

Maisons-Alfort, le 5 décembre 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 (Afssa) a été saisie le 28 juillet 2006 sur un nouveau 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 Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) demande à l'Afssa lui faire part de son avis sur ce nouveau projet et notamment de lui faire savoir si les modifications effectuées permettent à l'agence de reconsidérer la conclusion de son avis du 14 juin 2006.

Avis du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

Le Comité d'experts spécialisé « Santé animale », réuni le 8 novembre 2006, formule l'avis suivant :

« Contexte et questions posées

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 ». 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 ajoute 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 le texte d'accompagnement indique que l'Afssa sera consultée sur les projets d'arrêtés d'application de ce décret.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments avait été saisie (saisine n°2006-SA-0063) le 9 février 2006 sur un premier projet de décret. L'avis formulé le 14 juin 2006 était défavorable, accompagné de différentes remarques et recommandations.

Suite à cet avis défavorable un projet de texte amendé, prenant en compte certaines des recommandations formulées dans l'avis de l'Afssa du 14 juin 2006, a été soumis à l'Afssa le 28 juillet 2006 pour avis.

Méthode d'expertise

Comme pour la saisine n°2006-SA-0063, 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 direction 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 trois rapporteurs de la saisine auprès du CES Santé animale.

Un rapport initial a été rédigé par trois rapporteurs et a été présenté, discuté et validé par le Comité d'experts spécialisé « Santé animale », réuni le 8 novembre 2006.

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

- Documents fournis par le demandeur et accompagnant la saisine :
 - *Projet de décret initial ;*
 - *Projet de décret amendé ;*
 - *Lettre du demandeur.*
- 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 est joint l'article R5211-4.*
- Documents de l'Afssa :
 - *Rapport sur les produits biologiques de diagnostic et de prévention (2005).*
 - *Avis du 14 juin 2006 (saisine 2006-SA-0063).*
- 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.*
- Contact téléphonique avec la personne en charge du dossier à la DGAI, après accord de l'Afssa.

Dans un premier temps l'avis des membres du groupe de travail a été sollicité par voie électronique et transmis aux rapporteurs. Dans un second temps, les rapporteurs ont :

- *réalisé une analyse générale du texte, en inventoriant notamment les remarques et recommandations formulées dans le précédent avis et non prises en compte.*
- *étudié, article par article, les modifications proposées par le demandeur, contrôlé dans quelle mesure elles répondaient aux recommandations du précédent avis, et éventuellement formulé des remarques sur ces modifications.*

Argumentaire

5.1) Analyse générale : remarques et recommandations formulées dans le précédent avis et non prises en compte

Il est difficile d'évaluer de façon pertinente les carences de ce projet de décret. En effet trois arrêtés doivent venir le compléter :

- un arrêté qui fixera la liste des réactifs concernés, en les classant dans les trois catégories.

- un arrêté qui devra définir les modalités de délivrance, de suspension et de retrait de l'attestation initiale de conformité et de réalisation des contrôles de conformité.

- un arrêté qui devra définir les circonstances et les modalités selon lesquelles un fabricant, importateur, distributeur de réactif de catégorie B ou C est tenu d'informer le LNR des modifications notables des caractéristiques et de l'efficacité dudit réactif.

Certaines remarques formulées dans cette analyse générale entreront peut-être dans le champ de ces arrêtés.

5.1-1) Disponibilité des réactifs à faible rentabilité commerciale

Les recommandations du précédent avis relatives aux risques d'absence de développement et de disparition de certains réactifs indispensables à l'application de certains programmes réglementaires, suite à la mise en place de cette réglementation, ont été partiellement intégrées dans cette version amendée du projet de décret, en prenant en compte la situation particulière des LNR.

Le demandeur spécifie également, dans son courrier d'accompagnement, que l'inclusion d'un réactif dans la liste prévue par la loi n'est pas obligatoire, ce qui n'apparaît pas clairement à la lecture du projet de décret.

Ainsi certains réactifs à faible rentabilité commerciale, pourraient être exclus du champ d'application de ce projet de décret, évitant ainsi le surcoût consécutif à cette application. Par contre, aucun dispositif incitatif n'est envisagé. Ce projet ne semble donc pas modifier la situation vis-à-vis de ce problème de la disponibilité des réactifs à faible rentabilité commerciale. Il n'apporte pas non plus de solutions aux différents problèmes soulevés par le « rapport sur les produits biologiques de diagnostic et de prévention » (Afssa 2005).

On ne peut que regretter l'absence persistante de prise en compte des recommandations émises dans ce rapport, dont certaines concernent pourtant directement les outils de diagnostic.

5.1-2) Cadre communautaire

Le projet soumis à l'avis, comme le précédent, 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 de diagnostic in vitro.

Du fait de cette absence d'harmonisation de la réglementation européenne, il existera deux niveaux de garantie différents dans la réalisation des analyses faites à partir de prélèvements effectués en France, selon le pays dans lequel ces analyses seront réalisées. Ainsi, des analyses pourront être effectuées avec des réactifs répondant aux contraintes imposées par ce projet de décret (cas des analyses réalisées en France) ou avec des réactifs ne répondant pas à ces contraintes (cas des analyses réalisées dans des

Etats membres de la Communauté Européenne ou de l'espace économique européen).

La notion de laboratoires agréés, appliquée aux contrôles officiels, devrait permettre d'éviter que des analyses puissent être réalisées avec des réactifs ne répondant pas aux contraintes définies. Par contre, dans le cadre des autocontrôles, les analyses pourront être effectuées dans un laboratoire implanté dans un Etat membre avec un réactif non soumis à ces contraintes. La mise en place d'une réglementation communautaire s'avère donc indispensable.

5.1-3) Cas des réactifs préalablement agréés par l'O.I.E.

Il semble contre productif de refaire tous les contrôles, s'ils ont déjà été préalablement réalisés de façon satisfaisante par un laboratoire de référence de l'office international de épizooties. Dans ce cas l'attestation initiale de conformité (catégories B et C) devrait être automatiquement attribuée.

5.1-4) Absence de règlement sur la détention et l'utilisation des réactifs utilisés dans le cadre d'une maladie animale réputée contagieuse (MARC)

Ce projet de décret n'aborde pas cet aspect. Il serait pourtant judicieux, dans un contexte de libre circulation des marchandises (cf. § 5.1.2), que la détention et l'utilisation des réactifs utilisés dans le cadre d'une maladie animale réputée contagieuse soient réservées aux seuls laboratoires agréés pour l'analyse de cette maladie.

5.1-5) Définition du réactif et critères d'inclusion dans la liste

La définition du réactif apparaît dans ce projet de décret : « tout produit ou ensemble de produit destiné aux analyses utilisé dans le cadre du dépistage dans les domaines de la santé publique vétérinaire et de la protection des végétaux ». La notion de domaine de la santé publique vétérinaire devrait être précisée : ce décret s'applique-t-il uniquement aux réactifs destinés au diagnostic des maladies animales soumises à réglementation, ou son application est-elle plus large.

Seuls deux critères d'inclusion des réactifs dans la liste sont définis dans ce projet de décret :

- « le domaine dont ils relèvent »
- « le risque sanitaire »

Ces deux critères mériteraient d'être précisés, afin de faciliter l'identification des réactifs concernés ainsi que leur répartition dans les trois différentes catégories.

La liste des réactifs concernés devrait être fixée par arrêté du Ministre en charge de l'agriculture, et soumise à l'avis de l'Afssa.

5.2) Analyse article par article des modifications proposées au regard des remarques et recommandations formulées dans le précédent avis

5.2-1) Article R -203-1

La rédaction de cet article a été entièrement revue, et permet ainsi d'apporter une définition aux termes de réactif, de fabricant, de distributeur et de prendre en compte la notion d'importation.

Ces définitions sont inspirées de celles présentes dans le code de la santé publique.

Cet article précise également que sont exclus du champ d'application les médicaments vétérinaires (tels que définis à l'article L.5141-1 du code de la santé publique) et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (tels que définis à l'article L.5221-1 du code de la santé publique), lorsqu'ils sont utilisés dans des conditions identiques à celles ayant fait l'objet d'une certification prévue par l'article L.5221-2 du code de la santé publique.

Ces modifications répondent aux recommandations de l'avis formulées dans le paragraphe B « dispositions absentes » de l'avis de l'Afssa qui « demandait de définir certaines notions et de mieux cerner certains domaines d'application..... »

Ce projet de décret ne semble applicable en pratique qu'aux réactifs prêt à l'emploi de type « industriel », il serait préférable de le préciser.

5.2-2) Article R -203-2

Cet article a également été profondément remanié. Il prend en compte les remarques formulées au II) D) 1) de l'Avis du 2006-SA-0063, qui concernaient les modalités de l'application de la norme ISO 9001 pour les producteurs, importateurs et distributeurs, et qui demandaient la prise en compte de la situation particulière du LNR pour lesquels le référentiel NF EN ISO / CEI 17025 est mieux approprié. Toutefois, pour cette situation particulière, la notion de marché concurrentiel, ou non, n'a pas été retenue.

L'article fait référence à une attestation initiale de conformité pour les réactifs de catégories B et C mais ne définit pas les modalités d'établissement de ce document.

L'article R 203-2, conformément aux recommandations de l'Afssa, précise la marche à suivre en cas de non-conformité répétée et les conséquences de cette situation ; il fixe la nature et l'étendue des pouvoirs du LNR, mais ne mentionne plus, contrairement à la première version, l'identité de la structure prenant en charge financièrement les contrôles.

La nouvelle formulation de cet article appelle également d'autres remarques :

- Pour en faciliter la compréhension, il serait souhaitable de faire figurer en préambule la phrase qui constituait l'article R 203 – 1 du premier projet et qui définissait la notion de liste : « la liste des réactifs destinés aux analyses réalisées dans les domaines de la santé publique et de la protection des végétaux et soumis à un contrôle de conformité en application de l'article L.203-1 du code rural est fixée par arrêté du ministre chargé de l'agriculture. En fonction du domaine

analytique concerné et du risque sanitaire, cette liste définit trois catégories de réactifs A, B et C ».

- La lecture des exigences requises pour chaque catégorie de réactif a été rendue plus difficile du fait de cette nouvelle présentation. Il serait préférable, là aussi, pour plus de clarté, de reprendre la formulation « la mise sur le marché d'un réactif de catégorie..... est subordonnée à ... » pour les réactifs de catégorie A, B, C, puis de catégorie B, C, et enfin de catégorie C.
- Enfin pour les réactifs de catégorie A, la seule obligation est que le producteur, importateur et distributeur soit certifié. Il n'est par contre pas précisé quelles sont les modalités de contrôle de cette obligation.

5.2-3) Article R -203-3

Suite aux modifications apportées à cet article, la notion d'importateur a été intégrée et les termes de « modification majeure » remplacés par « modifications notables ». Ceci n'apporte guère plus de précision et l'usage du pluriel est par ailleurs discutable. On peut également s'interroger sur ce que sous entend le terme d' « efficacité » d'un réactif. Ne serait-il pas préférable d'employer le terme de performance (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives).

5.2-4) Article R -203-4

La nouvelle formulation étend l'obligation à l'importateur et à l'utilisateur d'informer le LNR compétent d'une variation inattendue de l'efficacité d'un réactif, alors que, dans la version précédente, seuls le fabricant et le distributeur étaient tenus à cette obligation. Cette modification permet une meilleure surveillance de la dérive éventuelle des performances d'un réactif, donc une amélioration de la « réactovigilance » comme cela avait été demandé dans le précédent avis.

Cette extension de l'obligation est justifiée. Toutefois, cette modification ne prend pas en compte la remarque formulée dans l'avis qui posait le problème de l'interdépendance possible entre fabricant, distributeur, importateur et laboratoires utilisateurs, résultant par exemple, de prises de participations financières des premiers dans le capital des seconds. Même remarque que précédemment pour l'usage du terme « efficacité » du réactif.

5.2-5) Article R -203-5

Le nouveau libellé permet l'application de cet article aux importateurs. Par contre, les modalités de conservation (nombre, volume) des échantillons de chaque lot ne sont pas précisées et devront l'être ultérieurement au travers d'une circulaire.

La partie obligeant le fabricant, importateur, distributeur d'un réactif de catégorie B ou C à faire tout contrôle de conformité demandé par LNR compétent, et à rappeler le et les lots mis en cause serait sans doute plus à sa place dans l'article R 203-2 comme indiqué précédemment.

5.2-6) Article R -203-6

La nouvelle rédaction est, conformément à l'avis de l'Afssa, plus détaillée mais ce texte ne prévoit pas l'obligation pour le fabricant, importateur ou distributeur de tenir informé l'autorité compétente, et les utilisateurs d'une

perte ou de la suspension de sa certification et les conséquences pénales en cas de manquement à cette obligation. Il ne prévoit pas non plus les conséquences d'une perte de la certification du système de management de la qualité (Article R 203-2).

Le libellé de la phrase « la confiscationou de la chose qui en les produit » est à revoir.

Ce nouveau projet de décret a donc été sensiblement amendé et les modifications proposées répondent bel et bien à certaines remarques et recommandations formulées dans l'avis de l'Afssa du 14 juin 2006.

Toutefois, la rédaction de certains articles doit être revue afin d'améliorer la lisibilité de ce projet de décret, certains points méritent d'être précisés et un certain nombre de remarques et considérations de l'avis précité n'ont pas été prises en compte.

Conclusions et recommandations

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie sur un nouveau 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 modifiant le code rural.

Cette nouvelle saisine fait suite à un premier avis défavorable émis par l'Afssa sur un premier projet de décret.

Considérant que l'application de ce projet de décret devrait permettre une amélioration de la qualité des réactifs disponibles sur le marché national ;

Considérant que les amendements apportés à ce projet de décret tiennent compte d'une partie des remarques et recommandations formulées dans l'avis du 14 juin 2006 de l'Afssa ;

Considérant que les précisions apportées laissent supposer que la disponibilité des réactifs à faible rentabilité commerciale ne devrait pas être détériorée par l'application de ce décret ;

Considérant que les modalités de certification d'une part des fabricant/importateur/distributeur et d'autre part des LNR ont été clairement précisées ;

Considérant que les amendements apportés au projet initial précisent la nature et l'étendue des pouvoirs des LNR ;

Considérant que l'implication des utilisateurs améliore sensiblement la surveillance de la qualité opérationnelle d'un réactif, donc la « réactovigilance »,

le CES SA réuni le 8 novembre 2006 donne un avis favorable à ce projet de décret. Le CES SA sera particulièrement vigilant dans les avis qu'il aura à émettre sur les projets d'arrêtés découlant de ce projet de décret et pourrait émettre un avis défavorable si les recommandations suivantes n'étaient pas prises en compte.

Il recommande:

- de veiller, lors de la mise en application de ce décret, à ne pas pénaliser la mise sur le marché de réactifs à faible rentabilité commerciale, et à mettre en place en parallèle des mesures incitatives au maintien et au développement de ces réactifs ;*
- de sensibiliser les instances communautaires sur la nécessité de la mise en place d'une réglementation communautaire sur ce sujet, afin d'éviter que des analyses puissent être réalisées au sein de la Communauté Européenne avec des réactifs présentant des niveaux de garantie différents ;*

- *d'inclure dans ce projet de décret, ou d'adopter un règlement spécifique sur la détention et l'utilisation des réactifs utilisés dans le cadre d'une maladie animale réputée contagieuse ;*
- *de prendre en compte le cas particulier des réactifs préalablement agréés par l'OIE ;*
- *d'apporter des précisions sur les critères d'inclusion dans la liste et sur le terme de « domaine de santé publique vétérinaire » ;*
- *de veiller au maintien d'une indépendance entre, d'une part le fabricant/ importateur/ distributeur et, d'autre part les laboratoires utilisateurs ;*
- *de prendre en compte les propositions de modifications de forme formulées au §5 du présent avis.*

Mots clés : *contrôle de conformité des réactifs, analyses, santé publique vétérinaire, protection des végétaux »*

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 Direction générale de l'alimentation 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.

L'Afssa encourage les instances communautaires à reconnaître la procédure de contrôle des réactifs de l'office international des épizooties (O.I.E.) afin d'éviter le développement de dispositions spécifiques redondantes. Au niveau national, cette reconnaissance de l'agrément des réactifs par l'O.I.E. devrait exonérer le pétitionnaire des exigences de ce décret sur le contrôle de conformité des réactifs destinés aux analyses.

En outre, concernant la disponibilité des réactifs à faible rentabilité commerciale, l'Afssa souhaite être associée au processus d'établissement ou de modification de la liste de ces produits, indispensables à l'application de certains programmes réglementaires, afin d'éviter notamment leur disparition ou leur non développement.

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND