



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Evaluation et Contrôle du Marché - DIV

**MISE AU POINT SUR LE STATUT
DES PRODUITS UTILISES EN
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
SELON LA DIRECTIVE EUROPEENNE 98/79/CE
RELATIVE AUX DISPOSITIFS MEDICAUX DE
DIAGNOSTIC IN VITRO
(Mai 2008)**

SOMMAIRE

- I- Objectifs du travail**
- II- Cadre réglementaire**
- III- Conclusions concernant le statut des produits utilisés en anatomie et cytologie pathologiques**
- IV- Rappels concernant la réactovigilance**

ANNEXE I: Liste des membres du groupe de travail

ANNEXE II : Formulaire de déclaration d'un incident ou risque d'incident en réactovigilance

I- Objectifs du travail

A la suite de discussions entre l'Afssaps et des experts pathologistes, il est apparu qu'au sein des cabinets et des services d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP), de très nombreux produits utilisés sont marqués CE par leurs fabricants au titre de la directive européenne 98/79/CE transposée dans le code de la santé publique par l'ordonnance n°2001-198 du 1^{er} mars 2001. Cependant, parmi eux, certains produits ne répondent pas à la définition du dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) selon la directive précitée. Inversement, certains dispositifs semblent y répondre et ne sont pas marqués CE.

L'Afssaps a donc décidé, en accord avec la commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, de mener une étude pour permettre :

- d'une part, de faire un recensement des dispositifs utilisés en ACP,
- d'autre part, de définir quels types de dispositif devraient être marqués CE au titre de la directive 98/79/CE pour leur mise sur le marché ou ne pourraient pas être marqués CE eu égard à leurs caractéristiques et à la destination revendiquée par le fabricant.

Pour cela, un groupe de travail a été constitué. Il regroupe des médecins pathologistes et des cadres en ACP (liste des membres en annexe I).

II- Cadre réglementaire

La mise sur le marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) est réglementée par la directive européenne 98/79/CE transposée dans le code de la santé publique par l'ordonnance n°2001-198 du 1^{er} mars 2001.

Cette réglementation stipule que les DMDIV ne peuvent être mis sur le marché européen que si leurs fabricants y ont apposé préalablement le marquage CE. Ce marquage CE atteste de la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité définies dans la directive 98/79/CE.

Les exigences essentielles sont constituées :

- d'exigences générales : les dispositifs doivent être conçus de façon à ce que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique ni la sécurité ni la santé des patients et des utilisateurs, ils doivent atteindre les performances qui leurs sont assignées par le fabricant (sensibilité, spécificité, exactitude...), les risques éventuels doivent être acceptables au regard des bienfaits apportés au patient
- d'exigences relatives à la conception et à la fabrication

En tant qu'autorité compétente en matière de dispositif médical de diagnostic *in vitro*, l'Afssaps a une double mission de vigilance et de surveillance du marché.

La directive européenne 98/79/CE définit les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de la façon suivante :

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

- concernant un état physiologique ou pathologique
- ou
- concernant une anomalie congénitale
- ou
- permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels
- ou
- permettant de contrôler des mesures thérapeutiques. » (article 1^{er})

En outre la directive (article 1^{er}) précise également que :

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

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

Il en découle que d'autres domaines que la biologie médicale sont concernés par la directive 98/79/CE et notamment des spécialités médicales comme l'anatomie et cytologie pathologiques.

III- Conclusions concernant le statut des produits utilisés en anatomie et cytologie pathologiques

Depuis 2003, les professionnels de l'anatomie et cytologie pathologiques (pathologistes, cadres et techniciens) ont vu apparaître sur le marché des produits marqués CE. Il semble que la plupart des produits d'ACP actuellement marqués CE ne répond pas à la définition du DMDIV. Les fabricants ont pu procéder au marquage CE par excès de certains dispositifs en réponse à des appels d'offres de services financiers de certains hôpitaux par assimilation avec les produits de biologie qui répondent aujourd'hui à la définition de DIV. En effet, selon le Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA) les produits utilisés en biologie doivent suivre la réglementation et donc être marqués CE.

Une mise au point s'est donc avérée nécessaire : certains produits doivent être marqués CE car ils répondent à la définition prévue dans la directive 98/79/CE et ont des caractéristiques spécifiques ; certains produits ne peuvent pas être marqués CE (hors champ d'application – marquage indu).

Cependant, et conformément à ce qui est indiqué dans la directive, c'est principalement la destination du dispositif décrite par le fabricant qui définit le statut du produit. Ainsi, si un produit est destiné par un fabricant à être utilisé pour le diagnostic *in vitro* et présente des caractéristiques spécifiques, alors il entre dans le champ d'application de la directive et il doit être marqué CE pour sa mise sur le marché. Si un autre fabricant ne destine pas un produit de même nature au diagnostic *in vitro*, le produit ne peut pas être marqué CE.

Pour certains produits frontières, la commission européenne a fait paraître le guide d'application MEDDEV 2.14/1 « Borderline Issues ». Ce guide décrit notamment le champ des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et des produits à usage général de laboratoire et citent des exemples. D'autres exemples sont discutés en groupe de travail européen

« borderline classification », par exemple le cas des lames utilisées en ACP (21/09/07). Si ces dernières ne présentent pas de caractéristiques particulières, les lames ne peuvent pas être marquées CE même si le fabricant les destine à un usage de diagnostic *in vitro*.

L'analyse par le groupe d'experts et l'Afssaps de nombreuses notices d'utilisation de produits utilisés en ACP montre que, sur la base de la définition du dispositif médical de diagnostic *in vitro* selon la directive 98/79/CE :

- Doivent être marqués CE car répondant à la définition du dispositif médical de diagnostic *in vitro* selon la directive 98/79/CE, les produits suivants lorsqu'ils sont destinés au diagnostic *in vitro* par le fabricant :

- les anticorps (pour immunocytochimie)
- les sondes oligonucléotidiques (pour PCR)
- les automates d'immunocytochimie et/ou d'hybridation *in situ*
- les appareils de lecture automatisée spécifiquement dédiés à une analyse
- les récipients pour échantillons, y compris les récipients pré remplis contenant un milieu de conservation et/ou de transport
- les milieux de conservation et de transport (liquide)

(liste non exhaustive)

- Ne peuvent pas être marqués CE, car répondant à la définition de produit à usage général de laboratoire:

- les colorants
- les lames
- les produits chimiques non spécifiques
- les microscopes
- les monteuses de lamelle
- les centrifugeuses
- les automates à colorer
- les microtomes
- les cryostats
- les automates d'imprégnation
- les automates d'inclusion
- les colleuses de film

(liste non exhaustive)

*Remarque : Si le fabricant assigne pour des produits habituellement considérés comme à usage général de laboratoire une destination particulière (indication diagnostique spécifique et documentée) et des caractéristiques spécifiques dans ce diagnostic, les dispositifs sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.*

IV- Rappels concernant la réactovigilance

Indépendamment du fait que le marquage CE atteste de la conformité d'un dispositif aux exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE, cette dernière prévoit également l'organisation d'une vigilance (réactovigilance) qui recense « tout dysfonctionnement, défaillance ou altération des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif ainsi que toute inadéquation dans l'étiquetage ou les instructions d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné, directement ou indirectement, la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'autres personnes ».

L'Afssaps évalue les incidents ou risques d'incidents et exploite ces informations dans un but de protection de la santé des personnes. L'Afssaps met en place et assure, le cas échéant, le suivi des actions correctives décidées par son Directeur général pour éviter que les incidents ou risques d'incidents se reproduisent. A ce jour, l'Afssaps a recensé 7 incidents d'ACP.

Une meilleure information des médecins pathologistes en matière de réactovigilance permettrait vraisemblablement de recenser un plus grand nombre de signalement et donc de prévenir la survenue d'éventuels incidents (formulaire de déclaration en annexe II – des informations complémentaires sont disponibles dans la rubrique réactovigilance du site internet de l'afssaps www.afssaps.sante.fr).

ANNEXE I
Liste des membres du groupe de travail

Docteur Eric ANGER – Coordonnateur
Cabinet d'Anatomie et cytologie pathologiques - ALENCON

Docteur Beatrix COCHAND-PRIOU
Service d'anatomie et cytologie pathologiques - Hôpital Lariboisière - PARIS

Professeur Philippe GAULARD
Département de pathologie - Hôpital Henri Mondor - CRETEIL

Docteur Thomas PETIT
Cabinet de pathologie - AMIENS

Madame Françoise LAVAL
Service anatomie cytologie pathologiques - Hôpital Bichat-Claude Bernard - PARIS

Madame Marie-Claude FALZONE
Département de pathologie - Hôpital Henri Mondor – CRETEIL

ANNEXE II :

**Formulaire de déclaration d'un incident
ou risque d'incident en réactovigilance**

Circonstances et conséquences de l'incident ou du risque d'incident

Date de survenue :

lieu de survenue :

Nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur si différent du déclarant

Nature de l'incident

Description des faits et conséquences constatées
(joindre les données chiffrées nécessaires à l'expertise)

Une description plus complète sur papier libre de 9 page(s) est jointe à cette fiche

Le fabricant ou fournisseur est-il informé de l'incident ou risque d'incident ?

Oui

Non

Si oui , quelle attitude a-t-il préconisée ?

Mesure(s) prise(s) par l'utilisateur le cas échéant (mesures conservatoires)