du Règlement (CE) n°726/2004). Les ATU concernent les médicaments sans AMM en France, dont l'efficacité et la sécurité sont présumées, et destinés à être utilisés pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie rare pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement approprié. Il existe deux types d'ATU, délivrées par l'ANSM [26] :

- Les *ATU nominatives*, ne concernant qu'un seul malade, sont délivrées après demande du médecin. Celui-ci administre le traitement sous sa responsabilité ;
- Les *ATU de cohorte*, concernant un groupe de patients, permettent de les traiter selon un protocole d'utilisation et de recueil de données. Le laboratoire demandeur d'une ATU de cohorte s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

Les médicaments soumis à une ATU, nominative ou de cohorte, ne sont délivrés que par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des hôpitaux.

1.5.3 Classification des médicaments lors de l'octroi de l'AMM

La délivrance de l'AMM est assortie à la classification du médicament selon le risque associé à sa prise, conformément au Titre VI du CCM. Les médicaments sont classés dans l'une des catégories suivantes :

- Médicament non soumis à prescription médicale ;
- Médicament soumis à prescription médicale, pouvant appartenir à une des sous-catégories suivantes :
 - Médicament soumis à prescription médicale à délivrance renouvelable ou non ;
 - Médicament soumis à prescription médicale spéciale ;
 - Médicament soumis à prescription médicale restreinte à certains spécialistes.

En France, la classification établie par l'Article R.5121-77 du CSP est encore plus drastique car sont prévus, en plus des sous-catégories précédemment citées, les cas de prescription hospitalière (initiale ou non), de médicament réservés à l'usage hospitalier et de médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

1.5.4 Les annexes de l'AMM

Les annexes de l'AMM sont décrites dans la Directive 2001/83/CE consolidée. Les documents présents dans les annexes de la décision d'AMM font partie intégrante de l'AMM octroyée et sont évaluées au même titre que l'ensemble du dossier.

- Annexe I : le **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** est décrit à l'Article 11 du CCM. Le RCP est composé de douze parties et permet d'avoir un « résumé » des indications, conditions d'utilisation, forme galénique, propriétés du médicament, contre-indications, effets indésirables... ;
- Annexe IIA : noms et adresses des fabricants de la substance active d'origine biologique (si applicable) et du fabricant responsable de la libération des lots ;
- Annexe IIB : conditions relatives à l'AMM ;
- Annexe IIIA : étiquetage ;
- Annexe IIIB : notice d'utilisation. La notice, avant d'être soumise dans le dossier, aura fait l'objet d'un test de lisibilité afin de démontrer qu'elle est compréhensible par les patients.

1.5.5 Droits conférés par l'AMM

L'octroi de l'AMM confère deux droits au titulaire de l'AMM :

- La commercialisation du médicament dans un ou plusieurs pays de l'Union Européenne selon la procédure d'enregistrement utilisée ;
- La protection des données pendant 10 ans : aucun médicament générique ne pourra être commercialisé avant 10 ans d'exploitation par le titulaire de l'AMM du médicament princeps. La durée peut être rallongée d'une année si le titulaire de l'AMM obtient une nouvelle indication dite « innovante » entre la 8^{ème} et la 10^{ème} année post-AMM.

1.5.6 Abrogation, suspension et retrait de l'AMM

Une AMM peut être abrogée par le directeur de l'ANSM, le plus souvent à la demande d'un laboratoire ne souhaitant plus commercialiser un médicament.

Une AMM peut aussi être retirée ou suspendue à tout moment par les autorités compétentes, sans toutefois être abrogée. Alors que la suspension d'une AMM ne peut

excéder un an, le retrait d'AMM est définitif. Ces décisions sont prises conformément aux dispositions de l'Article R.5121-47 du CSP :

- Les conditions d'octroi de l'AMM ne sont plus respectées (rapport bénéfice/risque du médicament non favorable, pas d'effet thérapeutique, composition déclarée différente de la composition réelle) ;
- Les informations fournies lors de la demande d'AMM sont erronées ;
- L'ANSM doit se mettre en conformité avec une décision de la Commission Européenne, suite à un arbitrage communautaire.

Les procédures d'enregistrement des médicaments étant le plus souvent communautaires, le retrait ou la suspension des AMM a une dimension européenne. Pour cela, différentes procédures d'arbitrage peuvent avoir lieu selon les cas :

- Procédure selon l'**Article 107** de la Directive 2001/83/CE lorsqu'un Etat membre envisage de suspendre en urgence un médicament pour raisons de sécurité ;
- Procédure selon l'**Article 31** de la Directive 2001/83/CE lorsqu'un Etat membre ou la Commission Européenne se pose la question du caractère favorable du rapport bénéfice/risque d'un médicament. Ce rapport bénéfice/risque est réévalué par le CHMP.

Quelle que soit la procédure employée, le résultat de ces procédures d'arbitrage résulte en la modification des conditions d'octroi de l'AMM, ou au retrait de l'AMM.

1.5.7 Caducité de l'AMM

Une AMM devient caduque lorsque le médicament n'est pas commercialisé dans les trois années suivant la délivrance de l'AMM (Article 24.4 de la directive 2001/83/CE et Article 14.4 du Règlement n°726/2004). Il en est de même pour l'AMM d'un médicament qui a été commercialisé dans un Etat Membre, mais qui ne l'est plus pendant une durée consécutive de trois ans.

Des dérogations à la caducité des AMM existent.

1.6 Après la délivrance de l'AMM : les variations

Même si le sujet de la thèse se limite à l'enregistrement des médicaments, c'est-à-dire à l'octroi de l'AMM, il faut savoir que les AMM peuvent être modifiées selon le Règlement (CE) n°1234/2008 [27], d'application depuis janvier 2010. Ce Règlement, applicable aux trois procédures européennes, sera étendu aux procédures nationales. Il a remplacé les anciens Règlements (CE) n°1084/2003 et 1085/2003, traitant des variations respectivement pour les MRP et les CP. Le nouveau Règlement variation a harmonisé et clarifié les procédures de variation au niveau européen et réduit les charges administratives

Les modifications, ou variations, sont classées en quatre catégories selon le niveau de risque qui leur est associé :

- Variation mineure de **type IA** : notification de la variation aux autorités compétentes après implémentation ;
- Variation mineure de **type IB**, variation majeure de **type II** ou **extension d'AMM** : nécessite l'avis des autorités compétentes avant toute mise en œuvre. Des calendriers d'évaluation sont définis pour chaque type de variation. Dans le cadre de l'extension d'AMM, l'évaluation est réalisée selon la même procédure que l'autorisation initiale. L'extension d'AMM consistera en une extension de l'AMM initiale dans le cas d'une procédure centralisée ou en l'octroi d'une nouvelle AMM nationale dans le cas des MRP et DCP.

Les Rapporteurs et RMS, étant en charge du médicament pour toute sa vie, sont responsables des variations et notamment de la rédaction d'un rapport d'évaluation qui sera soumis aux autres Etats membres/CMS. Les variations de type IB, de type II et les extensions d'AMM doivent être acceptées par consensus dans le cas d'une MRP ou d'une DCP, sans quoi elles sont renvoyées en arbitrage devant le CMDh et le cas échéant devant le CHMP.

Il est possible de réaliser plusieurs variations pour une même AMM grâce à la procédure de *grouping* ainsi qu'une même variation pour plusieurs AMM distinctes grâce à la procédure de *worksharing*, selon des conditions bien définies.

2 CADRE REGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX ET CONSEQUENCE SUR LEUR CONCEPTION, DEVELOPPEMENT ET ENREGISTREMENT

La réglementation des dispositifs médicaux existe en Europe sous sa forme actuelle depuis le début des années 90. Les DM tels que les substituts osseux synthétiques sont régis par la directive 93/42/CEE.

2.1 Base légale : la directive 93/42/CEE modifiée

La directive du 13 juin 1993 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux [28] fait partie du cadre des directives dites de « Nouvelle Approche ». Elle concerne tous les dispositifs médicaux et leurs accessoires (y compris les DM sur-mesure et les DM destinés aux investigations cliniques) à l'exception des dispositifs médicaux de diagnostic *in-vitro* et des dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA), qui possèdent leur propre directive.

2.1.1 Le cadre de la « Nouvelle Approche »

Le cadre de la « Nouvelle Approche » a été adopté en 1985 par la Commission Européenne, suite à la résolution du Conseil du 7 mai 1985 (85C 136/01) concernant une nouvelle approche en matière d'harmonisation technique et de normalisation. Il concerne les pays membres de l'Union Européenne (UE) et ceux membres de l'Espace Economique Européen.

La « Nouvelle Approche » consiste en une série de trente directives (à ce jour) concernant diverses classes de produits, tels que les jouets, les machines, les appareils électroniques, électriques et à gaz, les dispositifs médicaux ... mis sur le marché ou en service pour la première fois sur le territoire de la Communauté Européenne. Cela concerne donc aussi bien les nouveaux produits fabriqués dans les Etats membres que les produits usagés et d'occasion importés depuis des pays hors-CE.

Ces directives, qui permettent d'harmoniser la législation des Etats membres, doivent néanmoins être transposées dans le droit national de chaque pays. Elles sont fondées sur l'Article 95, et adoptées selon la procédure de Co-décision prévue à l'Article 251 du Traité CE. Elles sont basées sur des principes communs :

- Harmonisation limitée seulement aux exigences essentielles, principalement en matière de sécurité, de santé, d'environnement (aux intérêts collectifs)... afin de pouvoir permettre la libre circulation des produits concernés par la directive ;
- Seuls les produits répondant aux exigences essentielles peuvent être mis sur le marché ou en service. En effet, la liste des exigences essentielles correspond aux dispositions devant être mises en œuvre pour atteindre l'objectif de la directive ;
- Les normes harmonisées, transposées dans les normes nationales, sont présumées conformes aux exigences essentielles correspondantes ;
- L'application des normes harmonisées ou d'autres spécifications techniques est laissée à la discrétion des fabricants qui sont libres de choisir n'importe quelle solution technique garantissant la conformité aux exigences essentielles (si les normes harmonisées publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne) sont appliquées partiellement ou non appliquées, le fabricant doit justifier pourquoi et les mesures prises à la place afin d'arriver au même but) ;
- Les fabricants peuvent choisir entre les différentes procédures d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles prévues dans la directive applicable au produit. Une fois la conformité évaluée (et respectée), le fabricant peut alors apposer le sigle CE (Conformité Européenne) qui engage alors sa responsabilité tout au long de la vie du produit. Le sigle CE peut être suivi de quatre chiffres, identification de l'organisme notifié qui doit, dans certains cas, contrôler les produits et/ou le système qualité de l'entreprise avant l'apposition du marquage CE. Il faut noter que seules 23 des 30 directives imposent le marquage CE [29].

Les Etats membres ne peuvent interdire, restreindre ou entraver la mise en circulation d'un produit marqué CE. Cependant, une clause de sauvegarde permet aux Etats membres d'interdire ou de retirer du marché des produits marqués CE s'ils sont susceptibles de compromettre la sécurité et la santé des personnes, lorsque ceux-ci sont utilisés conformément à leur indication. Quand une clause de sauvegarde est appliquée par un Etat, celui-ci doit prévenir la Commission Européenne, afin d'informer les autres Etats membres.

Enfin, les directives « Nouvelle Approche » prévoient aussi que :

- Chaque Etat membre désigne et audite des Organismes Notifiés, afin d'évaluer la conformité des produits (selon la procédure d'évaluation choisie par le fabricant) ;
- Chaque Etat membre est responsable de la surveillance du marché sur son territoire.

Dans le cadre des dispositifs médicaux, plusieurs directives « Nouvelle Approche » existent, comme énoncé dans le tableau suivant.

Tableau III : champ d'application des directives « Nouvelle Approche » concernant les DM

CHAMP D'APPLICATION	DIRECTIVES
Dispositifs médicaux	93/42/CEE 2000/70/CE 2001/104/CE 2007/47/CE
Dispositifs médicaux implantables actifs	90/385/CEE 93/68/CEE 2007/47/CE

2.1.2 Modifications et transposition de la Directive 93/42/CEE

2.1.2.1 Modifications de la Directive 93/42/CEE

Cinq textes européens sont venus modifier et/ou compléter la Directive 93/42/CEE :

- **Directive 98/79/CE**, relative aux DMDIV ;
- **Directive 2000/70/CE**, modifiant la Directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains ;
- **Directive 2001/104/CE**, modifiant la Directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux ;
- **Règlement (CE) n° 1882/2003**, portant adaptation à la Décision 1999/468/CE du Conseil des dispositions relatives aux comités assistant la Commission dans l'exercice de ses compétences d'exécution prévues dans des actes soumis à la procédure visée à l'article 251 du traité CE ;
- **Directive 2007/47/CE** [30], modifiant la Directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la Directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la Directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides.

D'autres directives, plus techniques et spécifiques à certains types de dispositifs médicaux, viennent préciser le champ d'action de la Directive 93/42/CEE :

- **Directive 2003/12/CE**, concernant la reclassification des implants mammaires dans le cadre de la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux ;

- **Directive 2003/32/CE**, introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la Directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale ;
- **Directive 2005/50/CE**, concernant la reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule dans le cadre de la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux.

Enfin, un projet de refonte des directives DM a été lancé en 2010 par la Commission Européenne. Le but est de renforcer le cadre légal afin d'avoir un équivalent du Code Communautaire du médicament.

2.1.2.2 Transposition de la Directive 93/42/CEE en droit français

La transposition de la Directive 93/42/CEE en droit français s'est effectuée dans le CSP, Partie Législative, Cinquième partie, Livre II, Titre 1^{er}. Des décrets, arrêtés et ordonnances, présents dans la partie Réglementaire du CSP viennent préciser ces dispositions.

La Directive 2007/47/CE, qui a apporté d'importantes modifications, a été transposée en droit français par différents actes législatifs [31]:

- Le Décret n° 2009-482 du 28 avril 2009 relatif aux conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux (qui n'a pris effet qu'en mars 2010) ;
- L'ordonnance n° 2010-250 relative aux dispositifs médicaux ;
- Trois arrêtés du 15 mars 2010 fixant, respectivement :
 - Les règles de classification des DM ;
 - Les conditions de mise en œuvre des exigences essentielles relatives aux DM ;
 - Les modalités d'application des procédures de certification de la conformité.
- Le Décret n° 2010-270 du 15 mars 2010 relatif à l'évaluation clinique des DM et à la communication des données d'identification à l'AFSSAPS ;
- L'arrêté du 4 mai 2012 modifiant l'arrêté du 20 décembre 2011 relatif aux déclarations et à la communication de dispositifs médicaux pris en application de l'article R.5211-65-1 du CSP.

2.1.3 Champ d'application de la Directive 93/42/CEE modifiée

La Directive 93/42/CEE modifiée précise un certain nombre de choses concernant les dispositifs médicaux :

- Définition du dispositif médical ;
- Rappel de la notion de libre circulation des DM dans l'espace économique européen et clause de sauvegarde des Etats Membres ;
- Liste des exigences essentielles, et possibilité de renvoi aux normes pour les respecter
- Notions de matériovigilance ;
- Procédures d'évaluation de la conformité ;
- Classification des DM ;
- Cas des DM incorporant un médicament ;
- Mise en place de la base de données européenne (EUDAMED) ;
- Investigations cliniques ;
- Organismes notifiés ;
- Marquage CE.

La Directive 2007/47/CE est la directive ayant entraîné le plus de changements par rapport à la Directive 93/42/CEE [32] :

- Revue de la définition d'un DM, avec la notion de logiciel ;
- Nouvelles exigences essentielles :
 - o Nécessité d'évaluations cliniques (recueil de données et parfois investigations cliniques) ;
 - o Etiquetage des produits contenant des phtalates ;
 - o Attention particulière lors de l'analyse de risque pour les produits contenant des substances cancérigènes, toxiques ou mutagènes ;
 - o Prise en compte de l'ergonomie et du risque de mésusage.
- Nouvelles règles de classification des DM ;
- Etiquetage unique ;

Maîtrise des sous-traitants par l'évaluation de leur système qualité.

2.2 Le marquage CE

2.2.1 Introduction au marquage CE

L'apposition du marquage CE est indispensable pour les produits qui sont concernés par la plupart des directives « Nouvelle Approche » sauf cas particuliers, notamment les DM sur-mesure ou les DM destinés à des investigations cliniques.

Il faut noter que si un produit est concerné par plusieurs directives « Nouvelle Approche », le marquage CE indique que le produit est présumé conforme à toutes les dispositions des directives concernées. *A contrario*, un produit non concerné par ces directives « Nouvelle Approche » ne peut être marqué CE.

Le marquage CE doit être apposé de façon visible, lisible et indélébile sur le produit et/ou son emballage par le fabricant ou son mandataire (si le fabricant n'est pas établi dans l'Union Européenne) qui engage alors sa responsabilité. Si l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles de la directive a été réalisée toute ou partie par un ou plusieurs organismes notifiés (ON), leur numéro d'identification est inscrit à la suite du marquage CE [33].



Figure 3: pictogramme du marquage CE reproduit sur chaque produit régi par le cadre des directives « Nouvelle Approche » [30]

Un produit portant le marquage CE n'est pas forcément fabriqué sur le territoire européen, mais répond systématiquement aux spécifications techniques et réglementaires européennes : ce n'est donc pas une certification ni une indication sur l'origine géographique du produit.

Afin de pouvoir apposer le marquage CE sur son dispositif médical, le fabricant doit respecter un processus qui aboutira à l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles (EE), soit par une « auto-évaluation » du fabricant, soit par l'intervention d'un organisme notifié selon la classification du DM. Ce processus est décrit par l'entreprise de manière générale dans son Manuel de Management de la Qualité (MMQ), puis précisément dans des procédures et instructions. Enfin, des documents doivent être remplis à chaque étape afin d'assurer une traçabilité. Certains de ces documents sont demandés par les organismes notifiés en plus du dossier de marquage CE.

2.2.2 Classification des dispositifs médicaux

La classification d'un dispositif médical est un élément essentiel dans le processus d'obtention du marquage CE. Il existe quatre classes de dispositifs médicaux (I, IIa, IIb, III)

selon leur criticité, c'est-à-dire selon leur niveau de risque pour le patient et/ou l'utilisateur ou les tiers.

La classification du DM est une étape très importante dans les phases de développement. En effet, selon la classe du DM, les procédures d'évaluation de la conformité (qui correspondent aux annexes II à VII de la Directive 2007/47/CE) ne sont pas les mêmes (Article 11). De plus, si le DM incorpore une substance médicamenteuse à action ancillaire, des dispositions supplémentaires sont à prendre (évaluation de la substance par l'autorité compétente nationale...).

2.2.2.1 Cas général de la classification des DM

2.2.2.1.1 Généralités : critères pour la classification des DM

L'Annexe IX de la Directive 2007/47/CE est composée de trois parties : définitions et règles d'applications (de l'annexe) et classification des DM.

La classification du dispositif médical intervient selon plusieurs critères et les 18 règles d'applications énoncées dans l'annexe :

- Destination du DM ;
- Durée d'utilisation du DM : temporaire (inférieure à 60 minutes), court terme (utilisation en continu pendant 30 jours au maximum), long terme (utilisation en continu pendant plus de 30 jours) ;
- Caractère invasif du DM ;
- Caractère implantable du DM ;
- Utilisation chirurgicale du DM ;
- DM destiné à un usage unique ou stérilisable ;
- ...

Après avoir « défini » les caractéristiques du dispositif médical en question, celui-ci est classé par son fabricant selon l'une des règles de classification. Si un dispositif médical répond à plusieurs règles de classification, du fait des utilisations indiquées par le fabricant, il sera classé selon la règle la plus stricte et la classe la plus élevée. Deux points sont toutefois à prendre en considération :

- La classification peut être différente pour :
 - Un même DM ayant des destinations différentes (dans ce cas, le fabricant appliquera la classification la plus stricte) ;
 - Deux DM ayant la même destination / indication, mais issus de technologies différentes (par exemple un instrument chirurgical restérilisable ou à usage unique).
- Selon l'indication revendiquée par le fabricant, le produit peut à la fois être considéré comme un dispositif médical ou non :
 - Un masque utilisé par un chirurgien sera considéré comme un dispositif médical car il permet de protéger le patient et portera donc le marquage CE, alors qu'un masque similaire porté par une personne pour se protéger de la grippe sera considéré comme un équipement de protection individuel et ne portera pas le marquage CE ;
 - Un tire-lait sera considéré comme un dispositif médical s'il est utilisé à des fins médicales (soulagement des engorgements, pathologies du mamelon...) mais pas s'il est utilisé seulement pour tirer le lait en vue de nourrir le nourrisson [34] ;
 - Un désinfectant pour DM sera classé comme DM à titre accessoire, alors que le même désinfectant ayant comme indication la désinfection de surfaces sera considéré comme un produit biocide.

2.2.2.1.2 Les différentes classes de DM et exemples de classification

Il existe quatre classes principales de dispositifs médicaux (**Classes I, IIa, IIb, III**), selon le risque associé à leur utilisation, aussi bien pour le patient que pour l'utilisateur ou les tiers. La classe I comporte deux sous-classes : la **classe Im**, pour les DM de classe I possédant des fonctions de mesurage et la **Classe Is**, pour les DM de classe I qui sont stériles. Certains DM peuvent faire partie d'une classe « Dispositif médical stérile avec fonction de mesurage » : Ism. Le tableau ci-après regroupe des exemples de dispositif médical de chaque classe.

Tableau IV : exemples de dispositifs médicaux appartenant aux différentes classes énoncées dans la Directive 93/42/CEE modifiée

Classe du DM	Exemple de DM
I	Orthèse de cheville, scalpel restérilisable
Im	Thermomètre, bouchon doseur
Is	Compresse stérile
IIa	Scalpel à usage unique, prothèse auditive
IIb	Lentille intraoculaire, acide hyaluronique pour le comblement des rides
III	Prothèse totale de hanche, substitut osseux synthétique

2.2.2.2 Des classifications parfois difficiles

Certains produits, de par leurs caractéristiques ou indications, sont difficiles à classer. Pour cela, des *guidelines*, qui n'ont toutefois pas de valeur légale, sont édités par la Commission Européenne, après concertation avec les organismes notifiés, les autorités compétentes et les industriels. Ces lignes directrices sont une aide précieuse pour expliquer et décrypter la Directive 2007/47/CE. Il existe, à ce jour 32 *guidelines* MEDDEV couvrant les différents points de la directive, dont la *guideline* 2.4/1 Rev.9 (Juin 2010) sur la classification des DM. Pour d'autres produits, la classification est établie *via* des *consensus statement*, donc de manière « arbitraire », après concertation entre les différents intervenants. Il s'agit par exemple des solutions salines pour irrigation type « BSS » qui ont été classifiées en Classe III (décision S/36/97 du meeting de coordination des organismes notifiés) [35].

On peut aussi citer le cas des produits frontières, ou *borderline*, contenant à la fois substance médicamenteuse et dispositif médical. Comme défini à l'Article 1 point 5.c. de la Directive 2007/47/CE, la classification médicament ou DM se fait selon l'action principale du produit. Là aussi, une *guideline* MEDDEV peut éclairer l'industriel. Il s'agit du guide MEDDEV 2.1/3 Rev. 3 (Décembre 2009) sur les produits *borderline*, dispositifs délivrant des médicaments et des DM contenant une substance médicamenteuse ancillaire ou un dérivé du sang humain ancillaire.

Le tableau ci-après présente des exemples de produits frontières classés, selon leur mode d'action principal, en tant que dispositif médical ou médicament.

Tableau V : exemple de produits frontières classés en dispositif médical ou en médicament selon leur mode d'action principal

PRODUIT DE SANTE	CATEGORIE	EXEMPLES DE PRODUITS
DISPOSITIF MEDICAL	Produits frontières considérés comme DM	Substitut osseux synthétique (BIO-1 [®]) Solution saline isotonique (VERSOL [®])
	DM comportant une substance médicamenteuse à action ancillaire	Substitut osseux avec antibiotique (HERAFILL [®]) Cathéter enduit d'héparine Pansement à base d'argent (URGOTUL [®] Ag)
MEDICAMENT	Produits frontières considérés comme médicament	Seringue pré-remplie (LOVENOX [®]) Eau pour préparation injectable (EPPI)
	DM destinés à la délivrance d'un médicament, contenant ce médicament, et considérés comme des médicaments	Implant permettant la libération d'un principe actif (IMPLANON [®]) Aérosol pré-rempli (VENTOLINE [®]) Dispositif transdermique délivrant un principe actif (EXELON [®])

Si toutefois, l'industriel a des difficultés à classer son dispositif médical, il peut demander l'avis de l'autorité compétente nationale ou de l'organisme notifié de son choix.

Enfin, si un Etat considère qu'il faut adapter les règles de classification pour un DM ou une classe de DM, il est en droit de saisir la Commission Européenne à ce sujet, conformément à l'Article 13 de la Directive 2007/47/CE. C'est ainsi, par exemple, que les prothèses de hanche ont été reclassifiées en 2005 (d'où la Directive 2005/50/CE).

2.2.2.3 Incidence de la classification sur les procédures d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux

Comme énoncé à l'Article 11 de la Directive 93/42/CEE amendée, plusieurs procédures d'évaluation de la conformité sont possibles pour une même classe de dispositifs médicaux. Ces procédures sont décrites dans les annexes II à VII de la directive. Elles peuvent concerner l'assurance qualité système, les phases de conception ou de production du DM.

Le choix de la procédure d'évaluation de la conformité dépend donc du type de DM, de sa classe et de la stratégie de l'entreprise (cf. Annexe I). Plus la classe est élevée, plus le risque associé à l'utilisation du DM l'est aussi, d'où un contrôle plus « drastique » :

- Les **DM de classe I**, présentant un faible risque, obtiennent leur marquage CE suite à la procédure d'autocertification (Annexe VII) : après réalisation d'un dossier de marquage CE et d'une analyse de risques, le fabricant déclare seulement la mise sur le marché de son DM à l'organisme notifié de son choix. Celui-ci pourra éventuellement consulter le dossier lors d'un audit sur site ;
- Pour les **DM de classe Is, Im, IIa, IIb et III**, l'intervention de l'ON est obligatoire dans le processus de marquage CE. Les ON sont désignés par les autorités compétentes de chaque pays membre de l'Union Européenne pour un champ d'évaluation donné. Cette intervention se limite aux parties du dossier concernant la stérilité ou la fonction de mesurage pour les DM de classe Im et Is. La soumission du dossier de marquage CE est obligatoire pour les DM de classe IIb et III, ainsi que leur revue et l'approbation préalable par l'ON avant la mise sur le marché. Le certificat CE délivré par l'organisme notifié est valable 5 ans au maximum. La mise en place d'un système qualité pour ces DM est indispensable. Il atteste que l'entreprise est apte à concevoir, produire et commercialiser des DM dans un certain champ (optique, audition, prothèses orthopédiques...). La certification du système qualité selon la norme NF EN ISO 13485 peut être établie par l'ON ou un autre organisme certificateur. Des audits annuels ont lieu dans tous les services de l'entreprise, afin de vérifier que tous les paragraphes de la norme NF EN ISO 13485 – *Dispositifs Médicaux – Système de Management de la Qualité – Exigences à des fins réglementaires* sont bien appliqués.

2.2.3 Les étapes de développement d'un dispositif médical

2.2.3.1 Généralités

La conception et le développement d'un dispositif médical peuvent consister en une innovation de rupture, quand la technologie utilisée est novatrice, ou incrémentale, lorsqu'il s'agit d'une amélioration d'un DM déjà existant. Dans les deux cas, le développement suit le même schéma, conformément à la norme ISO 13485, et comporte différentes étapes. Entre chaque phase, une revue de conception a lieu, ce qui permet d'avoir des documents de traçabilité quant à la réalisation et au bon déroulement de ces étapes.

Le développement d'un DM peut être dû aussi bien à un souhait marketing de l'entreprise (pénétrer de nouveaux marchés, compléter et améliorer sa gamme existante...) qu'à une requête client. Les besoins et les souhaits du marché sont définis par le service marketing, dans un document appelé **CRS** (*Customer Requirement Specifications*) qui décrit les caractéristiques et fonctionnalités du DM de manière très pratique et concrète (allure générale du DM, particularités par rapport à un DM existant, utilisation avec une technique précise, matériaux, coût...). Ces CRS sont ensuite « traduites » par le service R&D en requis produit, dans un document appelé **PRS** (*Product Requirements Specifications*). Ainsi, si un chirurgien exprime une demande pour une lentille permettant une bonne vision de près, intermédiaire et de loin, celle-ci sera exprimée ainsi dans le CRS et « traduit » en « implant trifocal » dans le PRS. Il y a alors réalisation d'un cahier des charges et d'une étude de faisabilité.

Le service R&D réalise alors le développement du produit (matériaux, design...), définit les protocoles de tests... tout en respectant les contraintes réglementaires et normatives définies par le service Affaires Réglementaires et dans le respect des procédures qualité de l'entreprise (référence au MMQ, création de procédures et d'instructions...). Parallèlement, on initie une évaluation des moyens de réponse aux exigences essentielles et un dossier de gestion des risques. Il s'agit de la phase de **conception produit**.

Une fois le produit conçu, on entre dans la phase de **vérification produit**. Cette phase permet de vérifier que le produit conçu répond aux spécifications et requis-produit élaborés par la R&D et énoncés dans le PRS. Cette phase de vérification comprend essentiellement des tests techniques « sur table », comme la mesure des performances du DM.

La dernière phase du projet, la phase de **validation du produit** peut alors commencer. Elle se déroule chez le patient et prend la forme d'une étude clinique. Cette phase permet de

valider que les CRS ont bien été respectées et que la sécurité et les performances du DM sont conformes aux attentes en conditions réelles d'utilisation, c'est-à-dire chez le patient. Il n'est pas rare que, par abus de langage, la phase de vérification soit appelée phase de validation (la phase de validation est alors réalisée en *post-market* via les réclamations et retours clients).

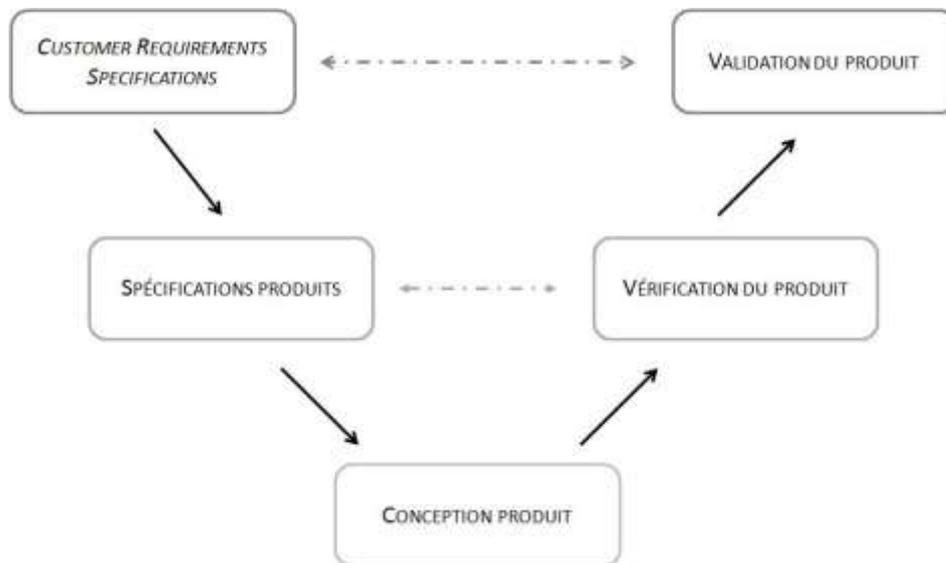


Figure 4 : les différentes étapes de développement d'un DM et leurs liens

2.2.3.2 Réponse aux exigences essentielles de la directive et correspondance avec les normes harmonisées applicables au DM

2.2.3.2.1 Les exigences essentielles

Le respect des exigences essentielles applicables au dispositif médical en question est la condition *sine qua non* à l'obtention de son marquage CE, conformément à l'Article 3 de la Directive 93/42/CEE modifiée. Les exigences essentielles sont présentes à l'Annexe I de la Directive 93/42/CEE modifiée, et réparties en deux catégories [36] :

- **Exigences générales**, concernant tous les dispositifs médicaux ;
- **Exigences relatives à la conception et à la construction**, applicables ou non au dispositif médical concerné en fonction de ses spécifications techniques et réparties en différents items, parmi lesquels la protection contre les rayonnements, la contamination microbienne, les DM ayant une fonction de mesurage, les informations fournies par le fabricant sur sa notice...

Le fabricant doit établir, au moment des phases de conception, la liste des EE qui sont applicables à son dispositif médical et prouver qu'elles sont respectées par tout moyen

approprié : respect de normes harmonisées, application de procédures internes, référence à des tests réalisés sur un DM équivalent...

2.2.3.2.2 *L'application des normes harmonisées, une présomption de conformité aux exigences essentielles*

2.2.3.2.2.1 Les normes : définition et création

D'après la directive ISO/CEI concernant les règles sur la structure et la rédaction des normes internationales [37], une norme est un « document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats, garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné ».

Les normes couvrent tous les domaines, aussi bien dans l'industrie que dans la vie quotidienne. Dans le cas des dispositifs médicaux, on peut retrouver plusieurs types de normes :

- Les normes **générales**, c'est-à-dire applicables à tous les domaines, dont celui des DM. On peut notamment citer l'une des plus connues, ISO 9001:2008 – *Systèmes de management de la qualité – Exigences* ;
- Les normes **propres au secteur des DM**, comme la norme ISO 14971:2009 – *Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux*, la norme ISO 13485 :2012 – *Dispositifs Médicaux – Système de Management de la Qualité – Exigences à des fins réglementaires* ou les normes de la série ISO 10993, concernant l'évaluation biologique des DM ;
- Les normes **propres à des catégories de produit**, ce qui est d'autant plus vrai dans le domaine des DM car les produits sont très variés. A titre d'exemple, on peut citer les normes de la série ISO 11979 concernant les implants ophtalmiques de type lentilles intraoculaires ou les normes de la série ISO 14602 concernant les implants chirurgicaux non actifs pour ostéosynthèse.

2.2.3.2.2.2 Les étapes de création d'une norme internationale (ISO) et des normes harmonisées

Une **norme internationale** est le résultat d'un accord entre les organismes membres de l'ISO. La première étape vers son élaboration prend la forme d'un **projet de comité** (*Committee Draft* ou CD) qui est distribué pour l'étude au sein d'un **comité technique**

(*Technical Committee* ou TC) de l'ISO. Lorsque le consensus a été atteint au sein du comité technique, le document est envoyé au Secrétariat Central pour le traitement en tant que **projet de norme internationale** (*Draft International Standard* ou DIS). Le DIS doit être approuvé par au moins 75% des organismes participant au **vote**. Un vote de confirmation est ensuite effectué sur un projet final de norme internationale (*Final Draft International Standard* ou FDIS) ; les critères d'approbation restant les mêmes [38].

Une **norme harmonisée** est une norme adoptée par l'un des organismes européens de normalisation - CEN, CENELEC et ETSI - sur la base d'une commande de normalisation introduite par la Commission Européenne, conformément à l'Article 6 de la Directive 98/34/CE [39]. Les DM conformes aux normes harmonisées publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne [40] sont présumés conformes aux exigences essentielles couvertes par les normes en question.

2.2.3.2.2.3 Correspondance entre les normes harmonisées et les exigences essentielles

Pour assurer la conformité du DM aux EE de la Directive 93/42/CEE amendée, le fabricant doit (faire) réaliser des contrôles et/ou essais de ses DM. A noter que, d'après l'Article 5, « *les Etats Membres présument conformes aux exigences essentielles [...] les dispositifs qui satisfont aux normes nationales correspondantes, adoptées conformément aux normes harmonisées [...]. Le renvoi aux normes harmonisées inclut également les monographies de la Pharmacopée Européenne.* ».

Les annexes Z, présentes au début de chaque norme, sont la correspondance entre la norme en question et les points des exigences essentielles qu'elles couvrent. Une norme peut couvrir aussi bien des exigences essentielles de la Directive 93/42/CEE modifiée que celles des directives couvrant les DMDIV ou les DMIA.

EN ISO 10993-1:2009 (E)

Annex ZA
(informative)

Relationship between this European Standard and the Essential Requirements of EU Directive 93/42/EEC on Medical Devices

This European Standard has been prepared under a mandate given to CEN by the European Commission and the European Free Trade Association to provide a means of conforming to Essential Requirements of the New Approach Directive 93/42/EEC on medical devices.

Once this standard is cited in the Official Journal of the European Communities under that Directive and has been implemented as a national standard in at least one Member State, compliance with the clauses of this standard given in table ZA confers, within the limits of the scope of this standard, a presumption of conformity with the corresponding Essential Requirements of that Directive and associated EFTA regulations.

Table ZA — Correspondence between this European Standard and Directive 93/42/EEC on medical devices

Clause(s)/sub-clause(s) of this EN	Essential Requirements (ERs) of Directive 93/42/EEC	Qualifying remarks/Notes
3, 4, 5, 6, 7	Annex I: 7.1, 7.2, 7.5	The presumption of conformity depends on applying the other parts of the EN ISO 10993 series that are relevant

Figure 5 : Correspondance entre la norme NF EN ISO 10993-1:2009: Evaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1 : Evaluation et essais [41] et la Directive 93/42/CEE modifiée [28] . Les paragraphes 3 à 7 de la norme correspondent aux exigences essentielles 7.1, 7.2 et 7.5 de la directive.

Respecter les normes applicables au DM en question permet de savoir quels tests pratiquer. Si l'industriel ne suit pas les normes harmonisées, il doit justifier pourquoi et prouver que la méthode appliquée offre le même niveau de sécurité et de performance que la norme.

2.2.3.3 L'analyse de risque – le dossier de gestion des risques

Le dossier de gestion des risques permet l'identification de tous les risques inhérents au DM conçu. Il s'agit d'une des exigences essentielles générales notées dans l'Annexe I (I.2) de la Directive 93/42/CEE :

« Les solutions choisies par le fabricant dans la conception et la construction des dispositifs doivent se tenir aux principes d'intégration de la sécurité en tenant compte de l'état de la technique généralement reconnu.

Pour retenir les solutions les mieux appropriées, le fabricant doit appliquer les principes suivants dans l'ordre indiqué:

— éliminer ou réduire autant que possible les risques (sécurité inhérente à la conception et à la fabrication),

— le cas échéant, prendre les mesures de protection appropriées, y compris des dispositifs d'alarme au besoin, pour les risques qui ne peuvent être éliminés,

— informer les utilisateurs des risques résiduels dus à l'insuffisance des mesures de protection adoptées. »

L'application totale de la norme 14971:2012 [42] présume de la conformité à cette exigence essentielle.

L'analyse de risques est effectuée selon la **méthode AMDEC** (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) qui permet de recenser les modes de défaillance d'un système, d'un procédé ou d'un produit, ainsi que l'identification des causes de ces défaillances et leur impact sur le patient, l'utilisateur ou les tiers. L'avantage de cette méthode est de fournir une vue générale des risques, de leur fréquence, de leur gravité et de leurs conséquences, afin d'améliorer le système. Cela va, par ailleurs, dans le sens de la démarche d'amélioration continue de la qualité, décrite dans la norme NF EN ISO 9001:2008.

La première étape de l'analyse de risques est d'identifier les risques par catégorie et de les évaluer à la fois en niveau de gravité et en fréquence afin de déterminer leur acceptabilité ou non. Pour cela, un système de cotation est mis en place afin de définir le seuil d'acceptabilité du risque. Chaque entreprise est libre de définir son propre système de cotation, selon ses procédures internes. Cependant, on retrouve systématiquement la cotation de l'occurrence et de la gravité du risque. Ces deux cotations sont confrontées afin de déterminer le niveau de risque et son acceptabilité ou non, comme illustré ci-après.

		COTATION DE LA GRAVITÉ DU RISQUE				
		Négligeable	Mineur	Important	Critique	Catastrophique
COTATION DE LA FRÉQUENCE DU RISQUE	Fréquent	R3	R4	R4	R5	R5
	Probable	R2	R3	R4	R4	R5
	Occasionnel	R1	R2	R3	R4	R5
	Rare	R1	R1	R2	R3	R4
	Improbable	R1	R1	R1	R2	R3

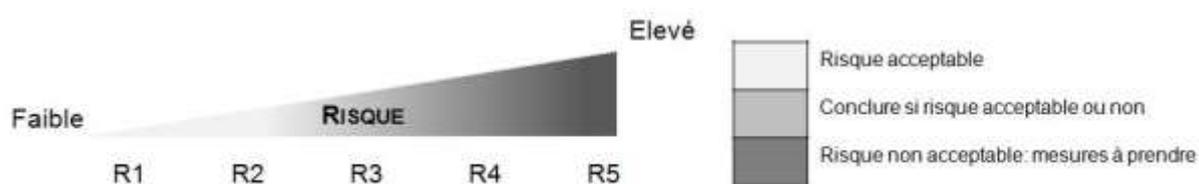


Figure 6: Exemple de cotation des risques lors de l'analyse des risques effectuée pour tout dispositif médical (d'après [43])

Dans l'exemple ci-dessus, le risque est acceptable quand il est côté R1, R2, voire en R3. La cotation R3 correspond en effet à la zone ALARP (*As Low As Reasonably Practicable*), où l'acceptabilité du risque s'effectue selon l'appréciation de l'équipe lors des réunions de conception et de réalisation de l'analyse des risques. Si le risque pour le patient est non acceptable (cotation en R3 selon les cas, R4 et R5), il faut envisager des mesures de réduction du risque. Ces mesures correctrices peuvent être prises à trois niveaux : conception, fabrication ou utilisation du DM. Les différentes mesures correctrices sont évaluées selon la même méthode, afin de savoir si le niveau de risque résiduel est acceptable ou non et si cette mesure correctrice a induit de nouveaux risques. Il s'agit de la principale nouveauté de la nouvelle version de la norme. Si tel est le cas, il faut continuer l'analyse de risque jusqu'à parvenir à l'élimination ou à l'acceptabilité des nouveaux risques.

2.2.3.4 Evaluation clinique des dispositifs médicaux

Les dispositions réglementaires concernant l'évaluation clinique des DM ont été modifiées par l'entrée en vigueur de la Directive 2007/47/CE. Les deux principaux changements sont les suivants :

- A l'Article 1, l'ajout de la définition d'une **donnée clinique** :

« Données cliniques » : informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif. Les données cliniques proviennent :

- *Des investigations cliniques du dispositif concerné, ou*
- *Des investigations cliniques ou d'autres études citées dans la littérature scientifique d'un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée, ou*
- *Des rapports, publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise sur le dispositif concerné ou un dispositif similaire pour lequel l'équivalence avec le dispositif concerné peut être démontrée.*

- A l'Annexe I, l'ajout de **l'exigence essentielle 6bis** : « La démonstration de la conformité aux EE doit inclure une évaluation clinique conformément à l'Annexe X ».

L'évaluation clinique des dispositifs médicaux repose sur une analyse critique des données cliniques, dans le but de démontrer la sécurité et les performances du DM en question. Selon la classe du DM, plusieurs méthodes peuvent être utilisées, conformément à l'Annexe X de la Directive :

- Revue critique de la **littérature scientifique** pertinente, concernant la sécurité, les caractéristiques techniques, les performances et la destination du DM, afin de démontrer l'équivalence du DM avec les DM auxquels se rapportent les données ET le respect des exigences essentielles applicables au DM en question ;
- Evaluation critique des résultats de toutes les **investigations cliniques** réalisées sur le DM : ceci est obligatoire pour les DM de classe III et les dispositifs implantables ;
- Evaluation critique basée à la fois sur la littérature scientifique et les investigations cliniques.

La documentation concernant l'évaluation clinique doit être mise à jour grâce aux données obtenues après la commercialisation du DM.

2.2.3.4.1 *La démonstration de l'équivalence entre deux DM*

La démonstration d'équivalence entre deux DM n'est pas possible pour les DM très innovants qui, par conséquent, n'ont pas de concurrents (il s'agit dans ce cas d'une innovation de rupture). Dans le cas des autres DM, l'équivalence avec des DM concurrents ou de génération précédente doit être pensée et recherchée dès le début de la phase de conception. En effet, si l'équivalence est démontrée et s'il ne s'agit pas d'un DM de classe III, l'évaluation clinique peut être limitée à cette démonstration d'équivalence. Dans le cas contraire, une investigation clinique devra être réalisée, afin de démontrer la sécurité et l'efficacité du DM concernant les points non équivalents.

L'équivalence entre deux DM peut être démontrée selon trois critères [44] :

- **Critère clinique** : indication, condition et site d'utilisation, population cible... ;
- **Critère technique** : design du DM, matériaux, propriétés physico-chimiques, mécanisme d'action... ;
- **Critère biologique** : biocompatibilité, biodisponibilité, résorption, réactions biologiques observées lors de la mise en contact du DM avec le patient (tissus humains ou fluides corporels).

L'équivalence supposée entre les dispositifs médicaux devra être surveillée et confirmée après l'obtention du marquage CE et la commercialisation, grâce aux retours de matériovigilance et à la réalisation d'études post-commercialisation.

2.2.3.4.2 *Les investigations cliniques sur les DM*

Comme indiqué précédemment, les investigations cliniques sont obligatoires pour les DM de Classe III et les DM implantables. Il en est de même pour les DM dont l'équivalence avec d'autres produits n'a pu être démontrée qu'en partie.

L'article 15 de la Directive 2007/47/CE, qui renvoie aussi à l'Annexe X, décrit les démarches à entreprendre par l'industriel avant le début de toute investigation clinique. Il s'agit des mêmes démarches que pour les essais cliniques réalisés avec les médicaments, puisque l'investigation clinique doit être autorisée nationalement après examen du protocole de l'essai clinique, à la fois par l'autorité compétente (ANSM) et un comité d'éthique (CPP). Ces démarches et le contenu des documents à fournir sont décrits à l'Annexe VIII de la directive.

L'objectif de ces investigations cliniques, rappelé dans l'Annexe X, est double :

- Vérifier que les performances du DM atteignent celles qui leur ont été assignées par son fabricant, dans les conditions normales d'utilisation ;
- Déterminer les éventuels effets indésirables dans les conditions normales d'utilisation, et effectuer ainsi une balance entre ces risques et les performances du DM.

La conception du protocole de l'investigation clinique doit respecter certains principes [45] :

- Respect des exigences réglementaires et normatives : Directive 93/42/CEE, Norme EN ISO 14155:2012 – *Investigation clinique des DM pour sujets humains – Bonnes pratiques cliniques, guidelines MEDDEV de la série 2.7* ;
- Réalisation d'une procédure de management du risque, afin d'éviter de potentiels risques induits ;
- Suivi des principes éthiques : Déclaration d'Helsinki de 1964 citée dans l'Annexe X ;
- Design de l'étude réalisé de façon rigoureuse : choix des objectifs de l'étude et de la population-cible, minimisation des biais, choix du type de comparaison et des tests statistiques...

Les DM utilisés pour de telles investigations cliniques peuvent ne pas porter de marquage CE. Conformément à l'Article 4 de la Directive 93/42/CEE modifiée, les Etats membres de l'UE ne doivent pas s'opposer à leur libre circulation au sein de l'espace économique européen en vue de la réalisation des essais dans d'autres pays membres.

Il faut noter que l'utilisation des essais cliniques en double aveugle et *versus* placebo est beaucoup plus compliquée pour les DM que pour les médicaments. En effet, pour quasiment tous les dispositifs médicaux, le chirurgien ou le personnel de soin utilisant le DM peut reconnaître aisément le DM à tester de celui des concurrents (pour les médicaments, il est possible de réaliser des formes galéniques identiques). De plus, dans le cas d'un DM implantable, il ne serait pas éthique de faire subir une intervention chirurgicale à un patient pour rien : on utilise alors un DM concurrent si le but de l'investigation clinique est de démontrer une supériorité clinique.

2.2.4 Rédaction du dossier de marquage CE

Tout comme pour un médicament, un dossier d'enregistrement doit être rédigé pour tout dispositif médical, quelle que soit sa classe. On parle alors de dossier de marquage CE, ou plus simplement de dossier CE ou de dossier technique.

Contrairement au médicament et à cause de la grande hétérogénéité des dispositifs médicaux, le format du dossier CE ne doit pas obligatoirement suivre un format ou un contenu « standard » comme pour le CTD. La seule obligation est de prouver à travers le dossier la conformité aux exigences essentielles. Plus le dispositif médical a une classe élevée, plus le dossier CE doit contenir d'informations afin de prouver cette conformité. Il doit couvrir la conception, la fabrication et le fonctionnement du produit considéré.

La Directive 93/42/CEE modifiée impose que le dossier technique du DM, quelle que soit sa classe, soit tenu à jour en raison des évolutions du DM, des réglementations et des éléments de matériovigilance recueillis par le fabricant (Annexe II §3.2, Annexe III §3 ou Annexe VII §3). Ce dossier doit être tenu à la disposition des autorités nationales pendant au moins 5 ans (15 ans dans le cas des DM implantables) après la fabrication du dernier produit.

2.2.4.1 Le format STED : vers une harmonisation des dossiers d'enregistrement

A l'instar du format CTD créé par l'ICH pour l'enregistrement des médicaments, le **format STED** (*Standard technical documentation for demonstrating the conformity to the essential principles of safety and performance of medical devices*) a été initié par la **GHTF** (*Global Harmonization Task Force*), le pendant de l'ICH pour les DM. La GHTF regroupe, depuis 1992, des représentants des autorités compétentes et des industries des dispositifs médicaux de l'Union Européenne, des Etats-Unis, du Canada, du Japon et d'Australie. Le but de la GHTF est d'arriver à la convergence des pratiques réglementaires dans le domaine du DM, afin d'assurer leur sécurité, leur performance et leur qualité, tout en promouvant l'innovation technologique et en facilitant leur commerce [46]. Ceci s'effectue notamment par la publication de documents harmonisés et par des échanges entre les différents membres. Les documents issus de la GHTF sont d'application volontaire, mais peuvent toutefois être adoptés par les autorités compétentes.

Le **format STED**, proposé par l'un des cinq groupes de travail de la GHTF et détaillé dans une *guideline* [47], comporte six parties :

- Partie 1 : Description du DM et spécifications produit, dont les variantes et accessoires ;
- Partie 2 : « Labelling » : étiquetage, packaging, notice, documents promotionnels ;
- Partie 3 : Informations relatives à la conception et à la fabrication ;
- Partie 4 : Liste des exigences essentielles applicables aux DM ;
- Partie 5 : Résumé de l'analyse des risques et du contrôle des risques ;
- Partie 6 : Vérification et validation du produit (biocompatibilité, présence de substances médicamenteuses ou d'origine animale dans le DM, stérilisation, essais cliniques...).

L'intérêt du STED est d'avoir un document à la fois suffisamment compact et complet afin de permettre aux ON d'évaluer les DM (hormis ceux de classe I), notamment leur conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performances décrites dans la Directive 93/42/CEE modifiée. Le STED constitue une base commune, acceptée internationalement, pouvant donc aussi bien être utilisée en vue de l'obtention du marquage CE que pour l'enregistrement du dispositif médical à l'export. Les compléments spécifiques requis pour chaque pays sont alors fournis au cas par cas en annexe. L'emploi du format STED, bien que conseillé par la GHTF n'est pas obligatoire. Selon les fabricants, le format STED peut être utilisé pour les dossiers de marquage CE et/ou export, ou pas du tout.

2.2.4.2 Pièces annexes au dossier de marquage CE : exemple du LNE-GMed

Aux fins du marquage CE, le STED est complété par divers documents, demandés notamment par le LNE-GMed lors des audits. Ces documents, listés ci-dessous, sont tous indiqués dans la Directive 93/42/CEE modifiée :

- Réponse aux exigences essentielles applicables au DM ;
- Dossier de gestion des risques du DM, selon la norme NF EN ISO 14971:2012 ;
- Liste des normes harmonisées appliquées et applicables : lorsque de nouvelles normes sont éditées, cela permet de savoir plus rapidement quels produits sont impactés. Il est de plus exigé dans la norme de respecter *a minima* les normes européennes harmonisées ;
- Preuve de validation de conception ;
- Plan de surveillance *post-marketing* ;
- Déclaration du fabricant (*cf.* Annexe II, point 3.1 de la Directive 2007/47/CE).

2.3 L'enregistrement des DM en Europe : l'obtention du marquage CE

L'enregistrement des DM en Europe doit être réalisé par le fabricant au sens de la directive. Le fabricant est défini à l'Article 1^{er} de la Directive 93/42/CEE modifiée comme « *la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne* ».

2.3.1 Cas des DM de classe I, ne nécessitant pas l'intervention d'un organisme notifié

Pour les DM de classe I, l'obtention du marquage CE n'est qu'une formalité administrative dès lors que le DM a bien été conçu selon les procédures de développement de l'entreprise et que le dossier de marquage CE ainsi que les pièces annexes au dossier ont été rédigés, dont le dossier de gestion des risques. En effet, la procédure d'évaluation de la conformité employée par le fabricant est celle de l'Annexe VII de la Directive 93/42/CEE amendée, ne nécessitant pas l'intervention d'un organisme notifié. Le fabricant peut donc apposer directement le symbole du marquage CE sur son DM, engageant ainsi sa responsabilité tout au long de la vie du produit.

Afin « d'enregistrer » son DM, l'industriel doit toutefois en faire la déclaration à l'organisme notifié de son choix – généralement celui qui s'occupe des autres produits de l'entreprise – qui pourra éventuellement consulter le dossier lors d'un audit sur site. Conformément à l'Article R.5211-65 du CSP, « *tout fabricant ayant son siège social en France et qui, dans tout Etat membre de l'UE [...] met sur le marché en son nom propre des DM de Classe I [...] en fait la déclaration au Directeur Général de l'ANSM en indiquant l'adresse de son siège social et la désignation des dispositifs concernés* ». Il convient de remplir une fiche signalétique, à laquelle sont jointes la Déclaration CE de conformité (DCCE), la brochure commerciale et la notice d'instruction du dispositif médical en question.

2.3.2 Cas des autres classes de dispositifs médicaux

Pour les autres classes de dispositifs médicaux, l'intervention d'un organisme notifié est obligatoire en partie (Classes Im et Is) ou en totalité (Classes IIa, IIb et III).

2.3.2.1 L'organisme notifié

2.3.2.1.1 Généralités

L'organisme notifié est une organisation accréditée par un pays afin de procéder à l'évaluation de la conformité selon les exigences décrites dans des directives, telles que les exigences essentielles de la Directive 93/42/CEE. Pour être désigné, un organisme doit remplir plusieurs critères : compétence et connaissances dans le domaine considéré, indépendance et ressources suffisantes pour effectuer les évaluations de la conformité. Cette évaluation peut prendre plusieurs formes : inspection sur site concernant l'assurance de la qualité, contrôle de la conception par l'évaluation des dossiers... En France, seule l'ANSM peut accréditer des Organismes Notifiés dans le champ de compétence des dispositifs médicaux. A ce jour, le seul ON français accrédité est le LNE-GMed (n°0459).

Les ON spécialisés dans les dispositifs médicaux sont regroupés depuis 2000 au sein du NBOG (*Notified Bodies Operations Group*). Le NBOG a été créé dans le but d'améliorer les performances des ON dans le domaine des DM, en promulguant des bonnes pratiques et des exemples à la fois aux ON et aux autorités compétentes responsables de leur accréditation [48]. Le NBOG publie régulièrement des *guidelines*, des *checklists* utilisables lors des audits...

2.3.2.1.2 Choix de l'organisme notifié délivrant le marquage CE

Le choix de l'Organisme Notifié est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Il peut en effet choisir n'importe quel ON européen accrédité par une autorité compétente. La seule contrainte est que l'accréditation de l'Organisme Notifié entre dans le cadre de la Directive 93/42/CEE amendée et que son champ de compétence couvre le dispositif médical à évaluer.

La liste des Organismes Notifiés est arrêtée par la Commission Européenne et est disponible sur son site internet [49]. Ainsi, il est possible d'y consulter les ON par leur numéro d'accréditation, par pays, par directive couverte, par type de procédure d'évaluation (Annexes II à VI), par type de produits évalués ...

A titre d'exemple, les organismes suivants sont accrédités pour l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux :

- **LNE-GMed** (n°0459), seul organisme français accrédité ;
- **BSI** (n°0086), organisme notifié anglais ;
- **DEKRA Certification B.V** (n°0344), organisme notifié hollandais ;
- **TÜV Rheinland LGA Products GmbH** (n°0197), organisme notifié allemand.

2.3.2.2 Procédure d'obtention du marquage CE

2.3.2.2.1 Soumission et revue de dossier par l'organisme notifié

La soumission du dossier de marquage CE à l'ON par le fabricant est indispensable pour les DM de classe IIb et de classe III. L'organisme notifié procède alors à la revue du dossier, parfois même à des tests selon la procédure d'évaluation de la conformité choisie par le fabricant. Le chargé d'affaires de l'organisme notifié peut poser des questions complémentaires au fabricant, l'obtention du marquage CE étant liée à ces réponses. Cette procédure dure en général deux mois.

Le certificat CE est délivré pour une période de cinq années au maximum. Si l'organisme notifié est aussi l'organisme certificateur délivrant le certificat ISO 13485 de la société, la durée des certificats CE émis peut coïncider avec celle du certificat ISO, dans un souci de facilité des démarches. Des audits sur sites annuels auront aussi lieu. C'est à cet effet que les ON peuvent demander à consulter les dossiers de marquage CE des DM de Classe I.

2.3.2.2.2 Déclaration à l'autorité compétente de la mise en service du DM

Les DM de classe Is et Im sont concernés par l'Article R.5211-65 du CSP, tout comme les DM de classe I.

Selon les Articles L.5211-4 et R.5211-66 du CSP, les fabricants de DM de classe IIa, IIb, III ou de DMIA doivent communiquer au Directeur Général de l'ANSM, au moment de leur mise en service, « *toutes les données permettant d'identifier ces dispositifs* ». Les informations devant être communiquées sont les suivantes :

- Dénomination du DM ;
- Nom et adresse de la personne procédant à la communication ;
- Un exemplaire de l'étiquetage et de la notice d'instruction du DM.

2.3.3 Apposition du marquage CE

L'apposition du marquage CE est réalisée après la procédure d'autocertification ou l'approbation de l'organisme notifié après la revue de dossier. L'apposition du marquage CE par le fabricant engage dès lors sa responsabilité. Il doit être apposé, selon les conditions décrites à l'Article 17 et à l'Annexe XII de la Directive 93/42/CEE amendée :

- Apposition de manière visible, lisible et indélébile sur le DM ou sur l'emballage assurant la stérilité (quand possible et approprié), ainsi que sur les instructions d'utilisation et sur le *packaging* secondaire ;
- Pour les DM de classe Is, Im, IIa, IIb ou III, le numéro d'identification de l'organisme notifié doit être apposé à côté du « logo » CE ;
- Respect des proportions du « logo » CE ;
- Taille minimale du logo de 5 mm, sauf pour les DM de petite taille.

La méthode d'apposition (gravure, étiquetage, impression...) ainsi que la couleur du marquage CE sont toutefois laissées au choix du fabricant.

En vertu de l'Article 18 de la Directive 93/42/CEE amendée, des sanctions sont prises à l'égard des fabricants ayant indûment apposé le marquage CE dans deux cas :

- Mise sur le marché d'un dispositif médical sans apposition du marquage CE ;
- Apposition du marquage CE pour un DM ne respectant pas les exigences essentielles qui lui sont applicables.

2.3.4 Rédaction de la déclaration CE de conformité (DCCE)

La Déclaration CE de Conformité est le document final rédigé par le fabricant une fois que la conformité du DM a été démontrée. Elle doit faire apparaître les directives applicables au DM, la (les) annexe(s) appliquée(s) pour la démonstration de l'évaluation de la conformité et, si applicable, les organismes notifiés intervenant dans cette évaluation. Une fois signée, la DCCE engage la responsabilité civile et pénale du fabricant.

La DCCE peut être réalisée pour un DM, un groupe de DM ou pour tous les DM commercialisés par l'entreprise.

Conclusion des deux parties concernant les réglementations des médicaments et des dispositifs médicaux

Les deux parties décrivant les étapes de développement et les procédures d'enregistrement des médicaments et dispositifs médicaux étant longues, le tableau suivant représente de façon synthétique les points importants :

Tableau VI : comparaison des systèmes d'enregistrement des médicaments et des dispositifs médicaux en Europe

	MEDICAMENT	DISPOSITIF MEDICAL
Base légale	- Directive 2001/83/CE modifiée - Directive 2004/27/CE - Règlement (CE) n°726/2004	- Directive 93/42/CEE modifiée - Directive 2007/47/CE
Durée du développement	10 ans ou plus	3 à 5 ans
« Personne » responsable de l'enregistrement	Titulaire d'AMM	Fabricant au sens de la directive
Type de dossier d'enregistrement	Dossier d'AMM Format CTD	Dossier de marquage CE Format STED ou autre
Autorité à laquelle le dossier est soumis	EMA / Autorité nationale compétente selon la procédure	Organisme notifié choisi par le fabricant (hors DM de Classe I)
Procédure et durée	- Procédure nationale : 210 jours - MRP : 210 + 90 jours - DCP : 105, 150 ou 210 jours * - CP : 180 ou 210 jours * * + <i>clock-stop</i> de 3 à 6 mois (Durées hors arbitrage)	2 à 3 mois
Documents émis lors de l'enregistrement	- Ampliation d'AMM - RCP - Notice - Etiquetage	- Certificat CE - Certificat ISO (système qualité de l'entreprise) - DCCE - Notice - Etiquetage
Personne responsable de l'octroi d'AMM ou de certificat CE	- Commission Européenne si CP - Autorité nationale compétente dans les autres cas	- Fabricant pour les DM de classe I - ON pour les autres classes de DM

Les différences entre médicaments et dispositifs médicaux, outre leur mode d'action, sont à la fois culturelles (les médicaments provenant d'une culture pharmaceutique et les DM plutôt d'une culture d'ingénieurs) et réglementaires. Ces réglementations établissent des systèmes d'évaluation de ces produits de santé totalement différents, mais dont le but est similaire : mettre sur le marché des produits dont le rapport bénéfice/risque est favorable pour le patient. Cette mise sur le marché n'est possible qu'après l'octroi d'un « sésame » : l'AMM pour les médicaments et le marquage CE pour les dispositifs médicaux.

Quel est le meilleur système ? Il est impossible de répondre à cette question car les deux systèmes ont à la fois des avantages et des inconvénients et concernent des produits différents. Ainsi, on pourrait considérer le système d'évaluation des DM comme plus flexible que celui des médicaments mais une évaluation plus longue des DM de Classe III (ressemblant à celle des médicaments) pourrait aussi être bénéfique...

Les réglementations des médicaments et des dispositifs médicaux se rejoignent cependant en France dans le cadre de la fixation du prix et de la demande de remboursement. En effet, tout produit ou prestation de santé peut prétendre à une demande de remboursement si son statut le permet. Le remboursement d'un produit de santé est décidé nationalement et ne sera pas abordé dans cette thèse, qui traite de l'enregistrement des produits de santé au niveau européen. La fixation du prix et la demande de remboursement, tant en ville qu'à l'hôpital, est une étape importante dans la stratégie d'enregistrement de ces produits de santé puisque, une fois enregistrés, ces produits doivent être vendus. Leur prix et leur éventuel remboursement vont avoir un impact sur leur vente... et *in fine* sur le chiffre d'affaires et le bénéfice des industriels, une partie des bénéfices étant réinjectée dans l'entreprise afin de financer la recherche et le développement de nouveaux médicaments ou dispositifs médicaux.

La dernière partie de ce travail va illustrer ces deux parties réglementaires à travers l'étude de deux médicaments et d'un dispositif médical ayant une indication commune dans le traitement des pseudarthroses du tibia.

3 ILLUSTRATION DES STRATEGIES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS DE SANTE – EXEMPLE DE PRODUITS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES FRACTURES OSSEUSES

Avant d'étudier des traitements possibles de la pseudarthrose du tibia, conséquence de la non-consolidation osseuse post-fracturaire, il est essentiel d'effectuer un rappel sur l'os et son métabolisme.

3.1 Le traitement des fractures osseuses

3.1.1 Physiologie de l'os

3.1.1.1 Généralités

Le squelette du corps humain est composé de 206 os de taille et de forme variées. Le squelette peut être divisé en deux parties [50] :

- Le **squelette axial**, fondamental, contient des organes vitaux et comprend rachis, crâne et cavité thoracique;
- Le **squelette appendiculaire**, fonctionnel, renferme les membres.

Selon son emplacement dans le corps, l'os peut avoir une ou plusieurs fonctions parmi lesquelles :

- Fonctions mécaniques :
 - Support pour le corps ;
 - Protection des organes fragiles (cœur, cerveau...) par le squelette axial et de la moelle hématopoïétique par le squelette appendiculaire ;
 - Point d'ancrage pour les muscles, au niveau des articulations.
- Production de cellules sanguines ;
- Réserve de calcium et de phosphore qui peuvent passer dans le sang si les apports sont insuffisants.

De par ses propriétés mécaniques, le tissu osseux est résistant, ce qui lui permet de subir et transmettre les charges. Son élasticité permet l'amortissement des traumatismes et des sollicitations engendrées par la vie quotidienne.

3.1.1.2 Structure de l'os

Quelle que soit la taille ou la forme de l'os, celui-ci est composé de la même manière. Il ne s'agit pas d'un tissu mort mais d'un système où se côtoient les sels de calcium et de phosphate, inertes, et les cellules osseuses, vivantes. Les os ont leurs propres systèmes d'innervation et de vascularisation sanguine et lymphatique.

Il existe différents types d'os : les os plats, les os courts, les os irréguliers et les os longs comme ceux des membres inférieurs (tibia, fibula ou fémur). Pour des raisons de cohérence dans la suite de ce document, seuls seront développés les os longs.

L'os long est composé d'une longue « tige », la **diaphyse**, encadrée par deux extrémités arrondies, les **épiphyes** proximale et distale. Les zones situées entre la diaphyse et les épiphyses sont les **métaphyses**.

L'os long abrite plusieurs types d'éléments [51]:

- Le **tissu osseux**, de deux types :
 - L'**os compact** (ou **lamellaire** ou **cortical**), situé au niveau de la diaphyse, est constitué par de nombreuses structures cylindriques, les ostéons, orientés selon l'axe longitudinal de l'os. Chaque ostéon est constitué d'anneaux de tissu osseux contenant des cellules osseuses, les ostéocytes, formés autour du canal de Havers, abritant nerfs et vaisseaux sanguins. Même si les ostéocytes sont séparés par une matrice protéique inerte et très minéralisée, ils « communiquent » *via* des prolongements cytoplasmiques. En effet, ce sont des cellules de type arachnoïde ;
 - L'**os spongieux** ou **trabéculaire**, situé au niveau des épiphyses. A ce niveau, les cellules osseuses sont moins serrées et l'os a un aspect d'éponge.

- La **moelle osseuse**, elle aussi de deux types :
 - La **moelle rouge**, située dans les épiphyses, est le lieu de production des cellules sanguines ;
 - La **moelle jaune**, située dans les diaphyses, est composée principalement de graisse.

En résumé, la partie centrale de l'os long, la diaphyse, est composée d'os compact et de moelle jaune et ses extrémités, les épiphyses, sont composées d'os spongieux et de moelle rouge.

L'os long est aussi composé de deux membranes :

- L'**endoste**, tapissant la cavité médullaire, où se trouve la moelle jaune ;
- Le **périoste**, recouvrant l'os, à l'exception des articulations. Il est composé de deux couches cellulaires, dont l'une renfermant des cellules à haut pouvoir ostéogénique.

Les structures précédemment énoncées sont retrouvées sur le schéma ci-dessous.

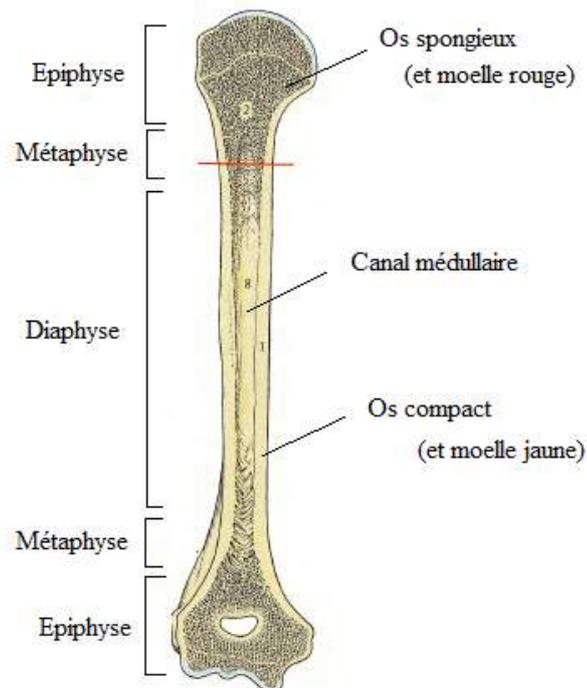


Figure 7 : coupe sagittale d'un os long (d'après [52])

3.1.1.3 Le métabolisme osseux

3.1.1.3.1 Les acteurs du métabolisme osseux

Trois types d'acteurs interviennent dans le métabolisme osseux :

- Les **cellules osseuses** : ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes ;
- Les **hormones et autres substances endogènes** : calcitonine, parathormone (PTH), vitamine D... ;
- Les **minéraux** : sels de calcium principalement.

Les trois types de cellules osseuses sont présentes simultanément dans l'os, car le métabolisme osseux, composé de la formation et de la résorption osseuse, a lieu tout au long de la vie. Cependant, selon l'âge, les pathologies... ce processus est plus ou moins actif.

3.1.1.3.2 Formation et résorption osseuse

Au début du développement embryonnaire, le squelette est uniquement formé de cartilage. L'ossification, processus permettant la « transformation » du cartilage en os, débute vers le 3^{ème} mois du développement embryonnaire quand les **ostéoblastes** s'activent et produisent la matrice. La matrice est une substance de type collagénique se situant entre les ostéoblastes, sur laquelle vont se déposer des sels de calcium. Au fur et à mesure de ces dépôts, la matrice va durcir et emprisonner les ostéoblastes, qui vont mûrir et devenir des **ostéocytes**. Les ostéocytes permettent la survie de la matrice mais ne sont pas capables de produire du tissu osseux. Les ostéoblastes sont aussi présents dans le périoste et l'endoste des os longs. La croissance s'y déroule à la fois en longueur et en largeur, notamment *via* les cartilages de conjugaison présents dans les épiphyses.

Les **ostéoclastes**, quant à eux, jouent un rôle dans la résorption osseuse. Ce processus intervient non seulement en cas de réparation osseuse mais aussi lors de la croissance ou quand les apports en calcium ou phosphates sont insuffisants.

La formation et la résorption osseuse sont régulées entre autres par des facteurs systémiques, comme les hormones et des facteurs locaux, comme les cytokines ou les facteurs de croissance. Le tableau suivant regroupe de façon non exhaustive des facteurs stimulant ou inhibant ces deux phénomènes.

Tableau VII : Facteurs chimiques et hormonaux intervenant dans les différentes phases du métabolisme osseux [53].

		FACTEURS SYSTEMIQUES	FACTEURS LOCAUX
FORMATION OSSEUSE	<i>Stimulation</i>	Vitamine D Hormones thyroïdiennes Insuline	<i>Insulin growth factors</i> (IGF) Prostaglandines TGF β BMP-2 / BMP-7...
	<i>Inhibition</i>	Corticoïdes	Interféron α IL-1
RESORPTION OSSEUSE	<i>Stimulation</i>	Parathormone (PTH) Calcitriol	Prostaglandine E ₂ (PGE ₂) Interleukine 1 (IL-1) <i>Tumor necrosis factor</i> (TNF α / TNF β) <i>Transforming growth factor</i> (TGF β)
	<i>Inhibition</i>	Calcitonine Œstrogènes Progesterone	Interféron γ Interleukine 6 (IL-6) <i>Bone Morphogenic Proteins</i> (BMP-3)

3.1.1.3.3 Le remodelage osseux

Le remodelage osseux consiste en une alternance des phénomènes de résorption et de formation osseuse. Il intervient constamment dans l'organisme aussi bien pour permettre d'avoir un os « sain », capable de remplir ses fonctions mécaniques et de support, que pour réguler les concentrations sanguines de calcium et de phosphore (sous forme de phosphate). En effet, la concentration en calcium et phosphore doit être maintenue quasiment constante dans l'organisme.

Un cycle complet de remodelage osseux dure environ 160 jours et comporte cinq phases [54] :

- La **phase d'activation** où les ostéoclastes sont recrutés et prolifèrent ;
- La **phase de résorption ostéoclastique** où les ostéoclastes creusent des cavités dans l'os (les lacunes de Howship);
- La **phase d'inversion** où les ostéoclastes meurent par apoptose et sont remplacés par les ostéoblastes ;
- La **phase de formation** où les ostéoblastes comblent les cavités formées par les ostéoclastes grâce à la synthèse d'une matrice collagénique qui se minéralise petit à petit, comme pour la néoformation osseuse ;
- La **phase de quiescence** où, comme son nom l'indique, aucune activité de remodelage osseux ne se produit.

3.1.2 Fracture tibiale et traitement

3.1.2.1 Anatomie du membre inférieur

Le membre inférieur est composé de deux parties [51] :

- La **cuisse**, de la hanche au genou ;
- La **jambe**, du genou à la cheville, partie traitée dans cette étude.

La jambe est constituée de deux os :

- Le **tibia**, os le plus long situé à l'intérieur des jambes dont l'épiphyse supérieure est terminée par les condyles latéral et médial et l'épiphyse inférieure par la malléole médiale ;
- La **fibula**, anciennement appelée **péroné**, est située latéralement. La tête de la fibula repose contre le condyle latéral, constituant ainsi l'articulation tibulofibulaire proximale. L'extrémité inférieure de la fibula est appelée malléole latérale. La « jonction » entre les extrémités distales du tibia et de la fibula forme l'articulation tibiofibulaire distale.



Figure 8 : vue antérieure des os de la jambe (in-situ) d'après [55]

La fibula n'atteignant pas le niveau du genou, seul le tibia permet de supporter le poids du corps. Les malléoles médiales et distales forment les proéminences de la cheville.

3.1.2.2 La fracture tibiale

3.1.2.2.1 Définition

La fracture est le terme médical désignant la rupture de la continuité du tissu osseux, séparant l'os en deux ou plusieurs fragments, le plus souvent suite à un traumatisme. Il en résulte une perturbation de la structure osseuse et de son environnement : le tissu osseux a momentanément perdu sa propriété élastique de déformation car les contraintes ont été supérieures à ce que l'os peut supporter. La fracture entraîne une douleur qui peut être aggravée par le mouvement, un gonflement, une difficulté voire une impossibilité d'effectuer un mouvement et une déformation du membre.

Le diagnostic de la fracture est radiographique : l'os étant plus dense que les tissus environnants, il apparaît en blanc. La ligne de fracture est visible et apparaît, quant à elle, en noir sur le cliché : on peut alors visualiser les différents fragments d'os.

3.1.2.2.2 Aspect anatomique des fractures

Les fractures sont identifiées par [50] :

- Leur **siège**, c'est-à-dire leur localisation ;
- Leur **type** :
 - o Fractures provoquées par un traumatisme violent ;
 - o Fractures spontanées (ne sont dues ni à un mouvement ni à un choc), conséquences de pathologies locales ou généralisées (ostéoporose...).
- Le **trait**, qui matérialise la rupture de l'os, peut avoir plusieurs aspects (linéaire franc ou irrégulier, spiroïde...) et est régulièrement corrélé au mécanisme de la fracture ;
- Le **déplacement**, qui représente l'écart et l'angle formé entre les fragments d'os. On distingue ainsi les fractures avec ou sans déplacement.

3.1.2.2.3 Mécanisme des fractures

Deux mécanismes peuvent être évoqués [50] :

- Mécanisme **direct** : collision entre l'os et un objet extérieur. La fracture intervient à ce point d'impact : le trait est le plus souvent transversal ou comminutif ;
- Mécanisme **indirect**, induisant une fracture à distance du traumatisme. Plusieurs exemples peuvent être cités :

- Fracture par *flexion* (trait oblique, parfois transversal, comme dans les fractures du col fémoral) et *torsion* (trait spiroïde, comme dans la plupart des fractures de ski) ;
- Fracture par *compression* (tassement ou enfoncement des deux fragments l'un dans l'autre) ou par *traction* (conséquence de l'arrachement d'un fragment d'os par une violente sollicitation tendino-musculaire) ;
- Fracture par *mécanisme combiné* de plusieurs contraintes précédemment évoquées ;
- Fractures de *fatigue*, dues à des traumatisme non violents et répétés, souvent rencontrés chez les sportifs ;
- Fractures *itératives*, observées sur un cal de valeur mécanique insuffisante. C'est une complication lors du retrait des clous, vis ou plaques mis en place pour le traitement d'une précédente fracture.

3.1.2.3 La consolidation osseuse

La consolidation osseuse est un processus physiologique multifactoriel aboutissant à la réparation de l'os suite à la fracture. Elle comporte plusieurs étapes [50] :

- L'**hématome périfracturaire**, dû au traumatisme lié à la fracture et à l'endommagement des tissus environnants, se met en place rapidement, tout comme la réaction inflammatoire. Des fibroblastes présents dans l'hématome et les cellules de la couche profonde du périoste (grâce à leur activité ostéogénique) sont à la base des futures travées osseuses du cal ;
- La **nécrose périfracturaire** et la **résorption régionale**. Entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour, le phénomène d'ostéolyse permet la résorption osseuse au niveau du trait. Parallèlement, une multiplication et une différenciation des cellules mésenchymateuses en fibroblastes et chondroblastes a lieu ;
- La formation du **cal périphérique (externe)** s'effectue à partir des deux extrémités du périoste pour s'unir au niveau du trait de fracture. Ceci requiert non seulement un faible écart fragmentaire mais aussi une certaine stabilité ;
- La formation du **cal médullaire** est plus tardive et initiée depuis le canal médullaire. Il se forme dans tous les cas, parfois très lentement et cela même si le cal périphérique n'est pas présent ;

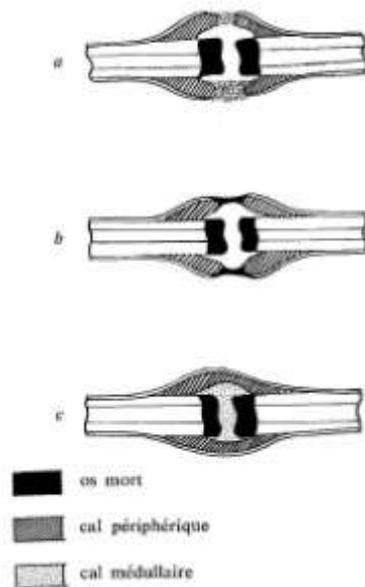


Figure 9: formation du cal périphérique et du cal médullaire suite à une fracture [50]
 (a : hématome péri-fracturaire / b : nécrose péri-fracturaire / c : présence des deux cals)

- Le **remodelage** consiste en un remaniement du cal osseux afin d'obtenir un os aux propriétés quasiment identiques à l'os initial. Pour cela, on retrouve les mécanismes du remodelage osseux précédemment évoqués. Cette étape, d'une durée de deux à cinq ans, permet la restauration totale du canal médullaire et l'amincissement du cal.

On parle de **cal vicieux** en cas de consolidation non anatomique d'un foyer de fracture.

3.1.2.4 Traitement d'une fracture tibiale

Tout traitement vise à respecter le processus réparateur physiologique (hématome, apports d'éléments figurés, formation du cal) et respecter « l'ostéogénèse réparatrice » [50]. Le traitement d'une fracture tibiale comporte plusieurs phases : les premiers soins, le traitement de la douleur et le traitement de la fracture en elle-même.

Les **premiers soins** doivent être apportés le plus tôt possible après le traumatisme ayant entraîné la fracture. Le premier réflexe doit être d'appeler les secours puis d'immobiliser la jambe afin d'éviter le déplacement des os. La meilleure solution est d'utiliser une attelle, même « de fortune ». Si la fracture est ouverte, il faut aussi essayer de stopper l'hémorragie.

Le **traitement de la douleur** peut commencer dès le moment de la fracture et se poursuivre jusqu'à sa disparition. Selon l'intensité de la douleur ressentie par le patient (elle est mesurée grâce à une échelle analogique graduée de 1 à 10), différents types d'antalgiques peuvent être utilisés, seuls ou en association (de molécule ou de formes galéniques) :

- Les *antalgiques de palier I*, pour une douleur modérée :
 - Aspirine ;
 - Paracétamol (DOLIPRANE[®], PERFALGAN[®]) ;
 - Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) tels que le diclofénac (VOLTARENE[®]) ou l'ibuprofène (NUROFEN[®]). Ceux-ci permettent aussi de diminuer le gonflement résultant de la fracture ;
 - Néfopam (ACUPAN[®]).

- Les *antalgiques de palier II*, pour une douleur moyenne, sont le plus souvent associés à des antalgiques de palier I. On retrouve notamment :
 - Le tramadol seul (TOPALGIC[®]) ou en association avec le paracétamol (IXPRIM[®]) ;
 - La codéine seule (DICODIN[®]) ou en association avec le paracétamol (DAFALGAN CODEINE[®]).

- Les *antalgiques de palier III*, pour les douleurs intenses. Il s'agit de la morphine (SKENAN[®]) et de ses dérivés : fentanyl (DUROGESIC[®]), hydromorphone (SOPHIDONE[®]), oxycodone (OXYNORM[®]) ...

Les anti-dépresseurs tricycliques (ANAFRANIL[®], LAROXYL[®]) et la gabapentine (NEURONTIN[®]) sont utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques. Les myorelaxants (tétrazépam ou MYOLASTAN[®]) et les anesthésiques locaux (lidocaïne ou XYLOCAÏNE[®]) peuvent être considérés comme adjuvants des antalgiques.

Le **traitement de la fracture tibiale en elle-même** peut se faire de différentes façons selon le type de fracture. Quelle que soit la méthode employée, on cherchera à préserver l'hématome périfracturaire, réduire l'écart entre les fragments et les aligner :

- La *réduction* de la fracture si nécessaire. La réduction peut être fermée (sans incision de la peau) ou ouverte ;
- La *contention*, par la pose d'une attelle ou d'un plâtre pendant plusieurs semaines, afin d'immobiliser la jambe et de faciliter la reconsolidation osseuse *via* les

mécanismes physiologiques précédemment expliqués. La marche s'effectue pendant ce temps à l'aide de cannes anglaises pour ne pas gêner ce processus ;

- Le *traitement chirurgical* est obligatoire notamment en cas de fracture ouverte, ne serait-ce que pour nettoyer convenablement la plaie. L'intervention peut consister à réunir, maintenir et aligner les fragments osseux afin de permettre la consolidation osseuse. On parle alors d'**ostéosynthèse**. Différentes techniques sont employées selon le type de fracture et sa localisation :

- *Ostéosynthèse externe* : L'utilisation de fixateurs externes est préconisée quand la fracture est trop complexe : plusieurs points de fractures, lésion vasculaire associée à une fracture, fracture ouverte, perte de substance osseuse... Les fixateurs externes, comme celui d'Hoffmann, sont composés de fiches ancrées dans l'os de part et d'autre de la fracture et reliées entre elles par une barre de connexion située à l'extérieur de la peau. Des articulations sont présentes à ces points de connexion permettant ainsi la stabilité et l'élasticité du montage [56] ;
- *Ostéosynthèse interne* :
 - Par **enclouage centromédullaire** : un clou tibial, sorte « d'attelle interne » est inséré au centre de l'os après alésage de celui-ci (formation d'une cavité dans l'os pour insérer le clou) ou non. Le clou peut être verrouillé par des vis ancrées dans l'os afin de solidariser l'os au clou et d'empêcher la rotation des fragments. Le verrouillage est dynamique ou statique selon que le clou est fixé par vis respectivement à une seule ou à ses deux extrémités [57] ;
 - Par **vis de traction** : quand la fracture a lieu au niveau des métaphyses le plus souvent. La vis permet la fixation de manière stable entre les deux fragments d'os [58] ;
 - Par **plaque vissée** : la plaque peut être utilisée sur tout type de fracture, sauf les fractures ouvertes, mais plus généralement au niveau des os longs et des articulations. La plaque est adaptée à chaque segment osseux. Elle sert le plus souvent de complément à la vis de traction et est fixée grâce à des vis [59].

Le choix de la méthode d'ostéosynthèse dépend de plusieurs facteurs : âge et état général du patient, type anatomique de la fracture... [50]

Le traitement chirurgical est très souvent associé à un traitement antibiotique afin d'éviter une infection. On utilise alors des antibiotiques à large spectre, telles que les céphalosporines (céfotaxime ou CLAFORAN[®], ceftriaxone ou ROCEPHINE[®] ...).

3.1.3 Une complication de la fracture : les pseudarthroses

3.1.3.1 Définition

Le traitement de la fracture peut s'accompagner d'un **retard de consolidation** par rapport au délai moyen de consolidation d'une fracture selon sa localisation. Le retard de consolidation ne doit pas être confondu avec la **pseudarthrose**, terme désignant une fracture ne montrant plus aucun signe de consolidation osseuse 6 mois après la fracture. La pseudarthrose est caractérisée par un manque de rigidité et une douleur car une sorte d'articulation apparaît entre les deux fragments [60].

Trois types de pseudarthrose peuvent être distingués [61] :

- La *pseudarthrose atrophique* lorsqu'il n'y a pas de formation du cal osseux. L'activité ostéogénique y est très faible ;
- La *pseudarthrose hypertrophique* lorsque le cal osseux se forme, mais mal. Il y a alors apparition d'une « pseudo-articulation » au niveau de la fracture. Les extrémités des deux fragments d'os sont renflées et plus ou moins mobiles l'une par rapport à l'autre selon les cas. Ce type de pseudarthrose est le siège d'une intense activité ostéogénique ;
- La *pseudarthrose congénitale* est une maladie génétique ne résultant pas d'une ancienne fracture. Elle touche principalement les enfants qui doivent subir de nombreuses interventions pour réparer principalement leurs tibias.

Le foyer de pseudarthrose peut être septique notamment en cas de fracture ouverte. Dans les autres cas, on parle de pseudarthrose aseptique.

3.1.3.2 Cause des pseudarthroses

Les fractures des os longs se compliquent de pseudarthrose dans 10% des cas en l'absence de facteurs de risques particuliers, taux pouvant atteindre 30% si le sujet présente certains facteurs de risque [62].

Les causes des pseudarthroses sont doubles. Elles peuvent être dues à des **facteurs locaux** résultant le plus souvent de la fracture elle-même : perte osseuse trop importante, mauvaise vascularisation, infection (ostéite)... Ces facteurs peuvent aussi être iatrogéniques, c'est-à-dire causés par le traitement (chirurgical) de la fracture, auxquels il faut rajouter l'instabilité du « montage » (fixateur externe, plaques, vis...).

Les pseudarthroses peuvent aussi être causées par des **facteurs généraux**, c'est-à-dire les facteurs influençant la physiologie osseuse : ostéoporose, diabète, hypothyroïdie, déficit en vitamine D ou en calcium, prise de corticoïdes... On peut y ajouter la mauvaise observance du patient (reprise d'une activité trop rapidement, appui sur le membre fracturé trop précoce...).

3.1.3.3 Solutions thérapeutiques

L'évolution d'une pseudarthrose est imprévisible. Des solutions thérapeutiques diverses existent néanmoins pour tenter d'y remédier.

En plus des facteurs humains, dont la compréhension du traitement par le patient et son observance, le traitement repose sur trois bases fondamentales : les cellules (futurs ostéocytes), leurs facteurs de croissance et leur support. Il s'agit en effet des trois piliers nécessaires à la consolidation osseuse comme décrits dans la partie précédente [63].

Le traitement des pseudarthroses des os longs a débuté au XVIII^{ème} siècle et a sans cesse évolué depuis. Selon le type de pseudarthrose, différentes techniques sont utilisées :

- L'**autogreffe, ou greffe autologue**, utilisée en cas de pseudarthrose de type atrophique, apporte à elle seule les trois éléments biologiques indispensables à la consolidation osseuse. La prise de greffe est effectuée au niveau de la crête iliaque et consiste en de l'os spongieux uniquement si le défaut osseux est faible, ou en de l'os cortico-spongieux si le défaut osseux est important ;
- La réalisation d'une nouvelle **ostéosynthèse** est préconisée en cas de pseudarthrose hypertrophique ;
- Les pseudarthroses septiques sont généralement traitées comme suit : ablation des tissus infectés, ostéosynthèse externe, greffe osseuse et traitement antibiotique au long cours. Si ce traitement ne suffit pas et que le sepsis persiste, il faut envisager l'amputation du membre concerné ;
- Le **comblement du défaut osseux** peut être effectué par l'utilisation de produits de santé de différents types :

- *Ciments osseux*, n'entraînant pas de recolonisation osseuse, considérés comme dispositif médical ;
- *Substituts osseux*, permettant la recolonisation de l'os : on met l'os fracturé en présence de substances endogènes. Selon leur origine, on distingue deux types de substituts osseux:
 - Origine synthétique : en hydroxyapatite (HA) ou en phosphate tricalcique (TCP). Ces produits sont des dispositifs médicaux ;
 - Origine humaine : le greffon osseux utilisé est soit autologue, soit hétérologue (il provient d'un donneur, le plus souvent lors d'une ablation d'une tête fémorale au cours d'une pose de prothèse de hanche). Il s'agit d'un tissu d'origine humaine et non d'un DM ou d'un médicament et ne sera donc pas traité dans la suite de ce travail. Le greffon hétérologue est géré par l'Agence de la Biomédecine depuis sa préparation jusqu'à son utilisation.
- *Substances ostéoinductrices*, de type protéines ostéogéniques ou BMPs (*Bone Morphogenetic Proteins*), classées comme médicaments (INDUCTOS[®], OSIGRAFT[®]).

Quelle que soit la technique choisie, le membre ainsi traité devra être immobilisé afin de permettre la reprise de la consolidation osseuse dans de bonnes conditions.

Les produits de comblement osseux ont des indications similaires puisqu'ils sont utilisés notamment dans le traitement des pseudarthroses. A ce titre, ils sont considérés comme des produits de santé. Cependant, pourquoi certains sont-ils considérés comme des médicaments et d'autres comme des dispositifs médicaux, suivant des réglementations différentes alors que leur indication peut être similaire ? L'étude des caractéristiques de trois biomatériaux, un substitut osseux d'origine synthétique, le BIO-1[®] et de deux médicaments à base de protéines ostéogéniques, INDUCTOS[®] et OSIGRAFT[®], va permettre d'apporter des éléments de réponse.

3.2 Les biomatériaux : généralités

3.2.1 Définition et propriétés des biomatériaux

La conférence consensus de Chester (1991) a donné une définition du biomatériau, admise par la communauté scientifique : « *Matériau non vivant, utilisé dans un dispositif médical et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques, qu'il participe à la constitution d'un appareillage à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe, ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou assistance) fonctionnelle.* » [60,64]

Les biomatériaux peuvent être d'origine non organique (métaux et alliages, polymères, céramiques actives ou non actives) ou d'origine biologique (animale ou végétale).

Un biomatériau doit posséder certaines caractéristiques :

- **Biocompatible** : ne pas provoquer de rejet immunitaire, de réactions inflammatoires ou de réactions toxiques pour l'organisme, ni être cancérogène ;
- **Biofonctionnel** : la forme du biomatériau (massique, pulvérisé...) et ses propriétés en découlant doivent être en adéquation avec son utilisation clinique ;
- **Résistance** mécanique, thermique, chimique et biologique, tant au moment de sa fabrication qu'une fois implanté ;
- **Stérilisable**, afin d'éviter les infections nosocomiales.

3.2.2 Application aux produits de comblement osseux étudiés

Les BMPs et substituts osseux synthétiques préalablement cités font partie de la grande famille des biomatériaux. Ils répondent, selon leurs caractéristiques, à plusieurs propriétés, notamment définies par la SOFROT (Société française de recherche orthopédique), parmi les suivantes [63]:

- **Ostéoconduction** : propriété passive d'un matériau à recevoir la repousse osseuse, par invasion cellulaire et vasculaire à partir du tissu osseux receveur au contact de ce matériau ;
- **Ostéoinduction** : capacité d'induire une différenciation cellulaire pour synthétiser une matrice osseuse minéralisable ;
- **Ostéogénicité** : propriété des matériaux contenant des cellules capables de synthétiser un tissu osseux (et contenant donc des ostéoblastes) ;

- **Porosité** suffisante afin de permettre la formation et la colonisation osseuse ;
- **Résorbabilité** concomitante à la néoformation osseuse afin non seulement de servir de support dans un premier temps et de ne pas l'empêcher par la suite. La place laissée lors de la résorption permet de continuer la colonisation osseuse.

Ces propriétés sont plus ou moins marquées selon le type de biomatériau et sa composition chimique. Ainsi, un substitut osseux synthétique, tel que le BIO-1[®] sera principalement ostéo-conducteur alors que l'OSIGRAFT[®] et l'INDUCTOS[®], médicaments à base de BMPs, seront utilisés pour leurs propriétés à la fois ostéo-conductrices et ostéo-inductrices. Les substituts osseux de type BMPs sont de ce fait considérés comme des biomatériaux fonctionnalisés : on se sert du pouvoir ostéo-conducteur du biomatériau « support » auquel on ajoute un pouvoir ostéo-inducteur.

3.3 Les protéines morphogéniques ou *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs) : des biomatériaux classés en tant que médicament

3.3.1 Introduction aux BMPs

Les protéines morphogéniques (BMPs) ont été découvertes en 1965 par Marshall Urist. Il s'agit de cytokines appartenant à la super famille des TGF β (*Transforming Growth Factor Beta*), ayant notamment un rôle de stimulation dans la formation de l'os et du cartilage. En effet, les BMPs initient les cascades de réaction biologiques permettant aux cellules de la moelle osseuse de s'activer et de se différencier en « cellules actives ». Les BMPs sont des protéines ubiquitaires chez les vertébrés car on les retrouve dans tous les tissus de l'organisme, à tous les stades du développement et de la vie. Les BMPs seraient présentes chez l'humain dans la proportion de 1 à 2 μg par kilogramme d'os cortical [65].

La découverte des BMPs a commencé par l'identification d'un « produit ostéoinducteur », ayant permis une néoformation osseuse après implantation intra-musculaire d'un fragment d'os déminéralisé chez un lapin. Après quelques semaines, il y a eu une apparition d'un tissu osseux sain et d'un os après plusieurs années ce qui a permis l'identification « réelle » des BMPs. Cela fut la preuve que l'ostéogénèse est possible grâce à la différenciation de cellules souches en ostéoblaste, sous l'effet d'un agent ostéoinducteur.

3.3.1.1 Structure des BMPs

3.3.1.1.1 Une structure similaire aux autres $TGF\beta$

Toutes les glycoprotéines de la super famille des $TGF\beta$ ont des structures et compositions proches, sous forme de dimères. Les deux monomères, identiques ou différents, constituant le dimère sont composés de trois régions :

- Une séquence *leader* de quelques acides aminés, orientant la BMP en vue de sa sécrétion ;
- Une *pro-région* (*pro-domain*) nécessaire à la sécrétion et à la synthèse de la BMP. Ce propeptide régule l'activité de la BMP ;
- Une *région mature* qui permet la formation du dimère grâce à sa séquence carboxy-terminale.

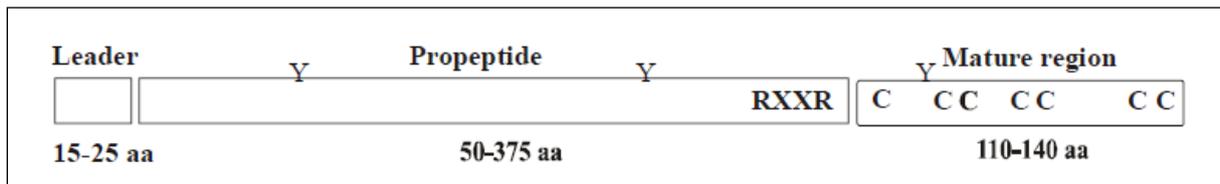


Figure 10 : représentation schématique des trois parties composant un monomère de BMP [66]

3.3.1.1.2 Les différents types de BMPs

A ce jour environ 20 BMPs ont été identifiées [67]. Les BMPs étant des cytokines, elles ont pour caractéristiques d'être pléiotropes, c'est-à-dire d'avoir plusieurs propriétés. Ces propriétés sont hétérogènes puisque les BMPs jouent un rôle important pendant l'embryogénèse (notamment pour la formation des organes) et tout au long de la vie, par exemple lors du métabolisme osseux.

Le tableau ci-après résume les caractéristiques des principales BMPs.

Tableau VIII : caractéristiques des principales BMPs [68]

Subfamily	BMP	Synonyms	Involved in	Refs.
1	BMP-2	BMP-2A	Bone and cartilage formation	[7, 76]
	BMP-4	BMP-2B	Teeth and bone formation	[76–78]
2	BMP-5		Cartilage development	[79]
	BMP-6	Vgr-1	Joints, liver	[80, 81]
	BMP-7	OP-1	Renal development, kidney	[82, 83]
	BMP-8	OP-2 BMP-8B	Bone and cartilage formation	[84]
3	BMP-9	GDF-2	CNS, liver, angiogenesis	[78, 85–87]
	BMP-10		Morphogenesis of the heart	[78, 88]
Others	BMP-1		Metalloprotease, cartilage development	[12]
	BMP-3	Osteogenin	BMP inhibitor, bone formation	[13]
	BMP-3B	GDF-10		[20]
	BMP-13	GDF-6, CDMP-2	BMP inhibitor, tendons	[14]
	BMP-11	GDF-11	CNS	[78]
	BMP-12	GDF-7, CDMP-3	Tendons, cartilage	[89]
	BMP-14		Cartilage	[78, 90]
	BMP-15	GDF-9	Oocyte development	[91]
BMP-16		?	[92]	

Légende : GDF : *Growth Differentiation factor*

CDMP: *Cartilage-Derived Morphogenetic Protein*

Le tableau ci-dessus montre, par sous-famille selon l'homologie des séquences d'acides aminés, les principales BMPs et leur principal lieu d'expression. Si les BMPs 2 à 11 interviennent dans le métabolisme osseux grâce à leur pouvoir ostéoinducteur, ce n'est pas le cas de la BMP3 (ostéogénine) qui antagonise cette propriété. Cependant, toutes les BMPs sont impliquées dans l'engagement des lignées cellulaires, la différenciation et la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'embryogénèse...

3.3.1.2 Mode d'action général des BMPs

Les BMPs ont le même mode d'action que les autres membres de la superfamille des TGF β : ce sont des glycoprotéines, sécrétées sous forme inactive, qui se lient à des récepteurs de surface (membranaires) présents sur les cellules cibles. Ces récepteurs, à activité sérine-thréonine kinase, sont des hétérodimères de récepteurs BMP, les **BMP-R** de type Ia, Ib ou II. Les récepteurs de type I ont plus d'affinité pour les BMPs, mais la présence des deux types de récepteurs est nécessaire pour la transduction du signal. Il se forme alors un complexe « BMP/BMP-RI/BMP-II » [69]. Ce complexe permet de déclencher la voie de signalisation des **Smad**, spécifique de la famille des TGF β . Dans un premier temps, il y a activation phosphorylation de trois facteurs de transcription de type R-Smad, les Smad 1, 5 et 8 qui vont ensuite former un complexe avec un Co-Smad (cofacteur), le Smad 4. Le complexe de Smad migre alors dans le noyau cellulaire et va déclencher l'expression des gènes, conduisant ainsi à la différenciation et à la prolifération cellulaire.

L'inhibition des BMPs peut avoir lieu à quatre niveaux [68]:

- *Au niveau extracellulaire*, par la formation de complexes avec des antagonistes, tels que les protéines *noggin*, *chordin* ou *BMPER* (*BMP binding Endothelial Regulator*) ;
- *Au niveau des récepteurs*, par la fixation d'antagonistes des BMPs ostéoinductrices (BMP-3 ou ostéogénine, BMP-13) sur les BMP-RI et BMP-II : il y a alors une inhibition du signal de transduction ;
- *Au niveau membranaire*, par inhibition de la transduction avec fixation de pseudo-récepteurs membranaires. On peut notamment citer le pseudo-récepteur *BAMBI* (*BMP and Activin Membrane-Bound Inhibitor*), ayant de nombreuses séquences similaires avec le récepteur BMP-RI, ou bien le CD105 (endogline) ;
- *Au niveau intercellulaire*, avec l'intervention des I-Smad. Il s'agit des Smad 6 et 7 qui ont une activité inhibitrice puisqu'elles se fixent sur les R-Smad et facilitent leur dégradation protéasomale. La dégradation de la Smad 1 peut aussi avoir lieu à cause de certaines kinases : GSK-3, Erk ...

Les trois types de Smad existant chez l'humain (R-Smad, Co- et I-Smad) sont présents dans la régulation des BMPs.

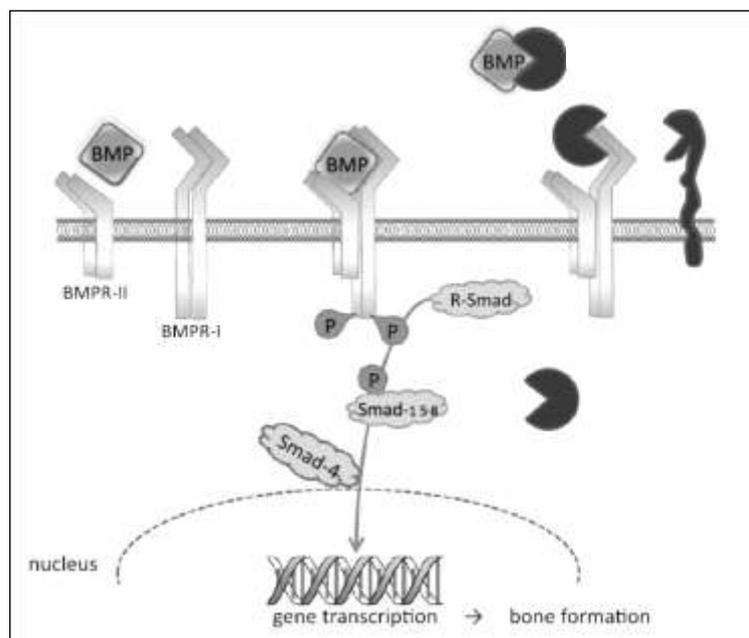


Figure 11 : le mécanisme d'action des BMPs comprend plusieurs étapes, via la voie des Smads. Son inhibition intervient à plusieurs niveaux, selon différents mécanismes [68]

3.3.2 Les BMPs et le métabolisme osseux

3.3.2.1 Rôle des BMPs dans le métabolisme osseux

Au niveau du site fracturaire, les médiateurs de l'inflammation (IL-1, IL-6, $TGF\beta$, ILG...) sont très rapidement relargués, notamment par les plaquettes et l'os fracturé. Il en est de même pour les BMPs 2, 4 et 7, relarguées par le périoste de cet os. De façon très schématique, le $TGF\beta$ ainsi libéré va provoquer la stimulation de cellules mésenchymateuses qui vont proliférer et se différencier en ostéoblastes sous l'action des BMPs. Les BMPs 2, 4 et 7 vont de façon concomitante inhiber la prolifération des ostéoclastes.

Toutes les BMPs ostéoinductrices ne provoquent pas exactement le même effet : certaines seront plus actives lors de la différenciation des cellules mésenchymateuses (BMP-2, 6 et 9) et d'autres pour la prolifération des ostéoblastes (BMP-2, 4 et 7). En outre, elles stimulent toutes les ostéoblastes matures, sauf la BMP-3 [63]. Enfin, il faut noter que plusieurs BMPs interviennent en même temps lors de la réponse de l'organisme à une fracture osseuse.

3.3.2.2 Quelques études réalisées sur les BMPs

3.3.2.2.1 Des études précliniques...

Les études précliniques, réalisées *in-vitro* dans un premier temps comme pour tout médicament, ont permis d'isoler les BMPs et de comprendre leurs mécanismes. Après avoir décodé la séquence d'ADN des BMPs chez le bovin, il a été possible, par analogie, de découvrir cette séquence chez l'humain. La première BMP recombinante a ainsi été créée en 1988 : il s'agit de la rhBMP-2, la forme recombinante de la BMP-2 [70].

Les études ont par la suite été réalisées sur plusieurs espèces animales : chien [71], rat [70,72], lapins [73] ... et même des chèvres [74]!

Les études précliniques ont permis de démontrer que les BMPs étaient sûres et efficaces :

- Diminution du délai de consolidation osseuse et donc augmentation du volume osseux formé pour une même période ;
- Effet dose-dépendant ;
- Rôle et influence du support des BMPs sur leur résorbabilité et leur relargage, d'où une influence sur le potentiel ostéoconducteur.

3.3.2.2.2 ... Aux essais chez l'Homme

De nombreuses études cliniques ont été réalisées chez l'Homme avec les rhBMP-2 et rhBMP-7 (OP-1 pour *osteogenic protein-1*). Elles ont permis de vérifier les résultats obtenus lors des essais chez l'animal et de découvrir les potentielles applications thérapeutiques des BMPs chez l'humain. De façon non exhaustive, des études ont été réalisées sur les pathologies et les sites anatomiques suivants [75] :

- Traitement des pseudarthroses des os longs (tibia, fémur, humérus), avec ou sans perte osseuse (critique ou non) [76,77] ;
- Réparation des fractures « fraîches », comme une fracture ouverte du tibia [78,79] ;
- Traitement des pseudarthroses congénitales du tibia : seulement quelques études ont été réalisées [80] , la population-cible étant des enfants ;
- Arthrodèse lombaire [81] ;
- Fractures du pied, de la cheville ou du scaphoïde [63] ;
- Réparation du cartilage [82] ;
- ...

Les résultats de ces différentes études ont démontré l'efficacité des BMPs dans ces indications avec notamment une consolidation osseuse plus rapide et une diminution du taux d'infection par rapport aux autres techniques d'ostéosynthèse [77,79]. Toutefois, les résultats sont plus mitigés que ceux obtenus sur les animaux puisqu'il y a une grande variabilité interindividuelle pouvant être expliquée par plusieurs facteurs [63] :

- Les essais ont été réalisés sur des animaux donc sur une espèce différente et qui plus est chez des animaux aux os sains ;
- Le processus de régénération des fractures est multifactoriel et ne peut donc pas être expliqué juste par l'apport d'une seule BMP ;
- Les causes de pseudarthroses sont multiples et plus ou moins compliquées ;
- Les sites de fractures où sont utilisées les BMPs ont le plus souvent été multi-opérés, différentes techniques ont déjà été pratiquées et ces sites sont parfois infectieux ;
- Les séries de patients étudiées sont petites, d'où l'apparition de biais.

3.3.3 Les BMPs en thérapeutique

A ce jour, seules deux BMPs, étudiées lors de la plupart des essais cliniques cités précédemment, sont utilisées en thérapeutique et commercialisées sous leur forme recombinante :

- La **rhBMP-2** (dibotermine alfa), commercialisée sous le nom d'**INDUCTOS**[®] en Europe et **INFUSE**[®] **Bone Graft** aux Etats-Unis par les laboratoires Medtronic ;
- La **rhBMP-7** (eptotermine alfa), commercialisée sous le nom d'**OSIGRAFT**[®] et **OPGENRA**[®] en Europe ainsi que **OP-1[™] Implant** et **OP-1 Putty**[®] aux Etats-Unis par les laboratoires Olympus.

Alors que les BMPs recombinantes ont le statut de médicament en Europe [83–85], elles ont le statut de dispositif médical aux Etats-Unis [86,87], ce qui montre bien toute la complexité des réglementations des produits de santé appliquées aux produits frontières... Dans la suite de ce travail, seules seront traitées les BMPs recombinantes en Europe.

3.3.3.1 Mode de production des BMPs recombinantes

Dans un premier temps, les BMPs ont été extraites des os, d'origine humaine et animale. Cependant, le rendement étant faible, des techniques de production de BMPs par recombinaison d'ADN ont été mises au point dès 1988, avec la rhBMP-2 [70]. Les BMPs recombinantes ont les mêmes propriétés que les BMPs endogènes.

Les rhBMP-2 et 7 sont fabriquées par la technique de l'ADN recombinant, dans des lignées de cellules d'ovaires de hamsters chinois (HCO). La séquence d'ADN de la BMP est ainsi amplifiée, ce qui permet la production en grande quantité de la BMP recombinante en question. Par la suite, les rhBMP-2 et 7 sont « mises sur support ». Le support choisi est le collagène bovin de type I. Il s'agit d'un support idéal pour les BMPs puisqu'il joue à la fois le rôle de support pour la BMP et l'os néoformé [62]. De plus, le collagène, composant naturel de l'os, est progressivement dégradé au fur et à mesure de la reconstruction osseuse.

Les principaux intérêts de cette technique de fabrication, par rapport à l'extraction à partir d'os, sont le processus reproductible et la fabrication en grande quantité de BMPs pures. Le risque d'infection est aussi limité.

Cependant, une limite apparaît : le collagène bovin de type I est un excipient d'origine animale. Par définition, des variabilités, mêmes minimes, peuvent apparaître dans sa qualité et dans ses propriétés physico-chimiques. Ainsi, selon les lots, la rétention des BMPs recombinantes sera plus ou moins grande, d'où une variation de la biodisponibilité. De plus, *quid* d'un nouveau scandale de type maladie de Creutzfeld-Jakob ? Grâce à l'application des BPL, à la réglementation drastique et à la traçabilité, ce risque peut être écarté.

3.3.3.2 Description des rhBMPs commercialisées en Europe

OSIGRAFT[®] et INDUCTOS[®], ont obtenu leur AMM avec des indications notamment dans le traitement des fractures tibiales suite à une procédure centralisée, respectivement en 2001 et 2002. L'OPGENRA[®] a aussi obtenu son AMM par procédure centralisée en 2009, mais pas dans le traitement des fractures tibiales et ne sera donc pas développé dans ce travail. De plus, il n'est pas commercialisé en France. Les informations à jour sur ces produits sont disponibles sur le site de l'EMA [83–85]. On y retrouve les EPARs, les RCPs, les étiquetages et notices, permettant d'avoir une information complète sur le produit.

3.3.3.2.1 Généralités et indications

3.3.3.2.1.1 OSIGRAFT®

OSIGRAFT® est commercialisé sous la forme d'un flacon contenant 1 gramme de poudre pour suspension implantable, correspondant à 3,3 mg de rhBMP-7. Le seul excipient est le collagène bovin de type 1, support de la protéine ostéoconductrice recombinante.

OSIGRAFT® doit être reconstitué avant utilisation, afin d'obtenir une consistance de sable humide, en le mélangeant à 2 à 3 mL de solution saline isotonique stérile. Cette texture facilite l'implantation et la mise en place sur les lésions osseuses.

L'indication d'OSIGRAFT® est la suivante [84]:

« Traitement de fractures non consolidées du tibia datant d'au-moins 9 mois, secondaires à un traumatisme, chez des patients dont le squelette est adulte, dans les cas où un traitement antérieur par autogreffe a échoué ou quand l'utilisation d'une autogreffe est impossible. »

OSIGRAFT® n'est donc pas un traitement de première intention des fractures tibiales, mais bien le traitement des pseudarthroses tibiales. Il s'agit de son unique indication thérapeutique, l'indication de la rhBMP-7 dans l'arthrodèse postéro-latérale lombaire est couverte par l'AMM de l'OPGENRA®.

OSIGRAFT® est un médicament à la fois :

- **Ostéoinducteur** grâce au principe actif, l'éptotermine alpha et son action sur le métabolisme osseux ;
- **Ostéoconducteur** grâce à « l'excipient-support », le collagène bovin de type 1. Ce support biorésorbable permet l'ancrage des cellules osseuses néoformées et ainsi l'accroissement de l'os au niveau de la pseudarthrose.

Le RCP précise aussi qu'OSIGRAFT® ne présente pas de résistance mécanique et doit être utilisé simultanément avec une fixation externe ou interne. Les deux méthodes les plus utilisées dans les essais cliniques ont été l'enclouage centro-médullaire et l'utilisation de tiges intra-médullaires de verrouillage.

Enfin, en raison de l'absence de recul clinique, la quantité maximale d'OSIGRAFT® pouvant être utilisée chez l'Homme est limitée à deux flacons.

3.3.3.2.1.2 INDUCTOS®

INDUCTOS® est commercialisé sous la forme d'un kit pour implant composé :

- D'un flacon de poudre pour solution, contenant 12 mg de rhBMP-2 (dibotermine alpha) et des excipients (saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium) ;
- D'un flacon de solvant (eau pour préparation injectable) ;
- D'une matrice stérile, composée de collagène bovin de type 1 ;
- De deux seringues et de deux aiguilles stériles, nécessaires à la préparation.

INDUCTOS® doit être reconstitué avant utilisation : dans un premier temps, la solution est reconstituée dans un champ non stérile par ajout du solvant dans le flacon de poudre. Par la suite, cette solution est répartie uniformément sur la matrice de collagène, dans un champ stérile. Il faut attendre au moins 15 minutes avant de procéder à l'implantation de la matrice.

Les indications d'INDUCTOS® sont les suivantes [83] :

« - Alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure sur un niveau (L4-S1) chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois ;

- Traitement des fractures de tibia chez l'adulte, en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centro-médullaire sans alésage. »

Alors qu'OSIGRAFT® n'a qu'une indication dans le traitement des pseudarthroses tibiales, INDUCTOS® a une AMM qui couvre deux indications : l'arthrodèse lombaire (en association avec l'implant LT-CAGE®) et la fracture ouverte du tibia. Pour des produits aux propriétés similaires, les indications sont donc complètement différentes.

Tout comme OSIGRAFT®, INDUCTOS® est un médicament ostéoinducteur : le développement osseux s'effectue du centre de l'implant vers l'extérieur et continue jusqu'à la résorption complète du support.

Le RCP précise aussi qu'INDUCTOS[®] doit être placé au niveau du site de fracture après la réduction et la stabilisation de celle-ci. Selon la taille et la forme du défaut osseux à combler, la matrice imprégnée de rhBMP-2 peut être coupée, pliée ou roulée. La dose maximale implantable correspond à deux matrices. Il est aussi précisé de ne pas presser la matrice une fois imbibée, ni irriguer la plaie en post-implantation.

Il est intéressant de noter que si un flacon d'OSIGRAFT[®] contient 3,3 mg de rh-BMP-7 et INDUCTOS[®] 12mg de rhBMP-2, la concentration de la « solution » de protéine morphogénétique humaine recombinante implantée équivaut dans les deux cas à 1,5 mg/mL, soit la dose optimale.

3.3.3.2.2 Contre-indications

Les contre-indications d'OSIGRAFT[®], précisées dans le RCP, concernent plusieurs catégories de patients :

- Les patients de moins de 18 ans, en pleine croissance osseuse ;
- Les patients souffrant de maladie auto-immune ;
- Les patients atteints de troubles osseux : maladie métabolique osseuse, tumeur osseuse, fracture vertébrale ou pathologique ;
- Les patients atteints de cancer (dont les tumeurs osseuses) traités par chimiothérapie ou radiothérapie ;
- Les patients ayant une infection au niveau du site d'application d'OSIGRAFT[®], d'où une contre-indication dans le traitement des pseudarthroses septiques.

Les contre-indications d'INDUCTOS[®] sont similaires. Même si cela n'est pas mentionné dans les contre-indications, il faut noter la restriction d'indication d'INDUCTOS[®] avec l'utilisation concomitante de la technique d'alésage, en raison d'une augmentation du taux d'infection au niveau du site opératoire. Ceci a été confirmé dans une étude clinique de Phase IV qui avait pour but de comparer l'efficacité et la sécurité d'INDUCTOS[®] utilisé en association avec la technique d'enclouage centro-médullaire avec alésage *versus* le traitement de référence (enclouage centro-médullaire avec alésage seul) [88]. Après accord du CHMP, le RCP d'INDUCTOS[®] a été modifié en conséquence, pour introduire la mention « sans alésage » dans la partie indications.

3.3.3.2.3 Effets indésirables

3.3.3.2.3.1 OSIGRAFT®

Parmi les effets indésirables fréquents d'OSIGRAFT®, on peut citer les suivants selon leur fréquence :

- Très fréquents : douleur et infection au niveau de la cicatrice ;
- Fréquents : Modification d'ossification, myosite ossifiante, production d'anticorps anti-OP-1 (anti protéine ostéogénique, donc anti rhBMP-7).

D'après les études [77], les anticorps anti-OP-1 apparaissent chez 2/3 des patients traités par OSIGRAFT®. Aucune relation entre effets indésirables et anticorps n'a été démontrée, mais il faut noter que ces anticorps peuvent neutraliser, en plus de la BMP-7, des BMPs ayant une structure proche de celle-ci.

3.3.3.2.3.2 INDUCTOS®

Les effets indésirables d'INDUCTOS® sont peu nombreux lors de son implantation au niveau tibial (les effets indésirables intervenant lors de l'arthrodèse lombaire ne seront pas évoqués ici) : ils sont représentatifs des effets indésirables liés à la fois au traumatisme et à l'opération. Leur fréquence n'est pas plus élevée que lors de l'utilisation du traitement standard.

Toutefois, une augmentation statistiquement significative des effets indésirables suivants a été retrouvée chez les patients traités par INDUCTOS® :

- Augmentation de l'amylasémie, sans signe de pancréatite ;
- Tachycardie ;
- Céphalées ;
- Hypomagnésémie.

INDUCTOS® peut aussi induire des calcifications ectopiques et la production d'anticorps, différents de ceux induits par l'OSIGRAFT® car les molécules sont différentes. Il s'agit ici d'anticorps antidibotermine alpha et d'anticorps anti-collagène bovin de type 1, sans toutefois développer des anticorps anti-collagène humain de type 1.

3.3.3.2.4 Grossesse et allaitement

OSIGRAFT® et INDUCTOS® n'ont pas fait l'objet d'études chez la femme enceinte ou allaitante.

Les seules études disponibles ont été réalisées pendant la phase préclinique. Des études ont été réalisées chez des lapins pour les deux médicaments :

- Des taux d'anticorps anti-OP-1 élevés ont été détectés dans le lait de lapines traitées par OSIGRAFT[®] pendant la phase post-natale. On a de plus constaté une augmentation statistiquement significative de malformations fœtales ;
- Des lapines en gestation immunisées à un taux élevé d'anticorps anti-dibotermine alpha ont un fœtus de poids diminué et un retard d'ossification des os frontaux et pariétaux, toutefois réversible.

Faute de données sur le fœtus humain, notamment liées aux anticorps, il n'est pas conseillé d'utiliser ces médicaments chez la femme enceinte, sauf si le bénéfice de l'utilisation est supérieur aux risques encourus par le fœtus. Les femmes en âge de procréer traitées par BMP doivent par ailleurs utiliser une contraception efficace pendant au moins 12 mois après le traitement. Il est enfin conseillé aux mères d'arrêter l'allaitement après un traitement par OSIGRAFT[®] et INDUCTOS[®], les risques n'étant pas connus non plus sur le développement du nourrisson.

INDUCTOS[®] et OSIGRAFT[®] répondent à la définition du médicament puisqu'ils possèdent en effet des « propriétés curatives » permettant le traitement des pseudarthroses. L'implantation de ces BMPs permet ainsi de « corriger une fonction physiologique [...] par action pharmacologique » en induisant la néoformation osseuse impossible ou insuffisante auparavant. Alors que les BMPs ont été découvertes en 1965, la première autorisation de mise sur le marché n'a été délivrée qu'au début des années 2000. Cela traduit bien le long développement d'un médicament entre la découverte de la molécule et sa commercialisation : études *in-vitro*, études sur les animaux, fabrication de type industrielle, études cliniques sur l'humain... L'intérêt thérapeutique des BMPs a été démontré au cours de ces études. Elles permettent non seulement de participer aux cascades biologiques du métabolisme osseux à différents niveaux, induisant ainsi la formation osseuse, mais aussi de profiter d'un support ostéoconducteur résorbable. Les indications de ces deux médicaments sont différentes et restreintes à certains os pour lesquels le recul clinique a été considéré comme satisfaisant. Même si les BMPs montrent des résultats encourageants et peuvent épargner à certains patients l'amputation d'un membre, il ne s'agit pas d'un traitement « miracle » car il existe une très grande variabilité interindividuelle ; les causes de fractures et de pseudarthroses étant multifactorielles.

3.4 Les céramiques phosphocalciques, des substituts osseux synthétiques classés en tant que dispositifs médicaux : exemple du BIO-1[®]

Les céramiques de phosphate de calcium, ou céramiques phosphocalciques, sont utilisées en thérapeutique depuis des décennies. Elles regroupent plusieurs types de produits selon leur composition chimique : **phosphate tricalcique** (TCP), **hydroxyapatite** (HA) ou **céramiques biphasées** (mélange de TCP et d'HA).

Le travail se concentrera sur les céramiques phosphocalciques composées avec pour exemple le dispositif médical de classe III BIO-1[®], substitut osseux synthétique appartenant à cette famille, puisqu'il est composé uniquement de phosphate tricalcique de type β (β -TCP) [89]. Ce DM a été choisi pour deux raisons. Il s'agit d'une part d'un des substituts osseux synthétiques utilisé par le service de chirurgie orthopédique du CHU de Limoges et donc potentiellement en concurrence avec INDUCTOS[®] et OSIGRAFT[®] et, d'autre part, j'ai eu l'occasion, au cours de mes années d'études à la faculté de pharmacie de Limoges, de travailler sur des sphéroïdes fonctionnalisés composés de β -TCP.

3.4.1 Les céramiques phosphocalciques de type TCP : généralités

3.4.1.1 Le phosphate tricalcique

Le phosphate tricalcique, de formule chimique $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, est un phosphate de calcium proche de la phase minérale du tissu osseux. Il se présente sous la forme d'une poudre amorphe, inodore et insipide, de poids moléculaire $310,2 \text{ g.mol}^{-1}$. Il est presque insoluble dans l'eau, l'alcool ou l'acide acétique mais est soluble dans l'acide chlorhydrique dilué [90].

Le phosphate tricalcique est actuellement utilisé dans certaines spécialités pharmaceutiques, telles que GASTROPAX[®], OSTRAM[®] ... respectivement dans le traitement de l'acidité gastrique et de l'ostéoporose. Il est aussi utilisé dans certains DM, comme le BIO-1[®]. Le rapport Calcium/Phosphate est de 1,5 et est inférieur à celui de l'os.

3.4.1.2 Fabrication des céramiques phosphocalciques

La fabrication des céramiques phosphocalciques peut se faire de trois façons [91]:

- **Introduction d'un agent porogène** qui laissera des pores après sa calcination. Il s'agit de la technique la plus utilisée pour l'obtention des substituts osseux de synthèse. Le mélange TCP – agent porogène est calciné à une température inférieure à

900°C, puis compacté sous certaines conditions de pression et de température (1100-1500°C) lors de l'étape de frittage : les constituants fondent et des microcristaux obtenus lors du refroidissement restent soudés, formant ainsi la microporosité (pores inférieurs à 5 µm). Une macroporosité (pores supérieurs à 100 µm) est créée par l'addition de billes de naphthalène. D'autres techniques sont développées, afin de réaliser des sphéroïdes de β-TCP aux mêmes propriétés, sans passer par l'étape de frittage [92] : les sphéroïdes sont formés par granulation à faible ou haut-cisaillement du mélange TCP-agent porogène, puis calcinés après sélection granulométrique ;

- **Utilisation de structures poreuses d'origine biologique**, comme les éponges ou les exosquelettes de coraux. Ces structures subissent le même traitement thermique que précédemment afin de détruire les éléments organiques et ne garder que la trame phosphocalcique ;
- **Production de bulles de gaz** (peroxyde d'hydrogène, dioxyde de carbone) qui créent la porosité dans la masse du TCP.

3.4.1.3 Propriétés des céramiques de phosphate de calcium

Les céramiques implantables en TCP sont parfaitement **biocompatibles** puisqu'il s'agit d'un des composants naturels de l'os. Ceci leur confère aussi la caractéristique d'être **bioactives** grâce à des échanges entre la céramique et le milieu avoisinant. Après implantation, la céramique se résorbe peu à peu grâce à deux phénomènes : la dissolution extracellulaire et la dégradation cellulaire par le mécanisme de phagocytose [60]. Parallèlement à ce phénomène, les liquides extracellulaires se chargent de calcium, créant ainsi des cristaux d'apatite similaires à ceux de l'os naturel. Ce phénomène facilite l'**ostéoconduction**.

Les propriétés de ces biomatériaux sont aussi influencées par la taille des pores. En effet, les pores doivent avoir un diamètre supérieur à 100µm pour permettre aux cellules osseuses de s'y insérer et un diamètre supérieur à 200µm afin d'avoir un pouvoir ostéoconducteur [92]. La porosité est aussi responsable d'une des principales faiblesses de ces matériaux, leur fragilité due à leur faible résistance mécanique. Ils nécessitent ainsi un contact étroit avec l'os, dans un environnement sans force afin d'éviter des contraintes mécaniques qui endommageraient le substitut osseux et lui feraient perdre ses propriétés.

3.4.2 Les céramiques phosphocalciques de type TCP en thérapeutique : l'exemple de BIO-1[®]

BIO-1[®] est une céramique de phosphate de calcium en β -TCP synthétique fabriquée et commercialisée par les laboratoires SBM. Elle est aussi distribuée par les laboratoires B.BRAUN. Il s'agit d'un **dispositif médical de classe III** (selon la règle 8 de l'Annexe IX de la Directive 93/42/CEE modifiée) qui a obtenu son marquage CE en 1996. L'organisme notifié en charge de ce produit est le LNE-GMed.

Les substituts osseux synthétiques sont utilisés en thérapeutique depuis plusieurs dizaines d'années en orthopédie, en chirurgie maxillo-faciale et ORL, ainsi qu'en neurochirurgie.

BIO-1[®] est disponible sous différentes présentations (forme du DM) et différentes dimensions [93,94]. Chaque forme est utilisée préférentiellement selon le site d'implantation et la taille de défaut osseux à combler, comme présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau IX : indications thérapeutiques du BIO-1[®] selon sa forme de commercialisation [93]

FORME DE COMMERCIALISATION DE BIO-1 [®]	INDICATIONS THERAPEUTIQUES	
Cubes macroporeux		/
Cubes	<ul style="list-style-type: none"> - Traumatologie - Tumeurs bénignes - Pseudarthroses - Reconstruction péri-prothétique 	/
Blocs		<ul style="list-style-type: none"> - Comblement de rotule - Greffon pour arthrodèse de cheville
Bâtonnets		Grefe postéro-latérale
Granulés		
Cylindres		Comblement de cavités circulaires

Il faut noter que toutes les présentations ont une porosité de 45%, sauf les cubes macroporeux, dont la porosité atteint 70%.

Galois *et al.* [95] ont démontré l'intérêt des céramiques de phosphate de calcium, en β -TCP de type Biosorb (comme BIO-1[®]), dans le comblement des pertes de substance osseuse modérées observées en traumatologie. Les pertes osseuses ainsi comblées consistaient en de l'os cortical, de l'os spongieux ou les deux et étaient situées au niveau des membres inférieurs ou supérieurs. Il a été démontré que la consolidation osseuse a été obtenue dans 100% des cas, quelle que soit la localisation du défaut osseux et que l'implant était totalement résorbé en moins de deux ans. L'importance d'implantation dans un os bien vascularisé où des cellules

sont toujours produites et la nécessité de l'absence de mouvements au site d'implantation ont aussi été relevées. Afin de pallier à cet inconvénient, ces substituts osseux peuvent être utilisés en association avec une autogreffe ou une allogreffe lorsque les défauts osseux à combler sont très importants, ou situés dans une zone qui peut difficilement être stabilisée.

Le principal intérêt des céramiques phosphocalciques est, qu'à efficacité similaire [96,97], leur utilisation se révèle plus sûre que l'autogreffe et l'allogreffe. En effet, ces substituts étant synthétiques, les risques d'infection sont limités à ceux de toute intervention chirurgicale. Ceci exonère des risques de contamination virale, possibles mais limités dans le cas des autogreffes et allogreffes. De plus, les propriétés de substituts osseux synthétiques, notamment leur résorption et leur capacité d'ostéoconduction, dépendent de leurs caractéristiques chimiques (HA, TCP ou mélange des deux) et structurales, notamment de leur porosité [91] : le chirurgien peut ainsi choisir le substitut osseux qui semble être optimal pour son patient.

BIO-1[®] répond à la définition du dispositif médical puisqu'il s'agit d'une « matière [...] destinée par le fabricant à être utilisée chez l'Homme à des fins de [...] traitement d'une blessure ou d'un handicap [...] et dont l'action voulue dans le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par métabolisme ». En effet, ce substitut osseux synthétique agit par moyen plutôt mécanique, grâce à sa propriété d'ostéoconduction. De nombreux substituts osseux synthétiques ont été développés afin de répondre à la demande des chirurgiens : avoir une alternative à l'autogreffe et à l'allogreffe dans le cas de défauts osseux de taille petite à moyenne, afin d'éviter au patient de subir le prélèvement osseux, douloureux et pouvant provoquer des complications septiques. Ces biomatériaux diffèrent par leur composition chimique et/ou leur porosité. Il peut en résulter des propriétés légèrement différentes, décrites lors des essais réalisés sur les animaux et chez l'humain. Tous sont néanmoins des dispositifs médicaux de classe III qui n'obtiennent leur marquage CE qu'après l'évaluation de leur conformité aux principes décrits dans la directive 93/42/CEE modifiée.

Conclusion de la troisième partie

Nous avons vu dans cette troisième partie que le traitement des pseudarthroses tibiales pouvait être effectué par implantation de protéines ostéogéniques, au statut de médicament, ou de substituts osseux synthétiques, au statut de dispositif médical. Le tableau suivant permet de comparer les produits de santé étudiés dans cette partie, tant sur leur classement en médicament ou en DM qu'au point de vue de leurs indications.

Tableau X : récapitulatif des médicaments et du dispositif médical étudié

	INDUCTOS[®]	OSIGRAFT[®]	BIO-1[®]
Statut	Médicament		DM de Classe III
Justification	Action pharmacologique par ostéoinduction (en plus de leur propriété d'ostéoconduction)		- Action mécanique par comblement osseux puis ostéoconduction - Règle 8 de l'Annexe IX de la directive 93/42/CEE
Composition	rhBMP-2	rhBMP-7	Phosphate tricalcique (TCP)
Indication	-Arthrodèse lombaire - Traitement complémentaire de la fracture ouverte du tibia	Traitement des pseudarthroses du tibia (2 ^{ème} intention)	- Pseudarthroses - Reconstruction péri-prothétique - Tumeurs bénignes - Comblement osseux - ...
Prix TTC au 01/09/2012	2 664,81 €	3 432,60 €	152,48 €

Alors que les BMPs sont des médicaments en raison de leur action pharmacologique par ostéoinduction (en plus de leur propriété ostéoconductrice), les substituts osseux synthétiques tels que le BIO-1[®] sont des dispositifs médicaux en raison de leur action purement mécanique d'ostéoconduction.

Les substituts osseux synthétiques ont certains avantages en comparaison des BMPs. Ils ont en effet des indications plus larges, ne se limitant pas à certains os, peuvent être utilisés dans le traitement des tumeurs bénignes osseuses et chez les enfants, population contre-indiquée pour l'usage des BMPs et ont un coût bien moindre. Depuis l'arrivée des protéines ostéogéniques sur le marché, elles sont néanmoins de plus en plus utilisées dans le traitement des pseudarthroses, au détriment des substituts osseux synthétiques, en raison de leur double propriété d'ostéoinduction et d'ostéoconduction. Elles représentent parfois l'unique option thérapeutique envisageable avant l'amputation de certains patients. Les substituts osseux synthétiques sont toutefois toujours utilisés dans leurs autres indications, où ils sont parfois l'unique solution thérapeutique.

CONCLUSION

Les médicaments et les dispositifs médicaux ont des développements et des enregistrements différents car leurs concepteurs sont différents : des pharmaciens dans le premier cas, des ingénieurs dans le second. Les législations auxquelles ces produits sont soumis diffèrent même si leur finalité est identique : la mise sur le marché de produits sûrs et efficaces pour le patient. Ceci est possible grâce à l'octroi de l'AMM ou du marquage CE.

L'évaluation du médicament en Europe est réalisée par les autorités compétentes (EMA, ANSM...). Après la réalisation et la soumission du dossier d'AMM, l'évaluation est réalisée selon une des procédures et les délais décrits dans le Code Communautaire du médicament (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée) ou dans le Règlement (CE) n°726/2004 (procédure centralisée). Si le médicament répond aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité, il se verra accorder une AMM pour une durée d'un ou cinq ans, renouvelable à l'issue de cette période. Il pourra alors être commercialisé dans un à vingt-neuf pays européens simultanément selon la procédure d'enregistrement utilisée.

L'évaluation d'un dispositif médical en Europe dépend de sa classification selon la Directive 93/42/CEE modifiée, basée sur le risque inhérent à son utilisation pour le patient, l'utilisateur ou les tiers. Afin d'obtenir son marquage CE, « sésame » pour sa commercialisation au sein de l'Union Européenne, le DM doit être soumis à une évaluation de sa conformité aux exigences essentielles qui lui sont applicables. Un DM de classe I sera soumis à la procédure d'autocertification réalisée directement par le fabricant alors que l'évaluation de la conformité des DM des classes plus élevées (IIa, IIb, III) sera réalisée par un des organismes notifiés choisi par le fabricant et qui a été accrédité par une autorité compétente.

Médicaments et dispositifs médicaux peuvent néanmoins être utilisés dans la même indication thérapeutique, comme il a été exposé au cours de cette étude, dans le traitement des pseudarthroses du tibia. Le traitement des pseudarthroses doit permettre la consolidation osseuse qui n'a pu intervenir seule. Si les autogreffes constituent le traitement de référence, d'autres alternatives existent, dont l'implantation de protéines ostéogéniques recombinées (INDUCTOS[®], OSIGRAFT[®]) ou de substituts osseux synthétiques comme les céramiques phosphocalciques (BIO-1[®]) au niveau du site de fracture. Alors que les BMPs sont

considérées comme des médicaments grâce à leur action pharmacologique conférée par leur propriété d'ostéoinduction, les substituts osseux synthétiques, dont l'activité ostéoconductrice est purement mécanique, sont considérés comme des dispositifs médicaux. Dans ce contexte, doit-on privilégier le dispositif médical ou le médicament ? Le produit de santé à privilégier doit être celui permettant le respect total des indications décrites dans l'AMM du médicament ou le dossier de marquage CE du DM. En effet, le produit a été autorisé à la commercialisation suite à son évaluation selon l'une des procédures décrites précédemment, basée sur la réalisation d'essais cliniques dans ces indications précisément. Si les deux produits couvrent exactement les mêmes indications, le choix dépend du contexte : traitement de première ou de deuxième intention, chirurgien formé à l'une ou l'autre des techniques, contre-indications de l'utilisation du DM ou du médicament chez le patient, disponibilité du produit...

Ces dernières années ont été marquées par de nombreux scandales sanitaires, tels que « l'Affaire MEDIATOR[®] » dans le domaine pharmaceutique ou « l'Affaire PIP » dans le domaine des dispositifs médicaux. Malgré la mise en danger des patients, ceci aura permis d'améliorer et de renforcer la réglementation : nouveau système de pharmacovigilance avec la création d'un nouveau comité de l'EMA, le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), refonte en cours des Directives concernant les dispositifs médicaux en vue de la création d'un Règlement. Peut-on aboutir à un système d'évaluation commun entre les médicaments et les dispositifs médicaux ? Il y a peu de chance et cela pour plusieurs raisons. D'une part, comme il a déjà été évoqué à de nombreuses reprises, médicaments et dispositifs médicaux ont des développements et des conceptions différents. D'autre part, le renouvellement des DM est bien plus rapide que celui des médicaments puisqu'un DM est souvent considéré comme obsolète en 2 à 3 ans, alors que certains médicaments sont encore des *blockbusters* une dizaine d'années après leur mise sur le marché. Cependant, il serait question d'octroyer une sorte d'AMM adaptée au marché des DM pour les dispositifs médicaux à risques (DM de classe III). Affaire à suivre...

ANNEXE

ANNEXE 1 : PROCEDURES D'EVALUATION DE LA CONFORMITE DES DISPOSITIFS MEDICAUX SELON LEUR CLASSIFICATION (D'APRES [98])

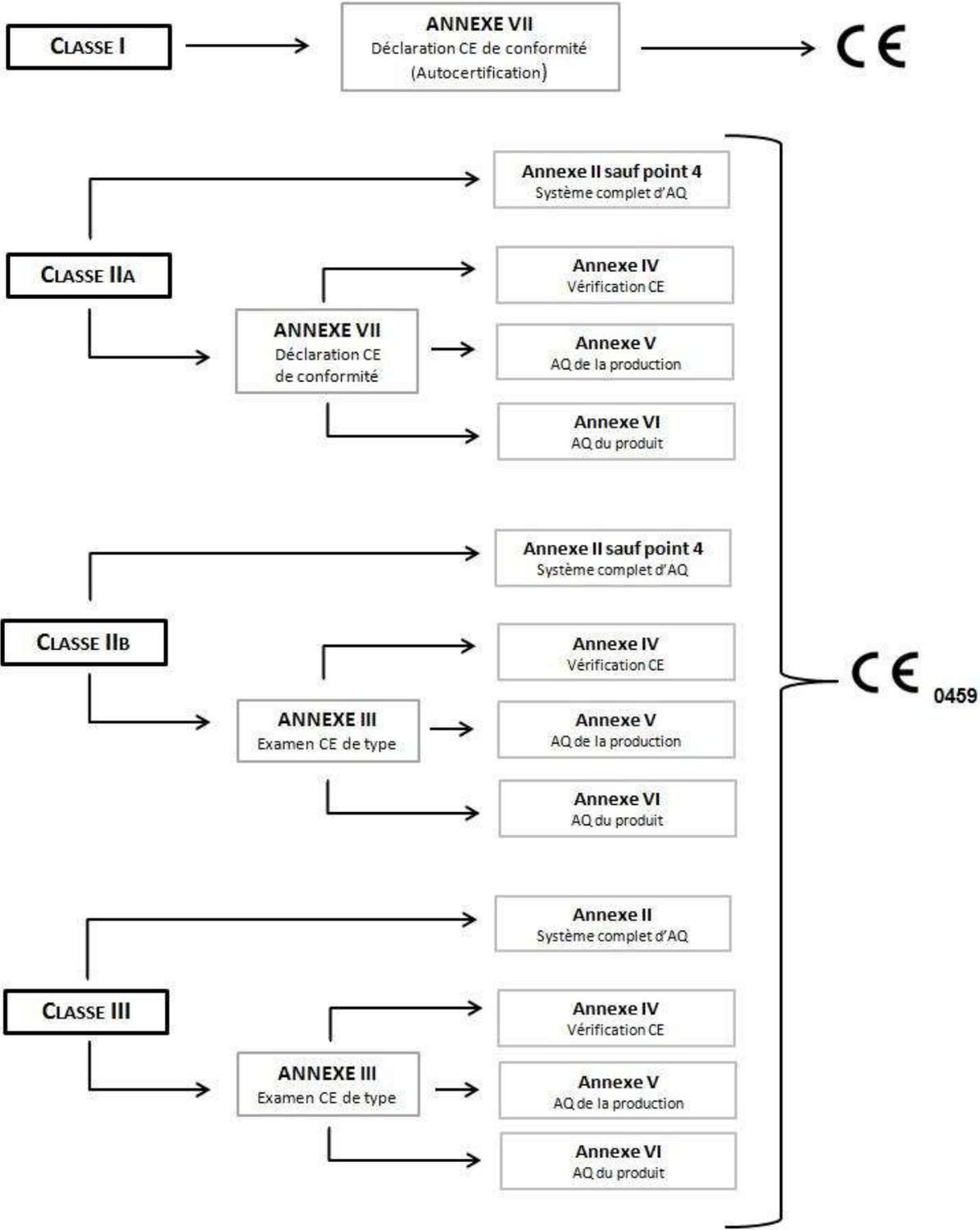


TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	8
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	11
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	14
INTRODUCTION.....	15
PREAMBULE : COMPARAISON DES DEFINITIONS DU MEDICAMENT ET DU DISPOSITIF MEDICAL	17
Définition du médicament	17
Définition du dispositif médical	18
Comparaison des deux définitions.....	19
1 CADRE REGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX MEDICAMENTS ET CONSEQUENCES SUR LEUR DEVELOPPEMENT ET LEUR ENREGISTREMENT EN VUE DE L'OBTENTION DE L'AMM 20	
1.1 Base légale : le Code Communautaire des médicaments (CCM)	20
1.2 Les phases de développement d'un médicament	22
1.2.1 La phase de recherche	23
1.2.2 La phase préclinique	23
1.2.3 La phase clinique	26
1.3 La rédaction du dossier d'AMM	29
1.3.1 La genèse du CTD : l'ICH	30
1.3.2 Les modules du CTD	32
1.3.3 Une nouveauté : l'eCTD	35
1.4 Les différents types de procédure d'enregistrement des médicaments : l'Europe des médicaments	36
1.4.1 La procédure nationale.....	36
1.4.2 Les procédures communautaires d'enregistrement.....	36

1.5	L'AMM	51
1.5.1	Définition et critères d'octroi de l'AMM.....	51
1.5.2	Les types d'AMM	52
1.5.3	Classification des médicaments lors de l'octroi de l'AMM	54
1.5.4	Les annexes de l'AMM.....	55
1.5.5	Droits conférés par l'AMM	55
1.5.6	Abrogation, suspension et retrait de l'AMM	55
1.5.7	Caducité de l'AMM	56
1.6	Après la délivrance de l'AMM : les variations	57
2	CADRE REGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX ET CONSEQUENCE SUR LEUR CONCEPTION, DEVELOPPEMENT ET ENREGISTREMENT.....	58
2.1	Base légale : la directive 93/42/CEE modifiée.....	58
2.1.1	Le cadre de la « Nouvelle Approche ».....	58
2.1.2	Modifications et transposition de la Directive 93/42/CEE	60
2.1.3	Champ d'application de la Directive 93/42/CEE modifiée	61
2.2	Le marquage CE.....	62
2.2.1	Introduction au marquage CE	62
2.2.2	Classification des dispositifs médicaux	63
2.2.3	Les étapes de développement d'un dispositif médical.....	69
2.2.4	Rédaction du dossier de marquage CE	79
2.3	L'enregistrement des DM en Europe : l'obtention du marquage CE.....	81
2.3.1	Cas des DM de classe I, ne nécessitant pas l'intervention d'un organisme notifié	81
2.3.2	Cas des autres classes de dispositifs médicaux.....	81
2.3.3	Apposition du marquage CE.....	83
2.3.4	Rédaction de la déclaration CE de conformité (DCCE)	84

3	ILLUSTRATION DES STRATEGIES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS DE SANTE – EXEMPLE DE PRODUITS UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES FRACTURES OSSEUSES	87
3.1	Le traitement des fractures osseuses	87
3.1.1	Physiologie de l'os	87
3.1.2	Fracture tibiale et traitement	92
3.1.3	Une complication de la fracture : les pseudarthroses.....	98
3.2	Les biomatériaux : généralités.....	101
3.2.1	Définition et propriétés des biomatériaux.....	101
3.2.2	Application aux produits de comblement osseux étudiés	101
3.3	Les protéines morphogéniques ou <i>Bone Morphogenetic Proteins</i> (BMPs) : des biomatériaux classés en tant que médicament.....	102
3.3.1	Introduction aux BMPs	102
3.3.2	Les BMPs et le métabolisme osseux.....	106
3.3.3	Les BMPs en thérapeutique	108
3.4	Les céramiques phosphocalciques, des substituts osseux synthétiques classés en tant que dispositifs médicaux : exemple du BIO-1 [®]	115
3.4.1	Les céramiques phosphocalciques de type TCP : généralités.....	115
3.4.2	Les céramiques phosphocalciques de type TCP en thérapeutique : l'exemple de BIO-1 [®]	117
	CONCLUSION.....	120
	ANNEXE.....	122
	TABLE DES MATIERES	124
	BIBLIOGRAPHIE.....	127
	SERMENT DE GALIEN.....	136

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MINISTÈRE DE LA SANTÉ. « Code de la santé publique - Article L5111-1 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867&dateTexte=20100225> > (consulté le 14 juin 2012)
- [2] MINISTÈRE DE LA SANTÉ. « Code de la santé publique - Article L5211-1 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281> > (consulté le 14 juin 2012)
- [3] CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. « Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ». *Journal officiel des Communautés Européennes*. 28 novembre 2001,. Vol. L 311/67, p. 62.
- [4] CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. « Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ». *Journal Officiel de l'Union Européenne*. 30 avril 2004,. Vol. L 136/34, p. 24.
- [5] CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. « Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ». *Journal Officiel de l'Union Européenne*. 30 avril 2004,. Vol. L 136/1, p. 33.
- [6] LEEM. « Les grandes étapes de la vie d'un médicament ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.leem.org/content/les-grandes-tapes-de-fabrication-dun-medicament> > (consulté le 3 juin 2012)
- [7] MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE, MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE, MINISTÈRE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITÉ, MINISTÈRE DE LA JUSTICE, MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, MINISTÈRE DE L'AMNAGEMENT DU TERRITOIRE ET DE L'ENVIRONNEMENT, MINISTÈRE DE LA SANTÉ. « Décret no 2001-464 du 29 mai 2001 modifiant le décret no 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000590644&dateTexte=&categorieLien=id> > (consulté le 10 juillet 2012)
- [8] ASSOCIATION MÉDICALE MONDIALE. « Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/> > (consulté le 18 juillet 2012)

- [9] BOUVENOT G., VRAY M. *Essais cliniques : théorie, pratique et critique*. 4ème éd. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2006. 462 p. (Statistique en biologie et en médecine). ISBN : 2257142241 9782257142245.
- [10] AFSSAPS. *Essais cliniques de première administration à l'Homme, en dose unique d'un médicament expérimental (nouvelle substance active): Choix de la première dose, de la progression de dose et protocole d'administration aux volontaires* [En ligne]. 25 juillet 2006,. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d7f8e718f3b4709245a03f9654c6d1ad.pdf > (consulté le 16 juillet 2012)
- [11] ICH. « Vision : ICH ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.ich.org/about/vision.html> > (consulté le 13 juin 2012)
- [12] ICH. *Overview of ICH* [En ligne]. 2011,. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Vision/Overview_of_ICH_Website.pdf > (consulté le 13 juin 2012)
- [13] ICH. *Introduction to ICH* [En ligne]. 2011,. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Vision/Introduction_to_ICH_Website.pdf > (consulté le 13 juin 2012)
- [14] MEDDRA MSSO. « MedDRA MSSO - Welcome ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.meddramsso.com/index.asp> > (consulté le 4 juillet 2012)
- [15] ICH. « CTD : ICH ». [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : <http://www.ich.org/products/ctd.html> > (consulté le 26 août 2012)
- [16] ICH, WATANABE T. *General overview of eCTD* [En ligne]. 2011,. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M8/ICH_M8_eCTD_14_June_2011.pdf > (consulté le 5 juillet 2012)
- [17] LECHAT P. *Procédures d'AMM: Autorisations de mise sur le marché*.
- [18] UNION EUROPÉENNE. « EUROPA - Agences de l'UE - EMA ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : http://europa.eu/agencies/regulatory_agencies_bodies/policy_agencies/ema/index_fr.htm > (consulté le 8 août 2012)
- [19] EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). « CHMP - CHMP: Overview ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a > (consulté le 8 août 2012)
- [20] HEADS OF MEDICINES AGENCIES (HMA). « Heads of Medicines Agencies: CMDh ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.hma.eu/cmdh.html> > (consulté le 8 août 2012)
- [21] COMMISSION EUROPÉENNE. *Notice to Applicants - Volume 2A: Procedures for marketing authorisation - Chapter 4: Centralised Procedure* [En ligne]. 2006,. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf > (consulté le 15 août 2012)

- [22] COMMISSION EUROPÉENNE - DG SANCO. « News and updates on pharmaceuticals - EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical Legislation Notice to applicants and regulatory guidelines medicinal products for human use. ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm > (consulté le 15 août 2012)
- [23] CMDH. *Flow chart for the mutual recognition procedure* [En ligne]. novembre 2011,. Disponible sur : < http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/MRP/CMDh_081_2007-Rev1-Clean-2011_11.pdf > (consulté le 16 août 2012)
- [24] CMDH. *Flow chart of the decentralised procedure* [En ligne]. mai 2010,. Disponible sur : < http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Application_for_MA/DCP/CMDh-080-2005-Rev1_Clean_2010_05.pdf > (consulté le 17 août 2012)
- [25] COMMISSION EUROPÉENNE. « Règlement (CE) n°507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil ». Vol. L92/6, p. 4.
- [26] ANSM. « Autorisations Temporaires d'Utilisation ». [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation/(offset)/0) > (consulté le 25 août 2012)
- [27] COMMISSION EUROPÉENNE. « Règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires ». *Journal Officiel de l'Union Européenne*. Vol. L 334/7, p. 18.
- [28] CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. « Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux ». *Journal Officiel de la CEE*. 12 juillet 1993,. Vol. L 169,.
- [29] MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DE L'INDUSTRIE ET DE L'EMPLOI. « Le concept de nouvelle approche ». [s.l.] : [s.n.], 2010. Disponible sur : < <http://www.industrie.gouv.fr/enjeux/europe/nouvapro.html> > (consulté le 25 mai 2012)
- [30] CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. « Directive 2007/47/CE du Parlement Européen et du conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implatables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides. ». *L 247/21*. 21 septembre 2007,. p. 35.
- [31] LÉGIFRANCE. « Transposition des directives : directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000515246&d> >

ateTexte=&fastReqId=1217516871&fastPos=1&oldAction=rechExpTransposition >
(consulté le 5 septembre 2012)

- [32] AFSSAPS. *Directive 2007/47/CE : l'essentiel des changements* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.ansm.sante.fr/content/download/.../1/.../InfoDirective2007-47-CE.pdf> > (consulté le 29 mai 2012)
- [33] COMMISSION EUROPÉENNE. *Guide relatif à la mise en application des directives élaborées sur la base des dispositions de la nouvelle approche et de l'approche globale*. 2000,.
- [34] TÜV RHEINLAND. *Classification des dispositifs médicaux : panorama des guides disponibles*. [En ligne]. Disponible sur : < http://www.tuv.com/media/france/essentiel/directives/Classification_MD_available_guides_FR.pdf > (consulté le 13 juin 2012)
- [35] NB-MED. *Consensus statement of Notified Bodies Medical Devices*. [En ligne]. 2001,., Disponible sur : < http://www.mdt-gmbh.com/cms/images/stories/pdf_dateien/european_documents/03.pdf > (consulté le 12 juin 2012)
- [36] DECAUDIN B., UNIVERSITÉ LILLE 2, EUROPHARMAT, SNITEM. « Le Marquage CE des dispositifs médicaux ». [s.l.] : [s.n.], 2012. Disponible sur : < http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/MarquageCE_web.html > (consulté le 29 mai 2012)
- [37] ISO, IEC. *Directives ISO/CEI, Partie 2 - Règles de structure et de rédaction des Normes internationales* [En ligne]. 2011,., Disponible sur : < http://isotc.iso.org/livelink/livelink/fetch/2000/2122/3146825/4229629/4230450/4230456/ISO_IEC_Directives%2C_Part_2%2C_Rules_for_the_structure_and_drafting_of_International_Standards_%282011%2C_6th_edition%29%28PDF_format%29_.pdf?nodeid=10562502&vernum=-2 >
- [38] INFOS DISPOSITIFS MÉDICAUX. « Projet de Comité ISO ». *Legipharm*. juin 2012,., n°25,.
- [39] COMMISSION EUROPÉENNE. « Questions et réponses - Normes européennes - Entreprises et industrie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://ec.europa.eu/entreprise/policies/european-standards/faq/index_fr.htm > (consulté le 26 juillet 2012)
- [40] COMMISSION EUROPÉENNE. « Communication de la Commission dans le cadre de la mise en oeuvre de la directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux - Publication des titres et des références des normes harmonisées au titre de la directive. ». *Journal Officiel de l'Union Européenne*. 30 août 2012,., Vol. C 262/6, p. 23.
- [41] AFNOR. *NF EN ISO 10993-1: 2009 - Biological evaluation of medical devices - Part 1: evaluation and testing within a risk management process*. AFNOR.Paris : AFNOR, 2009. 27 p.

- [42] AFNOR. *NF EN ISO 14971:2009 - Medical devices - Application of risk management to medical devices*. 2009,.
- [43] TILLET Y. « Médicaments et dispositifs médicaux: les frères ennemis? ». *Gazette AFAR*. juillet 2011, n°72, p. 7.
- [44] SNITEM. *Marquage CE & évaluation clinique - Guide pratique*. Paris : [s.n.], 2011. 16 p.
- [45] COMMISSION EUROPÉENNE, DG SANCO. *MEDDEV 2.7/4 - Guideline on medical devices - Guidelines on clinical investigation: a guide for manufacturers and notified bodies*. [s.l.] : [s.n.], 2010. 10 p.
- [46] GHTF. « GHTF: About GHTF ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ghtf.org/about/> > (consulté le 12 juin 2012)
- [47] GHTF. *Summary technical documentation for demonstrating conformity to the essential principles of safety and performance of medical devices (STED)* [En ligne]. 2008,. Disponible sur : < <http://www.ghtf.org/documents/sg1/sg1final-n11.pdf> > (consulté le 4 avril 2012)
- [48] NOTIFIED BODY OPERATION GROUP (NBOG). « Start - nbog.eu ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.nbog.eu/index.html> > (consulté le 3 juillet 2012)
- [49] COMMISSION EUROPÉENNE. « Enterprise - Regulatory policy - NANDO ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://ec.europa.eu/enterprise/newapproach/nando/index.cfm?fuseaction=country.main> > (consulté le 3 juillet 2012)
- [50] BORGHI R., PLAS F. *Traumatologie et rééducation: biomécanique, principes thérapeutiques*. Paris; New York : Masson, 1982. 85 p.(Monographies de Bois-Larris, 2 - Os et cartilage)ISBN : 222569916X 9782225699160 2225699054 9782225699054.
- [51] COHEN B. J., TAYLOR J. J. *Structure et fonctions du corps humain: anatomie et physiologie*. Maloine.Paris : Maloine, 2008. 529 p.ISBN : 9782224029944 2224029942.
- [52] PLATZER W. *Atlas de poche d'anatomie*. Médecine-Sciences Flammarion.Paris : Flammarion médecine-sciences, 2007. 461 p.ISBN : 9782257142511 2257142519 9782257142528 2257142527 9782257142535 2257142535.
- [53] ALEXANDRE C., BAUDOIN C., BREART G., CONSTANS T. *Ostéoporose: stratégies de prévention et de traitement*. INSERM.Paris : [s.n.], 1996. 264 p.ISBN : 2-85598-676-1.
- [54] ROULLAND A. *L'ostéoporose post-ménopausique: maladie, traitements et rôle du pharmacien*. Thèse d'exercice en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie. Limoges : Limoges, 2011. 176 p.
- [55] KAMINA P. *Anatomie clinique*. Maloine.Paris : Maloine, 2006. ISBN : 9782224028794 2224028792 9782224029586 2224029586.

- [56] ISCAYE V. *La fixation externe - Atelier Europharmat* [En ligne]. 16 octobre 2008,. Disponible sur : < <http://www.euro-pharmat.com/documents/4-Osteosynthese-Fixationexterne.pdf> > (consulté le 1 juillet 2012)
- [57] EUROPHARMAT. *L'enclouage centro-médullaire - Atelier europharmat* [En ligne]. octobre 2008,. Disponible sur : < <http://www.euro-pharmat.com/documents/3-Osteosynthese-Enclouage.pdf> > (consulté le 1 juillet 2012)
- [58] EUROPHARMAT. *Ostéosynthèse par vis et plaques - Ateliers Europharmat* [En ligne]. octobre 2008,. Disponible sur : < <http://www.euro-pharmat.com/documents/2-osteosynthese-visetplaques.pdf> > (consulté le 1 juillet 2012)
- [59] TOURNIER C., NAVARRE T. *Le matériel d'ostéosynthèse - Ateliers Europharmat* [En ligne]. octobre 2008,. Disponible sur : < <http://www.euro-pharmat.com/documents/1-Osteosynthese-Generalites.pdf> > (consulté le 1 juillet 2012)
- [60] MASQUELET A.-C. *Chirurgie orthopédique: Principes et généralités*. [s.l.] : Elsevier Masson, 2004. 438 p.ISBN : 9782294014925.
- [61] « Pseudarthrose - Encyclopédie Larousse ». In : *Larousse.fr - Encyclopédie* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/pseudarthrose/15590> > (consulté le 2 juillet 2012)
- [62] OBERT L., COUESME A., LEPAGE D., PAUCHOT J., GARBUIO P., TROPET Y. « Consolidation osseuse et pseudarthrose des os longs : l'apport des BMPs ». *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*. 2006,. Vol. 2, n°6, p. 30.
- [63] GTEBO (GROUPE DE TRAVAIL ET D'ÉTUDE SUR LES BMP'S EN ORTHOPÉDIE), OBERT L. LAFFENÊTRE O., SAILHAN F., COURVOISIER A. *Bone morphogenetic protein (BMP) et reconstruction osseuse des membres*. Montpellier : Sauramps médical, 2009. 144 p.ISBN : 9782840236504 2840236508.
- [64] INSERM. « Biomatériaux ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.inserm.fr/thematiques/technologies-pour-la-sante/dossiers-d-information/biomateriaux> > (consulté le 23 juillet 2012)
- [65] OBERT L., LAFFENÊTRE O., SAILHAN F., COURVOISIER A., COLLECTIF. *Bone Morphogenetic Protein (BMP) et reconstruction osseuse des membres*. [s.l.] : Sauramps Médical, 2009. 144 p.ISBN : 2840236508.
- [66] KAPANEN A. *Biocompatibility of orthopaedic implants on bone forming cells*. Oulu : Oulun yliopisto, 2002. 63 p.
- [67] BISHOP G. B., EINHORN T. A. « Current and future clinical applications of bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery ». *International Orthopaedics* [En ligne]. 1 août 2007,. Vol. 31, n°6, p. 721-727. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-007-0424-8> > (consulté le 30 juillet 2012)
- [68] LISSENBERG-THUNNISSEN S. N., GORTER D. J. J., SIER C. F. M., SCHIPPER I. B. « Use and efficacy of bone morphogenetic proteins in fracture healing ». *International Orthopaedics* [En ligne]. 23 juin 2011,. Vol. 35, n°9, p. 1271-1280.

Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-011-1301-z> > (consulté le 24 juillet 2012)

- [69] MIYAZONO K., KAMIYA Y., MORIKAWA M. « Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction ». *Journal of Biochemistry* [En ligne]. 17 septembre 2009,. Vol. 147, n°1, p. 35-51. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/jb/mvp148> > (consulté le 24 juillet 2012)
- [70] WANG E. A., ROSEN V., D'ALESSANDRO J. S., BAUDUY M., CORDES P., HARADA T., ISRAEL D. I., HEWICK R. M., KERNS K. M., LAPAN P. « Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* mars 1990,. Vol. 87, n°6, p. 2220-2224.
- [71] SCIADINI M. F., JOHNSON K. D. « Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 as a bone-graft substitute in a canine segmental defect model ». *J. Orthop. Res.* [En ligne]. mars 2000,. Vol. 18, n°2, p. 289-302. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1002/jor.1100180218> > (consulté le 30 juillet 2012)
- [72] CHEN X., KIDDER L. S., LEW W. D. « Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur ». *J. Orthop. Res.* [En ligne]. janvier 2002,. Vol. 20, n°1, p. 142-150. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0736-0266\(01\)00060-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0736-0266(01)00060-2) > (consulté le 30 juillet 2012)
- [73] KIM S.-J., SHIN H.-S., SHIN S.-W. « Effect of bone block graft with rhBMP-2 on vertical bone augmentation ». *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [En ligne]. septembre 2010,. Vol. 39, n°9, p. 883-888. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2010.05.004> > (consulté le 24 juillet 2012)
- [74] DEN BOER F. C., BRAMER J. A. M., BLOKHUIS T. J., VAN SOEST E. J., JENNER J. M. G. T., PATKA P., BAKKER F. C., BURGER E. H., HAARMAN H. J. T. M. « Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on the healing of a freshly closed diaphyseal fracture ». *Bone*. juillet 2002,. Vol. 31, n°1, p. 158-164.
- [75] CHEUNG A., PHILLIPS A. M. « Bone morphogenetic proteins in orthopaedic surgery ». *Current Orthopaedics* [En ligne]. décembre 2006,. Vol. 20, n°6, p. 424-429. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cuor.2006.09.003> > (consulté le 30 juillet 2012)
- [76] JOHNSON E. E., URIST M. R. « Human bone morphogenetic protein allografting for reconstruction of femoral nonunion ». *Clin. Orthop. Relat. Res.* février 2000,. n°371, p. 61-74.
- [77] FRIEDLAENDER G. E., PERRY C. R., COLE J. D., COOK S. D., CIERNY G., MUSCHLER G. F., ZYCH G. A., CALHOUN J. H., LAFORTE A. J., YIN S. « Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions ». *J Bone Joint Surg Am.* 2001,. Vol. 83-A Suppl 1, n°Pt 2, p. S151-158.
- [78] SWIONTKOWSKI M. F., ARO H. T., DONELL S., ESTERHAI J. L., GOULET J., JONES A., KREGOR P. J., NORDSLETTEN L., PAIEMENT G., PATEL A. « Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in open tibial fractures. A subgroup analysis of data combined from two prospective randomized studies ». *J Bone*

Joint Surg Am [En ligne]. juin 2006,. Vol. 88, n°6, p. 1258-1265. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.E.00499> > (consulté le 30 juillet 2012)

- [79] GOVENDER S., CSIMMA C., GENANT H. K., VALENTIN-OPRAN A., AMIT Y., ARBEL R., ARO H., GEKLE C. « Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients ». *J Bone Joint Surg Am*. décembre 2002,. Vol. 84-A, n°12, p. 2123-2134.
- [80] LEE F. Y.-I., SINICROPI S. M., LEE F. S., VITALE M. G., ROYE D. P. Jr, CHOI I. H. « Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia with recombinant human bone morphogenetic protein-7 (rhBMP-7). A report of five cases ». *J Bone Joint Surg Am* [En ligne]. mars 2006,. Vol. 88, n°3, p. 627-633. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.D.02201> > (consulté le 30 juillet 2012)
- [81] BURKUS J. K., GORNET M. F., DICKMAN C. A., ZDEBLICK T. A. « Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages ». *J Spinal Disord Tech*. octobre 2002,. Vol. 15, n°5, p. 337-349.
- [82] CHUBINSKAYA S., HURTIG M., RUEGER D. C. « OP-1/BMP-7 in cartilage repair ». *International Orthopaedics* [En ligne]. 9 août 2007,. Vol. 31, n°6, p. 773-781. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-007-0423-9> > (consulté le 30 juillet 2012)
- [83] EMA. « European Medicines Agency - Find medicine - Inductos ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000408/human_med_000831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 > (consulté le 25 juillet 2012)
- [84] EMA. « European Medicines Agency - Find medicine - Osigraft ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000293/human_med_000962.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&murl=menus/medicines/medicines.jsp > (consulté le 25 juillet 2012)
- [85] EMA. « European Medicines Agency - Find medicine - Opgenra ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000819/human_med_000950.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&murl=menus/medicines/medicines.jsp > (consulté le 25 juillet 2012)
- [86] FDA. « INFUSE® Bone Graft - P000054 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cftopic/pma/pma.cfm?num=p000054> > (consulté le 25 juillet 2012)
- [87] FDA. « Recently-Approved Devices > OP-1 Putty - H020008 ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm081181.htm> > (consulté le 25 juillet 2012)

- [88] SWISSMEDIC. « Institut suisse des produits thérapeutiques - DDPL: InductOs (dibotermine alpha) ». [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/00099/index.html?lang=fr> > (consulté le 1 août 2012)
- [89] MAINARD D., SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE, SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE. *Les substituts de l'os, du cartilage et du ménisque en 2009*. Paris : Romillat, 2009. ISBN : 9782878941340 2878941349.
- [90] O'NEIL M. J. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, And Biologicals*. 14th Revised edition.[s.l.] : Merck & Co Inc, 2006. 2564 p.ISBN : 091191000X.
- [91] SOUS M., BAREILLE R., ROUAIS F., CLÉMENT D., AMÉDÉE J., DUPUY B., BAQUEY C. « Cellular biocompatibility and resistance to compression of macroporous beta-tricalcium phosphate ceramics ». *Biomaterials*. décembre 1998,. Vol. 19, n°23, p. 2147-2153.
- [92] CHEVALIER E. *Sphéroïdes phosphocalciques poreux pour implantation osseuse et libération d'ibuprofène; intérêt de la granulation humide à haut cisaillement* [En ligne]. Thèse. Limoges : Université de Limoges, 2008. Disponible sur : < <http://epublications.unilim.fr/theses/index.php?page=rechercher> > (consulté le 7 août 2012)
- [93] B.BRAUN. « B. Braun Medical SAS - Produits - Bio 1® Substitut Osseux Synthétique de Comblement ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.bbraun.fr/cps/rde/xchg/cw-bbraun-fr-fr/hs.xsl/products.html?prid=PRID00006853> > (consulté le 9 août 2012)
- [94] SBM. « SBM | Bio 1 : substitut osseux synthétique résorbable pour comblement (100% β -TCP) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.s-b-m.fr/fr/produits/BIO-1.asp> > (consulté le 9 août 2012)
- [95] GALOIS L., MAINARD D., COHEN P., PFEFFER F., TRAVERSARI R., DELAGOUTTE J. P. « [Filling of bone defects with tricalcium phosphate beta in traumatology] ». *Ann Chir*. décembre 2000,. Vol. 125, n°10, p. 972-981.
- [96] DACULSI G., MALARD O., GOYENVALLE E. « Efficacité et performance des substituts osseux pour remplacer les allogreffes et autogreffes ». *ITBM-RBM* [En ligne]. juin 2005,. Vol. 26, n°3, p. 218-222. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmret.2005.04.005> > (consulté le 23 septembre 2012)
- [97] CAZEAU C., DOURSOUNIAN L., TOUZARD R.-C. « Use of ceramics of calcium triphosphate in the repair of tibial plateau fractures: a series of 20 cases. ». *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 1999,. n°9, p. 171-174.
- [98] LNE-GMED. « Marquage CE des dispositifs médicaux, classification - LNE G-MED : organisme notifié ». [s.l.] : [s.n.], 2008. Disponible sur : < http://www.gmed.fr/pages/services/marquage_ce.asp > (consulté le 15 juin 2012)

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

En aucun cas, je ne consentirai 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 couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

STRATEGIES D'ENREGISTREMENT DES PRODUITS DE SANTE : UNE INTERFACE MEDICAMENT-DISPOSITIF MEDICAL.

CAS DES PROTEINES OSTEOGENIQUES ET DES SUBSTITUTS OSSEUX SYNTHETIQUES.

Résumé

Les médicaments et les dispositifs médicaux (DM) sont des produits de santé utilisés au quotidien aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Ils sont soumis à des réglementations strictes en vue de l'obtention d'un « sésame » pour leur commercialisation, respectivement l'AMM et le marquage CE. Malgré des développements et des procédures d'enregistrement différents, comme décrits dans les deux premières parties de la thèse, leur visée thérapeutique peut être identique. La dernière partie illustrera ce propos avec l'étude des protéines ostéogéniques (BMPs), au statut de médicament, et d'un substitut osseux synthétique en phosphate tricalcique, au statut de dispositif médical. Ces produits de santé ont une indication commune dans le traitement des pseudarthroses du tibia.

Mots-clés : Médicament ; Dispositif médical ; AMM ; Marquage CE ; Protéines ostéogéniques ; Substitut osseux synthétique ; Pseudarthrose.

REGISTRATION STRATEGY FOR HEALTH CARE PRODUCTS: A MEDICINE-MEDICAL DEVICE INTERFACE.

BONE MORPHOGENETIC PROTEINS AND BONE SYNTHETIC SUBSTITUTES CASE.

Abstract

Medicines and medical devices are health care products daily used both in and out of hospitals. They have to comply with strict regulations before they can be marketed, respectively with the granting of the marketing authorization and the CE-marking. Despite different ways of development and registration procedures, as described in the first two parts of this thesis, their therapeutic indications can be the same. This topic will be developed in the last part of this thesis with the study of the bone morphogenetic proteins (BMPs), classified as medicines, and of a bone synthetic substitute made of tricalcium phosphate, classified as a medical device. These health care products have a common indication: the treatment of the tibial pseudarthrosis.

Key words: Medicine; Medical device; Marketing authorization; CE-marking; Bone morphogenetic proteins; Bone synthetic substitute; Pseudarthrosis.

DISCIPLINE : Pharmacie, Réglementation des produits de santé

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

2, rue du Docteur Marcland

87025 LIMOGES CEDEX

FRANCE