

Maisons-Alfort, le 14 juin 2006

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet de décret relatif au contrôle de conformité des réactifs destinés aux analyses réalisées dans les domaines de la santé publique vétérinaire et de la protection des végétaux et modifiant le code rural

LA DIRECTRICE GENERALE

Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 09 février 2006 sur un projet de décret relatif au contrôle de conformité des réactifs destinés aux analyses réalisées dans les domaines de la santé publique vétérinaire et de la protection des végétaux et modifiant le code rural.

Contexte

L'article 115 de la loi 2005-157 du 23 février 2005 relative au développement des territoires ruraux a introduit dans la partie législative du livre II du code rural (Santé publique vétérinaire et protection des végétaux), l'article L. 203-1 qui constitue l'article unique du chapitre III (Réactifs) du titre préliminaire (Dispositions communes) du livre II.

Le législateur a prévu un dispositif réglementaire d'application de l'article L.203-1 comportant explicitement un décret en conseil d'état, dont le projet fait l'objet de la saisine, et une « liste de réactifs fixée par le ministre ». Le projet de décret comporte différents articles dont la numérotation reprend celle des articles du code rural, et fait directement référence aux chapitres, titres et livre du code rural. En raison de la portée générale des dispositions d'un décret en conseil d'état, le projet prévoit d'ores et déjà d'être complété par des arrêtés du ministre chargé de l'agriculture.

Les dispositions de ce texte visent à définir, pour des réactifs dont il précise que la liste sera définie par arrêté, trois niveaux de contrôle selon le domaine analytique du réactif et le risque sanitaire considéré. Pour le 1^{er} niveau, seule est imposée la mise en place d'un système qualité certifié, pour le 2^{ème} niveau s'y ajoutent un contrôle sur dossier et un contrôle initial de conformité du réactif par le laboratoire national de référence compétent, complétés enfin par un contrôle de chaque lot pour le 3^{ème} niveau.

Aucun titre ou dispositif de projet de texte d'application n'est joint, mais la saisine indique que l'Afssa sera consultée sur les projets d'arrêtés d'application de ce décret.

Par ailleurs, la loi sur le développement des territoires ruraux ne pouvait prendre en compte à l'époque de son élaboration certains éléments concernant la disponibilité des produits biologiques à usage de diagnostic in vivo et in vitro, mentionnés en matière de santé animale dans le rapport d'auto saisine de l'Afssa publié après celle-ci. Ainsi seul le volet contrôle des réactifs apparaît visé par ce texte soumis pour avis.

Enfin, ce projet vient après diverses tentatives historiques de certification libre ou plus ou moins encadrée de la qualité des réactifs biologiques, toutes infructueuses et abandonnées depuis de nombreuses années.

Questions posées

L'article L. 203-1 du code rural énonce le principe d'un contrôle de conformité pour des réactifs dont, la liste est fixée par le ministre chargé de l'agriculture et qui sont destinés à des analyses effectuées dans les domaines de la santé publique vétérinaire et de la protection des végétaux au sens du livre II du code rural.

L'étude de la saisine consiste donc d'une part à inscrire ce projet dans un contexte plus général déjà décrit en ce qui concerne le domaine de la Santé animale dans le Rapport d'auto saisine Afssa « Produits biologiques de diagnostic et de prévention », et d'autre part à évaluer le seul dispositif de contrôle prévu par ce projet de décret, notamment vis-à-vis de son champ d'application.

Méthode d'expertise

L'expertise collective a été réalisée par un groupe de travail ad hoc créé par la décision n° 2006/03/137 du 3 mars 2006 de la directrice générale de l'Afssa, assisté du CES Santé animale pour ce qui concerne son domaine spécifique.

Le groupe de travail comprenait des représentants de l'Afssa, des laboratoires nationaux de référence des domaines concernés, des laboratoires publics agréés et deux rapporteurs de la saisine auprès du CES Santé animale.

Le travail a été effectué à l'aide des documents suivants :

- Documents fournis par le demandeur et accompagnant la saisine :
 - Projet de décret
- Autres documents fournis par le demandeur :
 - Rapport du conseil général vétérinaire « les réactifs destinés aux analyses vétérinaires – Propositions pour la mise en place d'une réglementation » (2005)
 - Code de la santé publique (nouveau) : livre II, titre II (dispositifs de diagnostic in vitro), chapitre 1er (régime juridique) des cinquièmes parties législative et réglementaire : articles L5221-1 à L5221-8 et R5221-1 à R5221-39 y joint l'article R5211-4
- Documents de l'Afssa :
 - Rapport sur les produits biologiques de diagnostic et de prévention (2005)
- Documents rassemblés par le président du groupe de travail :
 - Directive 98/79/CE du parlement européen et du conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Dans un premier temps le groupe de travail a produit un rapport et effectué une compilation de l'ensemble des remarques émises par ses membres par voie électronique.

Ces documents ont été présentés, discutés et amendés par le Comité d'experts spécialisé « Santé animale », réuni le 12 avril 2006.

Puis les remarques et le projet de rapport du CES Santé animale ont été soumis au groupe de travail qui a émis de nouveaux commentaires.

Le CES Santé animale a validé son rapport à l'issue de sa réunion du 10 mai 2006.

La présente synthèse a été effectuée sur la base de ce rapport et de l'ensemble des remarques des membres du groupe de travail.

Argumentaire

Analyse du projet de décret

I Analyse générale

A. Positionnement général du texte

En accompagnement de ce projet et en amont, il manque une étude d'intérêt, de faisabilité et d'impact qui permettrait de définir des besoins et des objectifs stratégiques.

Il semblerait opportun qu'une telle démarche, pour être pleinement efficace, s'inscrive dans le cadre d'une réglementation communautaire, qui n'existe pas à ce jour. Mais à défaut, le

dispositif pourrait s'inspirer de ceux existants dans d'autres pays, dont les membres de l'Union européenne, et à l'OIE.

Cette phase initiale de bilan et de réflexion devrait être conduite avec toutes les parties prenantes.

En particulier en matière de santé animale, l'Afssa renvoie aux recommandations, issues du rapport d'auto saisine sur la disponibilité des produits biologiques de diagnostic et de prévention (2005), et dont aucune n'est reprise dans le projet soumis : la sortie isolée de ce texte comportant uniquement des contraintes additionnelles de déclaration et de contrôle de réactifs et situé hors du cadre d'une approche globale sur la garantie de disponibilité des produits biologiques de diagnostic aboutirait à aggraver une situation déjà fort préoccupante, et s'avèrerait rapidement contreproductive.

Le projet soumis ne s'appuie sur aucun texte communautaire, il s'agit d'un projet de réglementation nationale, au contraire des dispositions du code de la santé publique relatives aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, qui transposent la directive 98/79/CE. Ce projet de texte entraîne ainsi des obligations supplémentaires pour les professionnels du réactif intervenant sur le territoire national. Il convient donc de peser le risque d'imposer une réglementation trop contraignante, qui rendrait impossible la mise sur le marché de réactifs à faible valeur ajoutée ou à faible potentiel économique, réactifs qui peuvent pourtant être indispensables pour la gestion de programmes sanitaires de prévention ou de lutte. Une réglementation contraignante qui ne prendrait pas en compte ce risque pourrait conduire à la remise en cause de programmes sanitaires de surveillance, de prévention ou de lutte de l'Etat ou des organisations professionnelles de l'élevage ainsi qu'à l'absence de moyens de gestion de situations d'urgence.

En complément, l'absence de règles générales sur la détention des outils de diagnostic pour les maladies réglementées (MARC) (ex. : Brucellose, Pestes Porcines, Maladie d'Aujeszky pour lesquelles elles existent vs Pestes aviaires où ce n'est pas le cas) risque de rendre délicate l'application de ce texte dans le contexte de libre circulation communautaire.

En matière de santé et protection des végétaux, l'Afssa souligne que les efforts actuels d'harmonisation européenne des méthodes analytiques risquent d'être compromis par des contraintes non applicables dans les autres Etats membres. En outre, bien plus qu'en matière vétérinaire, le marché des réactifs du secteur phytosanitaire est très étroit, et des contraintes trop fortes uniquement au niveau national risquent de conduire les producteurs à se désinvestir du marché français.

B. Dispositions absentes

Tout comme l'article L203-1 du Code rural, le projet de décret ne comporte aucune définition du réactif. Il apparaît judicieux de définir à ce niveau le domaine d'application de la législation mise en place afin de ne pas l'étendre abusivement à tout produit susceptible d'entrer dans une analyse. Par ailleurs, il convient sans aucun doute d'exclure explicitement les réactifs de diagnostic in vivo qui relèvent de la législation sur le médicament vétérinaire.

De la même façon, il manque les définitions du fabricant et du distributeur. Or, par exemple dans le domaine de la protection des végétaux, on rencontre des répartitions de rôles parfois complexes : un laboratoire de recherche obtient des antigènes purifiés et les utilise pour immuniser un animal. Les anticorps (ou les hybridomes) obtenus et « validés » sont transmis à un « fabricant/conditionneur » qui les purifie, les couple à des enzymes (ou les met en culture, pour les hybridomes). Il les transmet à un distributeur qui les met sur le marché.

Un troisième acteur est absent du champ même du texte : l'importateur, qu'il conviendrait également de définir et d'intégrer.

L'aspect réactovigilance est uniquement abordé dans l'article R 203-4 sous l'angle des obligations. Cet aspect de la surveillance de la qualité opérationnelle d'un réactif mériterait un traitement plus global afin d'en tirer un réel bénéfice collectif. L'indépendance des utilisateurs de réactifs vis-à-vis des fabricant, distributeur, importateur n'est pas suffisamment prise en compte dans le cadre de cet article (cf. §F).

II Analyse des dispositions de chaque article

C. Article R 203-1

1) Critères d'inclusion dans la liste et de classement par niveau

Les deux critères, « domaine analytique concerné » et « risque sanitaire » doivent être définis, afin d'éviter toute redondance et de permettre aux personnes chargées d'établir la liste de travailler selon des notions précises et partagées. Les responsabilités de l'évaluation de ce risque et de l'affectation des réactifs dans l'une des 3 catégories doivent être également attribuées et précisées.

Enfin, les réactifs produits par des LNR devraient être considérés différemment selon qu'il existe ou non des réactifs industriels disponibles et de qualité jugée adéquate : ainsi les réactifs produits uniquement par les LNR ne devraient pas être inclus dans la liste.

2) Catégories

L'affectation d'un type de réactif dans l'une des catégories mises en place doit s'appuyer en outre sur des critères précis, par exemple : appartenance à la liste MARC et/ou MADO ; enjeux d'import/export, etc...

3) Liste des réactifs

a) Nature de la liste

De quels éléments se composerait la liste ? Le texte devrait préciser qu'il s'adresse aux types de réactifs industriels commercialement disponibles et à leurs équivalents.

b) Procédure d'inclusion et de maintenance dans la liste.

Sans procéder à une description détaillée de la procédure, le texte devrait indiquer les garanties dont s'entoure le Ministre pour établir la liste et classer les réactifs ainsi que pour garantir sa mise à jour régulière : avis, consultations,... ; des LNR, de l'Afssa,...

4) Dispositions manquantes

Les LNR, qui ne sont pas dans la plupart des cas fabricants de réactifs au sens commercial du terme, sont régulièrement amenés à être des producteurs-fournisseurs exclusifs de réactifs spéciaux hors marché concurrentiel et ne peuvent répondre aux mêmes exigences que celles s'imposant aux fabricants/distributeurs industriels.

Il existe également dans le domaine de la protection des végétaux, des marchés de réactifs extrêmement étroits, dont les lots sont produits dans des laboratoires de recherche, parfois étrangers, et ce depuis très longtemps. Ce sont les laboratoires d'analyses et de référence, le plus souvent publics, qui ont sélectionné au fil du temps les réactifs de la meilleure qualité. Ces producteurs particuliers n'investiront vraisemblablement pas pour se mettre en conformité avec les exigences du décret.

Une catégorie de réactifs qui serait exonérée des obligations de contrôle, au moins à titre transitoire, serait donc nécessaire. Dans ce dernier cas, il conviendrait que l'Etat prenne le relais en mettant en place des dispositions pour faire produire, dans les conditions de qualité requises, des réactifs d'intérêt public au marché confidentiel.

D. Article R 203-2

De façon générale, sur le plan de la forme, la lecture des exigences requises pour chaque catégorie de réactifs n'est pas rendue facile en raison de la structure rédactionnelle adoptée.

1) Article R 203-2 ;I

Il convient de mentionner « la norme ISO 9001 dans sa version en vigueur » et de ne pas en préciser le millésime. En outre il convient également de prévoir des exigences en matière de qualité pour l'importation et la distribution des réactifs (transport, stockage, fabrication à

l'étranger,...). Les distributeurs et importateurs de réactifs devraient être également soumis à l'obligation de conformité à la norme ISO 9001.

La notion « d'organisme certificateur accrédité » doit être remplacée par celle « d'organisme certificateur de systèmes de management de la qualité accrédité par un organisme accréditeur signataire de l'accord de reconnaissance mutuelle EA (European Cooperation for Accreditation) pour l'Europe ou l'IAF (International Accreditation Forum) ».

En outre, dans la mesure où les LNR seraient reconnus comme un type de fournisseurs produisant une catégorie spécifique de réactifs, ce qui entre effectivement parmi les missions confiées à certains d'entre eux au titre de leur missions de LNR, il conviendrait de les exclure de l'exigence du respect de la norme ISO 9001, en demandant à ce qu'ils soient sous assurance qualité pour cette activité.

Or, le référentiel NF EN ISO/CEI 17025 est approprié, puisque le LNR doit assurer la qualité du réactif qu'il utilise quand il valide les méthodes d'essais qu'il développe et pour lesquelles il est accrédité. Le LNR partage ses réactifs ainsi validés avec d'autres laboratoires eux mêmes accrédités. Par contre un LNR qui fournirait des réactifs de catégorie A, B ou C sur un marché concurrentiel devrait être certifié ISO 9001.

Enfin, le texte devrait mentionner les conséquences de la perte, ou de la suspension de la certification ISO 9001 pour le fabricant/ distributeur/ importateur et indiquer si le professionnel et/ou le certificateur sont tenus d'informer un organisme, et lequel, de cette perte ou suspension de la certification.

2) Article R 203-2 ;II

Sans décrire la procédure en détail, le texte devrait indiquer les garanties d'expertise dont s'assure le Ministre pour établir le référentiel : avis, consultation... ; des LNR, de l'AFSSA,...

3) Article R 203-2 ;III

Sans décrire la procédure, le texte devrait indiquer les garanties d'expertise dont s'entoure le Ministre pour établir les modalités des contrôles de lot : avis, consultations,... ; des LNR, de l'Afssa,...

Enfin, alors que sont prévues les sanctions pénales à l'article R203-6, les sanctions administratives pratiques du contrôle de conformité et leurs modalités d'application (notamment en cas de résultats défavorables) ne sont pas définies.

E. Article R 203-3

Cet article devrait s'appliquer également aux importateurs.

La notion de modification majeure est trop vague et laisse trop de place à l'interprétation. Elle devrait être précisée, sinon supprimée, pour laisser alors au LNR toute latitude d'évaluation de l'impact de la modification sur les performances du réactif et sur la qualité des analyses et des résultats.

Il conviendrait de préciser ici ou dans un texte d'application, l'étendue et la nature des pouvoirs d'investigation du LNR au titre de cet article.

Il y a également lieu de préciser que le fabricant/ distributeur/ importateur doit informer le LNR « sans délai dès qu'il a connaissance de la modification ». En outre, il serait pertinent que les devoirs d'information et/ou de retrait de lot du professionnel tels que mentionnés au second alinéa de l'article R203-4 s'appliquent également aux non conformités relevées à la suite d'investigations du LNR au titre de l'article R203-3.

F. Article R 203-4

Cet article devrait s'appliquer également aux importateurs.

Il convient de relever une question déjà actuelle pour les analyses relevant du domaine de la protection des végétaux et pour celles relevant de la santé publique vétérinaire : l'interdépendance entre fabricant/ distributeur/ importateur de réactifs et laboratoires utilisateurs, résultant par exemple, de prises de participations financières des premiers dans le capital des seconds. Les obligations de déclaration de suspicions en cas de variations des performances d'un réactif, les rendus de résultats à l'occasion d'études de terrain pourraient, dans cette situation, constituer des conflits d'intérêt préjudiciables à l'efficacité de la réactovigilance

Aussi faut-il d'une part, indiquer quels sont les utilisateurs qui peuvent déclarer valablement une suspicion de variation des performances d'un réactif (laboratoires agréés,... ?) et apparaît-il d'autre part nécessaire que certains soient tenus de le faire sous peine de sanctions. Et il faut également préciser à qui la suspicion doit être déclarée : LNR, préfet, ministre,... ?

En cas de pluralité de domaines analytiques pour un réactif, il conviendrait de désigner quel LNR est compétent.

Le LNR compétent devrait pouvoir étendre le contrôle de conformité à d'autres lots si il le juge pertinent.

Enfin, il faudrait indiquer l'étendue des pouvoirs et la latitude d'appréciation du LNR pour déclencher et mener le contrôle de conformité, ainsi que les conséquences, en termes de gestion du lot, d'un refus de se soumettre à un contrôle de conformité.

En cas de non conformité démontrée, il convient d'indiquer que le fabricant/ distributeur/ importateur est tenu d'informer les utilisateurs et éventuellement de rappeler le ou les lots mis en cause et de tenir disponibles pour le LNR les preuves de réalisation effective de cette information et de ce rappel.

Par ailleurs, il apparaît opportun de prévoir qu'un LNR puisse décider de faire des contrôles inopinés sur des lots de réactifs en cours de vie.

G. Article R 203-5

L'article devrait s'appliquer également aux importateurs.

Il convient de prévoir un arrêté d'application pour ces dispositions, afin de préciser les modalités (nombre ou volume) de conservation des échantillons et de tenir compte de situations particulières comme celle des antisérums qui sont parfois utilisés pendant 10 à 20 ans dans le domaine phytosanitaire.

H. Article R 203-6

La non déclaration d'une suspicion de variation de performances, devrait être pénalisée (cf. R203-4).

Conclusion et recommandations

1. Conclusion.

La loi 2005-157 du 23 février 2005 relative au développement des territoires ruraux, en créant l'article L. 203-1 du code rural a rendu obligatoire la mise en place d'un dispositif réglementaire de contrôle de conformité préalable à la mise sur le marché des réactifs destinés aux analyses réalisées dans les domaines de la santé publique vétérinaire et de la protection des végétaux par décret en conseil d'état.

Le dispositif de contrôle proposé présente des dispositions brèves, simples et générales lui

permettant de couvrir l'ensemble des domaines. Il met en place un contrôle de conformité des réactifs destinés aux analyses réalisées dans les domaines de la santé publique vétérinaire et de la protection des végétaux, il vise ainsi à contribuer à une sécurité sanitaire accrue dans lesdits domaines en assurant une meilleure qualité des analyses, donc de leurs résultats, notamment celles effectuées dans le cadre des programmes de prévention, de surveillance, de contrôle ou d'éradication en santé animale, hygiène des denrées alimentaires destinées à l'homme ou aux animaux, et protection des végétaux.

Néanmoins ce texte comporte de nombreux manques et imprécisions et ne répond pas à un objectif qui semble prioritaire : le maintien de la disponibilité sur le marché de réactifs à faible potentiel commercial, réactifs qui peuvent pourtant s'avérer indispensables à la gestion de programmes sanitaires.

Considérant que le projet ne comporte pas de dispositifs spécifique, incitatif, transitoire ou dérogatoire, qu'ainsi il renforce un risque d'absence de développement et de disparition de certains réactifs indispensables à l'application de certains programmes réglementaires,

Considérant qu'il apparaît primordial de garantir la disponibilité d'un certain nombre de réactifs, et de ne pas aggraver une situation déjà fort délicate en alourdissant les contraintes de contrôle des réactifs.

Considérant ainsi qu'il serait inopportun et contre productif de publier isolément un texte ne prenant pas en compte le contexte global de la disponibilité des réactifs, en particulier biologiques, de diagnostic in vitro,

Considérant que le dispositif ne prend absolument pas en compte certaines particularités de ce marché spécifique telles que l'étroitesse et l'absence de rentabilité du marché de certains produits importants, la disponibilité de certains autres uniquement auprès des laboratoires de référence dans un cadre non concurrentiel,

Considérant que le texte proposé est incomplet : absence de certaines définitions, imprécision sur les attributions et les étendues de tâches et de responsabilités, les domaines d'application...,

Considérant qu'il serait utile qu'une telle démarche se fasse dans un cadre communautaire,

L'actuel projet de décret conduit à un avis défavorable dans l'attente de la proposition d'un ensemble prenant en compte la nécessité de maintenir et développer la disponibilité des produits de diagnostic in vitro, tout en en garantissant le niveau de qualité.

2. Recommandations.

L'Afssa recommande :

- de déterminer les besoins et de définir des objectifs stratégiques en matière de contrôle des réactifs dans les domaines d'application du texte ;
- de sensibiliser les instances communautaires sur la nécessité de la mise en place d'une réglementation communautaire sur ce sujet ;
- de définir certaines notions et de mieux cerner certains domaines d'application, et notamment :
 - de définir le réactif et ses différentes catégories ; le fabricant, le distributeur et l'importateur de réactifs ; les critères « domaine analytique » et « risque sanitaire » ;
 - d'inclure les importateurs dans le domaine d'application du texte ;

- de préciser que les réactifs analytiques sont uniquement les réactifs de diagnostic in vitro et ont donc, de ce fait, un régime juridique inexistant
- d'organiser le régime juridique pour qu'il ne contribue pas à diminuer la rentabilité commerciale de certains réactifs utiles ou indispensables à la gestion des programmes sanitaires, notamment réglementés, et qu'il incite à créer des produits ayant ou acquérant de telles caractéristiques,
- de prévoir une catégorie et un régime juridique dérogatoire ou transitoire pour les réactifs fabriqués par les LNR dans un cadre non concurrentiel et/ou dédiés à un usage et/ou une espèce mineurs. Dans le cas d'un régime transitoire, il conviendrait que l'Etat organise et mette en place des dispositions incitatives pour faire produire selon le régime juridique commun, dans les conditions de qualité requises, des réactifs d'intérêt public au marché confidentiel.
- d'indiquer que la liste est catégorielle et de préciser que les distributeurs et importateurs devraient être également soumis à la norme ISO 9001, et de prévoir une dérogation à cette obligation pour les LNR fournisseurs de réactifs en ne les soumettant qu'à l'obligation d'être sous assurance-qualité conformément à la norme ISO 17025, conformément aux exigences qu'ils doivent satisfaire pour leur agrément en tant que LNR dont l'une des missions peut être de fournir des réactifs non commercialisés ;
- d'encadrer, en amont du traitement des suspicions de variations de performances, le dispositif de déclaration de ces suspicions par les laboratoires.
- de déterminer le régime administratif de la mise sur le marché des réactifs : soit une approche de type « autorisation préalable », soit une approche de type « certification de conformité », soit une approche mixte.
- de décrire le processus de la mise sur le marché et du maintien de la mise sur le marché des réactifs (1^{ère} autorisation, suspension, retrait, rendu...) notamment en cas de contrôles défavorables, en se fondant sur une démarche de reconnaissance d'une aptitude en fonction de l'usage attendu (« Fitness for purpose »).
- de décrire le rôle et les pouvoirs, ou de prévoir l'articulation du texte avec le rôle et les pouvoirs des Laboratoires nationaux de référence en matière de contrôle des réactifs (fourniture de matériels de référence, réalisation d'essais inter laboratoires et de contrôles réguliers ou aléatoires) et de « sanctions administratives » de ces contrôles.
- d'organiser globalement la réactovigilance dans ses différentes dimensions (obligations et valorisation).

Mots clés : réactifs de santé publique vétérinaire, réactifs de protection des végétaux, analyses, attestation initiale de conformité, contrôle de conformité, lot, fabricant, distributeur, importateur, caractéristiques, performances.

Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse à la saisine de la DGAI, concernant le projet de décret relatif au contrôle de conformité des réactifs destinés aux analyses réalisées dans les domaines de la santé publique vétérinaire et de la protection des végétaux et modifiant le code rural.